U.F. 04-10956

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 **EXPEDIENTE No.** 04-10956

54 **TITULO** COMPUESTOS DE ALQUILAMIDA N-(3-AMINO-2-HIDROXI-PROPIL) SUSTITUIDOS

51 **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

71 **SOLICITANTES** ELAN PHARMACEUTICALS, INC. y PHARMACIA & UP JOHN COMPANY.

DOMICILIOS South San Francisco, California y Kalamazoo, Michigan, Estados Unidos de América, respectivamente.

74 **APODERADO** EMILIO FERRERO

Código No. 1092

22 **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** 10-02-04

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04010956 00000000 Folios: 600
Fecha (AMD): 2004-02-10 17:44:44 n
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

04 010956 00

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **ELAN PHARMACEUTICALS, INC.** y **PHARMACIA & UPJOHN COMPANY** sociedades constituidas y existentes bajo las leyes de los estados de California y Delaware, de los Estados Unidos de América, respectivamente.

Dirección: 800 Gateway Blv,
South San Francisco,
California 94080,
Estados Unidos de América
y 301 Henrieta Street,
Kalamazoo,
Michigan 49007,
Estados Unidos de América,
respectivamente.

Domicilio: South San Francisco,
California 94080,
Estados Unidos de América
Y Kalamazoo,
Michigan 49007,
Estados Unidos de América,
respectivamente.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 217 92 11
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 438.019 T.P 31.929

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Andreo GAILUNAS**
1105 Baywater Avenue, Apartment #1
Burlingame, California 94010
Estados Unidos de América

2. **Ruth TENBRINK**
125 Skyview Lane
Labadie, Missouri 63055
Estados Unidos de América

3. **John MICKELSON**
60887 Valley View Blvd..
Mattawan, Michigan 49071
Estados Unidos de América

4. **John A. TUCKER**
37 Creekridge Court,
San Mateo, California 94402
Estados Unidos de América

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/22255 Fecha: 11 de Julio de 2002
Publicación Internacional No. WO 03/006423 A1 Fecha : 23 de Enero de 2003

6 Título (54)

COMPUESTOS DE ALQUILAMIDA N-(3-AMINO-2-HIDROXI-PROPIL) SUSTITUIDOS

7 **Clasificación Internacional (51)** C07C 233/35, A61K 31/164, A61P 25/28

8 **Prioridad** SI☒ NO☐

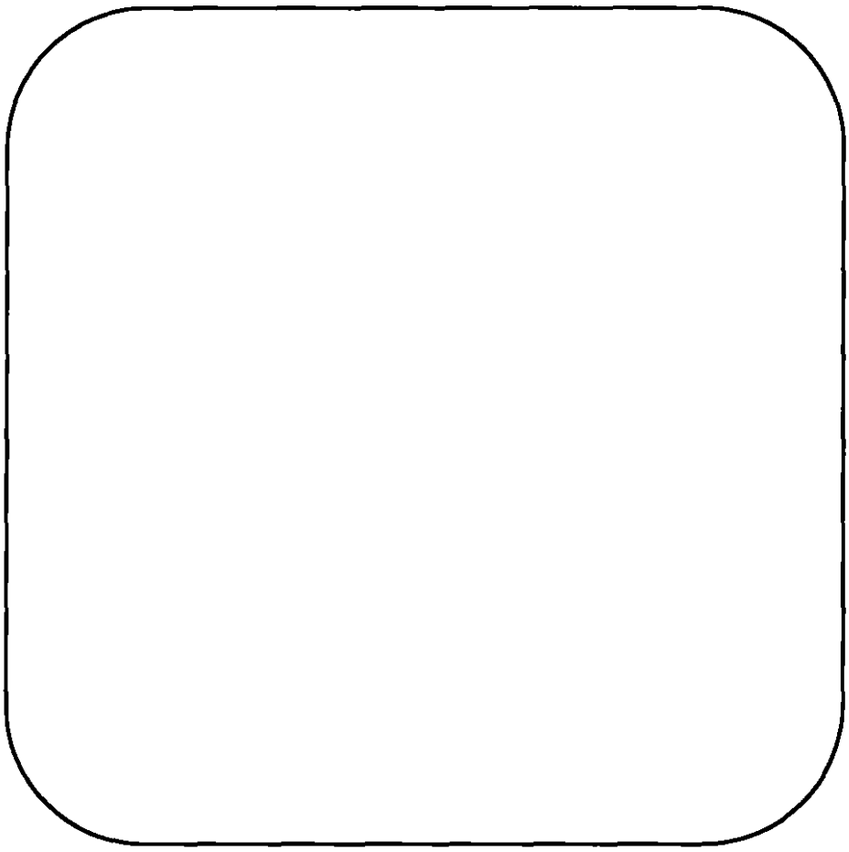
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	11 de Julio de 2001	60/304.525
US	30 de Julio de 2001	60/308.756
US	17 de Diciembre de 2001	60/341.341
US	17 de Diciembre de 2001	60/341.416
US	21 de Diciembre de 2001	60/344.872
US	21 de Diciembre de 2001	60/380.574

9 **Comprobante de pago No.:** 04 – 8.089 **Fecha:** 2 de Febrero de 2004

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 422.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros:

11 **FIGURA CARACTERÍSTICA**



12 **Solicito la concesión de la patente,**

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

PRP

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª Nº 72-35
BOGOTA, D. C. - COLOMBIA

For patents, ut y models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

13170
6654

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)

Elan Pharmaceuticals, Inc.

of/domiciliado (s) en 800 Gateway Blvd., South San Francisco, California 94080- U.S.A, hereby ratify the patent application No. 02.117.312 filed by Emilio Ferrero on December 30, 2002, and,

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tps. 832; GONZALO PERDOMO, tps. 831; EMILIO FERRERO, tps. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tps. 23655; domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen: su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tps. 832; GONZALO PERDOMO, tps. 831; EMILIO FERRERO, tps. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tps. 23655; domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainmear of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy _____

In/en South San Francisco, CA 94080, USA

11-3-03

Signature

Jean M. Duvall, Executive Vice President and General Counsel

CAVELIER ABOGADOS
WPPODERES-3 (MINUTA Nº 12.1.1.2.6 USA)

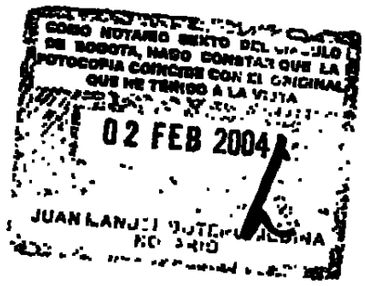
FONDO NOTARIO SELLO SECO
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
02 FEB 2004
JUAN MANUEL
NOTARIO

Colombia 5

Delaware

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY "ELAN PHARMACEUTICALS, INC." IS DULY INCORPORATED UNDER THE LAWS OF THE STATE OF DELAWARE AND IS IN GOOD STANDING AND HAS A LEGAL CORPORATE EXISTENCE SO FAR AS THE RECORDS OF THIS OFFICE SHOW, AS OF THE TWENTY-FIRST DAY OF JANUARY, A.D. 2003.



Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2104559 8300

030040793

AUTHENTICATION: 2215096

DATE: 01-21-03

ALIF RNIA ALL-PURPOSE A KNOWLEDGMENT

State of California
County of San Mateo } ss.

On 11/3/03 (Date), before me, Denise Malatesta (Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")),
personally appeared Jean M. Duval (Name(s) of Signer(s))

☒ personally known to me
☒ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

DENISE MALATESTA
Commission # 1297730
Notary Public - California
San Francisco County
My Comm. Expires Apr 14, 2005

Place Notary Seal Above

Denise Malatesta
Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document
Title or Type of Document: Representation/Power of Attorney

Document Date: 11/3/03 Number of Pages: -1-

Signer(s) Other Than Named Above: ———

Capacity(ies) Claimed by Signer
Signer's Name: _____
☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney In Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____
Signer Is Representing: _____

Top of thumb here

COTEJO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
02 FEB 2004
JUANITA

© 1999 National Notary Association • 9350 De Soto Ave., P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www.nationalnotary.org Prod. No. 5907 Reorder Call Toll-Free 1-800-876-6827

SECRETARY OF STATE

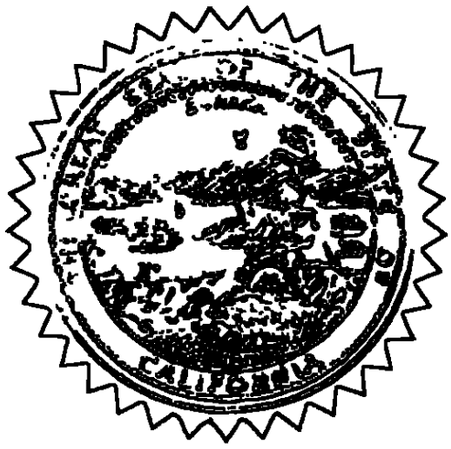
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

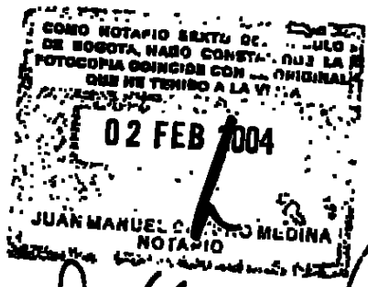
1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by DENISE MALATESTA*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of DENISE MALATESTA, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 19th day of November 2003*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 174254*
9. *Seal/Stamp:*



10. Signature



KEVIN SHELLEY
Secretary of State

BY _____



NP-24 A (REV. 1-03)

TRADUCCIÓN OFICIAL 180/2003 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL **ELAN PHARMACEUTICALS, INC.**, EMPRESA DOMICILIADA EN 800 GATEWAY BLVD., SOUTH SAN FRANCISCO, CALIFORNIA 94080 ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA POR EL PRESENTE RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE 02.117.312 PRESENTADA POR EMILIO FERRERO EL 30 DE DICIEMBRE DE 2002 Y OTORGA PODER A GERMÁN CAVELIER, TPA 832 GONZALO PERDOMO, TPA 831, EMILIO FERRERO, TPA 31929 Y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555. EXPEDIDO Y FIRMADO EN SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA. FIRMADO: JEAN M. DUVALL, VICEPRESIDENTE EJECUTIVO Y JEFE DE ASUNTOS JURÍDICOS.

DELAWARE, PRIMER ESTADO

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIO DE ESTADO PARA EL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE " ELAN PHARMACEUTICALS, INC" ESTÁ DEBIDAMENTE CONSTITUIDA DE ACUERDO CON LAS LEYES DEL ESTADO DE DELAWARE Y ES EMPRESA DE BUENA REPUTACIÓN Y ACTUALMENTE EXISTE LEGALMENTE DE ACUERDO CON LO INDICADO EN LOS REGISTROS EXISTENTES EN ESTA OFICINA, A VEINTIUNO DE ENERO DEL AÑO 2003" DE LA ERA CRISTIANA.

COMO NOTARIO SEXTO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA PRESENTE COPIA FOTOSTATICA CONCUERDA CON EL DOCUMENTO ORIGINAL QUE ME HA SIDO PUESTO A LA VISTA

02 FEB 2004

JUAN MANUEL HOYOS MEDINA
NOTARIO

FIRMADO: HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIO DE ESTADO

2104559 8300 - 030040793. AUTENTICACIÓN 2215096. FECHA 21 DE ENERO DE 2003.

RECONOCIMIENTO MULTIPROPÓSITO DE CALIFORNIA

ESTADO DE CALIFORNIA, CONDADO DE LOS ANGELES

El 3 de noviembre del 2003, ante mí, DENISE MALATESTA, compareció personalmente JEAN M DUVALL, conocido personalmente por mi como la persona cuyo nombre está escrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que ella firmó el mismo en su calidad autorizada y que mediante su firma en el documento la persona o entidad a cuyo nombre actuaba, firmó el documento.

Atestiguo mediante mi firma y sello oficial

DENISE MALATESTA

Sello: DENISE MALATESTA, Cargo 1297750 notario público, California. Condado de San Francisco. Mi cargo vence el 16 de abril de 2005.

Descripción del documento adjunto: poder y representación. Fecha del documento 3 de noviembre de 2003. Número de páginas 1.

APOSTILLA:

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

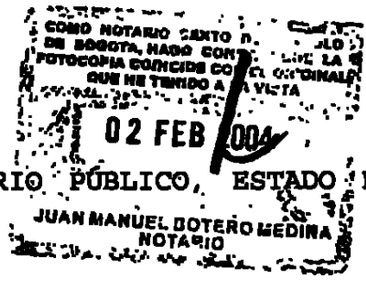
1. Estados Unidos de América

   Este documento público

2. ha sido firmado por DENISE MALATESTA
3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO, ESTADO DE CALIFORNIA
4. lleva el sello de DENISE MALATESTA, notario público, estado de California

   CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el 19 de noviembre de 2003
7. por el Secretario suplente del estado de California



8. Número 174254

9. Sello:

GRAN SELLO DEL ESTADO DE CALIFORNIA

10. Firma: KEVIN SHELLEY, secretario de estado.

Por: firma ilegible.

COLO-13562-841-001-5

WPCL002G ID 5096

Bogotá, 2 de diciembre de 2003.

Eduardo Calvo R.

Eduardo Calvo Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL
Res 541 Febrero de 199

MINISTERIO DE RELACIONES
...

Eduardo Calvo
505159

CON LA FIRMA ANTERIOR EL
DOCUMENTO DESCRITO
LAS FUNCIONES

2003 DEC -3 A 10:11

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

CONSULADO GENERAL DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
BOGOTA, D.C.

CONSUL NOTARIAL

CONSUL NOTARIO SEXTO D
DE BOGOTA, HAGO CONST
FOTOCOPIA COINCIDE CON
QUE ME TENIDO A LA
02 FEB 2004

JUAN MANUEL LOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FIRMA QUE APARECE EN EL PRESENTE
DOCUMENTO COINCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA 03 DIC. 2003

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON LA ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
02 FEB 2004
JUAN

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA
TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señora Jefe de la

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Poderdante: **ELAN PHARMACEUTICALS, INC.**

Poder conferido el: **11-03-2003**

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sid conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929; con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil y que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señora Jefe,

GERMAN CAVELIER
T.P.A. No. 832
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
02 FEB 2004

Acepto:

EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BO

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PER

Bogotá D.C. 26 ENE. 2004

Ante mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció

y dijo que el contenido del mismo es cierto. En constancia

en el presente documento y que la firma es la diligencia

que el contenido del mismo es cierto. En constancia

ella es firma en la diligencia

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

COPIA NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

02 FEB 2004

JUAN [illegible]

CARRERA Nº 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

12765
8010

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
Pharmacia & Upjohn Company

of/domiciliado (s) en 301 Henrietta Street,
Kalamazoo, Michigan 49007 - U.S.A., hereby ratify the patent application No. 02.117.312 filed by EMILIO FERRERO on December 30, 2002, and

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resigning and ratify the acts done by representatives without a power of attorney.

ESTE DOCUMENTO ES FOTOCOPIA FIEL Y EXACTA DEL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
02 FEB 2004

Given and signed this/Dado y firmado hoy
7 January 2003

In/en Kalamazoo, Michigan, USA

Signature / Firma

James D. Darnley, Jr., Associate General Counsel and Senior Director, Global Intellectual Property

© CAVELIER ABOGADOS

13

State of Michigan

DEPARTMENT OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: ***UNITED STATES OF AMERICA***

This public document

2. has been signed by: **Debra J. Marquette**

3. acting in the capacity of: **Michigan Notary Public**

4. bears the seal of: **Debra J. Marquette**
Kalamazoo County, Michigan

CERTIFIED:

5. at Lansing, Michigan *6. the* **29th of January, 2003**

7. by Secretary of State, State of Michigan

8. NO. **02594F-03**

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Terri Lynn Land

This certification attests only to the authenticity of the signature of the official who signed the official document. The capacity in which that official acted, and where appropriate, the identity of the seal or stamp which the document bears. This certification is not intended in any way that the contents of the document are correct, nor that they have the approval of the State of Michigan.

CONSULADO GENERAL DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA
EN BOGOTA, D.C.
FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HA SIDO PUESTO A LA VISTA
02 FEB 2004
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

del mes de _____ de 19_____

Notario Público de _____

Compareció(eron) personalmente _____

_____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this ___ day of _____ 19_____

before me, a Notary Public of _____

personally appeared _____

_____

to me known, and known to me to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has(have) legal capacity to execute it.

_____ Notario Público ___ Notary Public _____

STATE OF MICHIGAN
COUNTY OF KALAMAZOO

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, _____ de _____ de 19_____

compareció(eron) ante mí

_____

a quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documento en representación de la Sociedad/compañía

denominada _____

_____

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:*

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que _____

es una Sociedad/Compañía legalmente constituída y existente

de acuerdo con las leyes de _____

_____

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es

2.3. Que el objeto u objeto para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) _____

_____

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad

Estado

Hoy de 19

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 7th day of January 19 2003

appeared before me

James D Darnley, Jr.

who(m) I know personally and who(m) signed this document as representative(s) of the Corporation/Company

named Pharmacia + Upjohn Company

_____

I Certify:

1. That I have seen the following documents:*
Resolution of Board of Directors dated 6 May 1996 and Letter of Appointment dated 26 April 1999.

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That Pharmacia + Upjohn Company

is a Corporation/Company legally constituted and in existence

in accordance with the laws of the State of Delaware.

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is
301 Henrietta Street
Kalamazoo, Michigan USA 49007

2.3. That the purpose of purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the corporation purposes set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company

2.4. That Mr.(Messrs.) _____

_____

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney.

City Kalamazoo County

State Michigan

This 7th day of January 19 2003

COTEJO NOTARIAL SOLICITADO
LA PRESENTE FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
FEB 21 2003
JUAN MANUEL BOTELLO MEDINA
NOTARIO

Debra J. Marquette

DEBRA J. MARQUETTE
Notary Public, Kalamazoo County, MI
My Commission Expires 9/25/2004

Notario Público ___ Notary Public

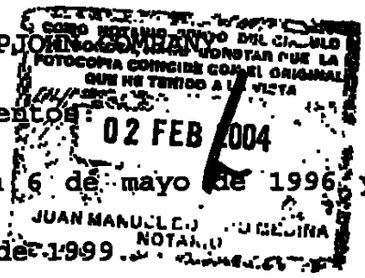
* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

* Documents must be identified with date and origin.

TRADUCCIÓN OFICIAL 023/2003 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL **PHARMACIA & UPJOHN COMPANY** EMPRESA DOMICILIADA EN 301 **HENRIETTA STREET, KALAMAZOO, MICHIGAN** 49007, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA POR EL PRESENTE RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE NÚMERO 02.117.312 PRESENTADA POR EMILIO FERRERO EL 30 DE DICIEMBRE DE 2002 Y OTORGA PODER A GERMÁN CAVELIER, TPA 832, GONZALO PERDOMO, TPA 831; EMILIO FERRERO, TPA 31929 y a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555. EXPEDIDO Y FIRMADO EN KALAMAZOO, MICHIGAN, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA hoy 7 de enero de 2003. Firmado: James D. Darnley, abogado general asociado y director principal propiedad intelectual global.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy 7 de enero de 2003, ante mí compareció JAMES D DARNLEY JR, a quien conozco personalmente y quien firma este documento en representación de la compañía PHARMACIA & UPJOHN COMPANY



Certifico que he visto los siguientes documentos: Resolución de la junta directiva, de fecha 6 de mayo de 1996 y carta de nombramiento de fecha 26 de abril de 1999.

2 Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1 Que Pharmacia & Upjohn Company es una sociedad/compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Delaware

2.2 Que el domicilio de dicha empresa es

16

301 Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan, USA 49007

2.3 Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada sociedad/compañía.

2.4 Que el señor James D. Darnley, Jr está autorizado para otorgar el presente poder.

Ciudad : Kalamazoo County, estado Michigan, 7 de enero de 2003.

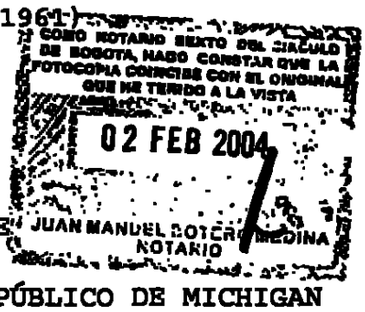
Firmado: Debra J. Marquette

Sello: Debra J. Marquette, notario público, Condado de Kalamazoo, MI, Mi cargo vence el 25 de septiembre de 2004.

ESTADO DE MICHIGAN

APOSTILLA:

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)



1. Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por DEBRA J. MARQUETTE

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO DE MICHIGAN

4. lleva el sello de DEBRA J. MARQUETTE, CONDADO DE KALAMAZOO, MICHIGAN

CERTIFICADO

5. en Lansing, Michigan

6. el 29 de enero de 2003

7. por el Secretario de estado del estado de Michigan

8. Número 02594F-03

9. Sello:

El gran sello del estado de Michigan

10. Firma: Terri Lynn Land

Esta certificación solo da fe de la autenticidad de la firma del funcionario que firmó el documento fijado, la calidad por la cual actúo dicho funcionario y cuando fuere adecuado la identidad del sello que lleva el documento. Esta certificación no tiene la intención de implicar que el contenido del documento es correcto ni que tiene la aprobación del estado de Michigan.

COLO-13562-841-001-5

WPCL002G ID 4192

Bogotá, 17 de febrero de 2003.

Eduardo Calado N.

Eduardo Calado Noguera
"TRADUCTOR OFICIAL"
INGLÉS - ESPAÑOL INGLÉS
Res. 541 Febrero de 1997

COMO NOTARIO SEXTO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA

02 FEB 2004

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) FUE(RON) PUESTA(S) POR

Waldo Noguera

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 27 FEB 2003

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 FEB 18 P 12:50

JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

205415

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

02 FEB 2004

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CAVELIER
ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

18

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

Poder conferido el: 07-01-2003

Yo, GERMÁN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

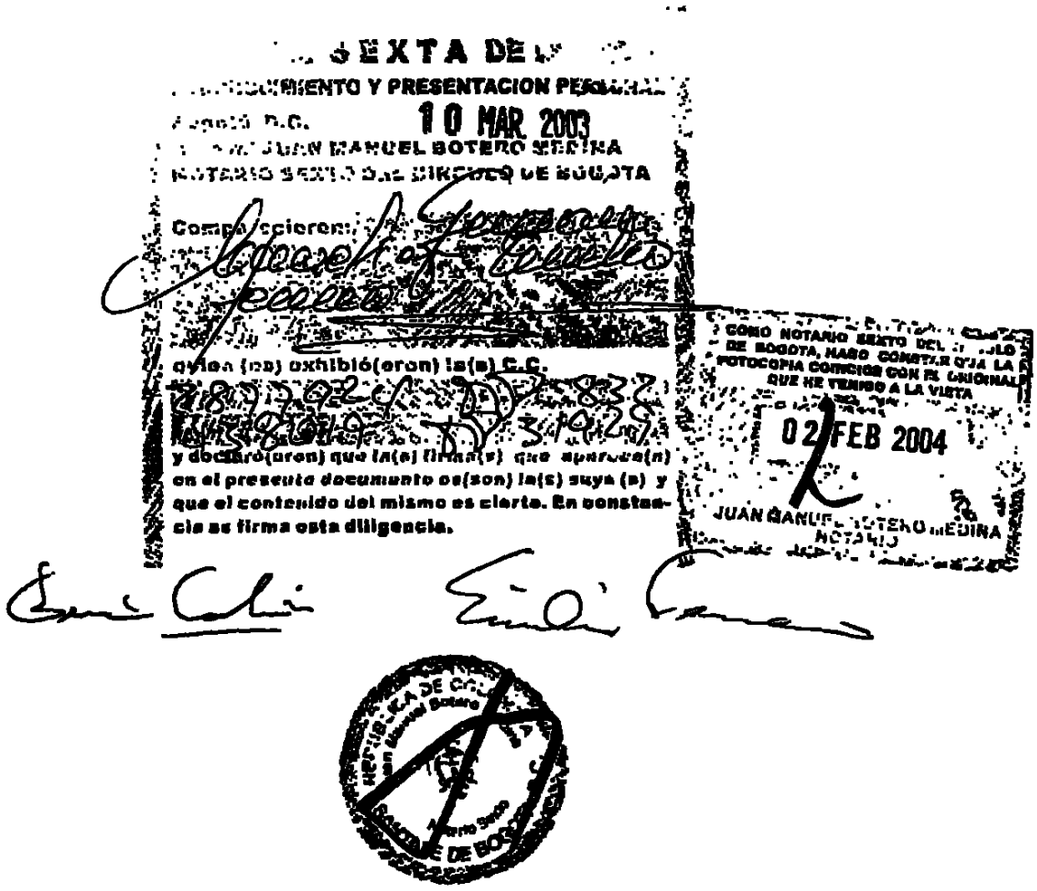
Señora Jefe,

GERMÁN CAVELIER
T.P.A. No. 832
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

COMO NOTARIO ... DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR ... DE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON ... QUE HE TENIDO ... ORIGINAL
02 FEB 2004
JUAN ...

Acepto:
EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2



...SEXTA DE...
...RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL...
...Bogotá D.C. 10 MAR 2003
...JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA
Compareció(eron):
quien (nes) exhibió(eron) la(s) C.C.
y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya (s) y que el contenido del mismo es cierto. En constancia se firma esta diligencia.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
02 FEB 2004
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
23 January 2003 (23.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/006423 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07C 233/35, A61K 31/164, A61P 25/28

(21) International Application Number: PCT/US02/22255

(22) International Filing Date: 11 July 2002 (11.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/304,525	11 July 2001 (11.07.2001)	US
60/308,756	30 July 2001 (30.07.2001)	US
60/341,341	17 December 2001 (17.12.2001)	US
60/341,416	17 December 2001 (17.12.2001)	US
60/344,872	21 December 2001 (21.12.2001)	US
60/380,574	21 December 2001 (21.12.2001)	US

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: ELAN PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 800 Gateway Boulevard, South San Francisco, CA 94080 (US). PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta, Kalamazoo, MI 49007 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: GAILUNAS, Andrea [US/US]; 1080 Eddy Street, #501, San Francisco, CA 94109 (US). HOM, Roy [US/US]; 82 Ina Court, San Francisco, CA 94112 (US). JOHN, Varghese [US/US]; 1722 18th Avenue, San Francisco, CA 94122 (US). MAILLARD, Michel [US/US]; 219 Shorebird Circle, Redwood Shores, CA 94065 (US). CHRUSCIEL, Robert, Alan [US/US]; 519 Cherryview Drive, Portage, MI 49024 (US). FISHER, Jed [US/US]; 3517 Old Colony Road, Kalamazoo, Mi 49008 (US). JACOBS, Jon [US/US]; 103 Merriweather Lane, Kalamazoo, MI 49006 (US). FRESKOS, John, N. [US/US]; 7572 York Drive,, Clayton, MO 63105 (US). BROWN, David, L. [US/US]; 15504 Twingate, Chesterfield, MO 63017 (US). FOBIAN, Yvette, M. [US/US]; 580 Eagles Nest Ct., Wildwood, MI 63011 (US).

(74) Agent: DOCTER, Stephen, H.; McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff, 300 South Wacker Drive, Suite 3200, Chicago, IL 60606 (US).

(81) Designated States *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/006423 A1

(54) Title: N-(3-AMINO-2-HYDROXY-PROPYL) SUBSTITUTED ALKYLAMIDE COMPOUNDS

(57) Abstract: Disclosed are compounds of the formula (I): useful in treating Alzheimer's disease and other similar diseases. These compounds include inhibitors of the betasecretase enzyme that are useful in the treatment of Alzheimer's disease and other diseases characterized by deposition of A beta peptide in a mammal. The compounds of the invention are useful in pharmaceutical compositions and methods of treatment to reduce A beta peptide formation.

N-(3-amino-2-hydroxy-propyl)Substituted Alkylamide Compounds

This application claims the benefit of U.S. Provisional Patent Application No. 60/304,525, filed July 11, 2001; U.S. Provisional Patent Application No. 60/308,756, filed July 30, 2001; U.S. Provisional Patent Application No. 60/341,341, filed December 17, 2001; U.S. Provisional Patent Application No. 60/341,416, filed December 17, 2001; U.S. Provisional Patent Application No. 60/344,872, filed December 21, 2001; and U.S. Provisional Patent Application No. 60/380,574, filed December 21, 2001.

Background of the Invention

1. Field of the Invention

The invention relates to N-(3-amino-2-hydroxy-propyl)-aryl-, heteroaryl-, cycloalkyl- and heterocyclyl-alkylamide compounds and such compounds that are useful for the treatment of Alzheimer's disease. More specifically, the invention relates to such compounds that are capable of inhibiting beta-secretase, an enzyme that cleaves amyloid precursor protein to produce amyloid beta peptide (A beta), a major component of the amyloid plaques found in the brains of Alzheimer's sufferers.

2. Description of the Related Art

Alzheimer's disease (AD) is a progressive degenerative disease of the brain primarily associated with aging. Clinical presentation of AD is characterized by loss of memory, cognition, reasoning, judgment, and orientation. As the disease progresses, motor, sensory, and linguistic abilities are also affected until there is global impairment of multiple cognitive functions. These cognitive losses occur gradually, but typically lead to severe impairment and eventual death in the range of four to twelve years.

Alzheimer's disease is characterized by two major pathologic observations in the brain: neurofibrillary tangles and beta amyloid (or neuritic) plaques, comprised predominantly of an aggregate of a peptide fragment know as A beta. Individuals with AD exhibit characteristic beta-amyloid deposits in the brain (beta amyloid plaques) and in cerebral blood vessels (beta amyloid angiopathy) as well as neurofibrillary tangles. Neurofibrillary tangles occur not only in Alzheimer's disease but also in other dementia-inducing disorders. On autopsy, large numbers of these lesions are generally found in areas of the human brain important for memory and cognition.

Smaller numbers of these lesions in a more restricted anatomical distribution are found in the brains of most aged humans who do not have clinical AD. Amyloidogenic plaques and vascular amyloid angiopathy also characterize the brains of individuals with Trisomy 21 (Down's Syndrome), Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type (HCHWA-D), and other neurodegenerative disorders. Beta-amyloid is a defining feature of AD, now believed to be a causative precursor or factor in the development of disease. Deposition of A beta in areas of the brain responsible for cognitive activities is a major factor in the development of AD. Beta-amyloid plaques are predominantly composed of amyloid beta peptide (A beta, also sometimes designated betaA4). A beta peptide is derived by proteolysis of the amyloid precursor protein (APP) and is comprised of 39-42 amino acids. Several proteases called secretases are involved in the processing of APP.

Cleavage of APP at the N-terminus of the A beta peptide by beta-secretase and at the C-terminus by one or more gamma-secretases constitutes the beta-amyloidogenic pathway, i.e. the pathway by which A beta is formed. Cleavage of APP by alpha-secretase produces alpha-sAPP, a secreted form of APP that does not result in beta-amyloid plaque formation. This alternate pathway precludes the formation of A beta peptide. A description of the proteolytic processing fragments of APP is

found, for example, in U.S. Patent Nos. 5,441,870; 5,721,130; and 5,942,400.

An aspartyl protease has been identified as the enzyme responsible for processing of APP at the beta-secretase cleavage site. The beta-secretase enzyme has been disclosed using varied nomenclature, including BACE, Asp, and Memapsin. See, for example, Sindha et al., 1999, *Nature* 402:537-554 (p501) and published PCT application WO00/17369.

Several lines of evidence indicate that progressive cerebral deposition of beta-amyloid peptide (A beta) plays a seminal role in the pathogenesis of AD and can precede cognitive symptoms by years or decades. See, for example, Selkoe, 1991, *Neuron* 6:487. Release of A beta from neuronal cells grown in culture and the presence of A beta in cerebrospinal fluid (CSF) of both normal individuals and AD patients has been demonstrated. See, for example, Seubert et al., 1992, *Nature* 359:325-327.

It has been proposed that A beta peptide accumulates as a result of APP processing by beta-secretase, thus inhibition of this enzyme's activity is desirable for the treatment of AD. *In vivo* processing of APP at the beta-secretase cleavage site is thought to be a rate-limiting step in A beta production, and is thus a therapeutic target for the treatment of AD. See for example, Sabbagh, M., et al., 1997, *Alz. Dis. Rev.* 3, 1-19.

BACE1 knockout mice fail to produce A beta, and present a normal phenotype. When crossed with transgenic mice that over express APP, the progeny show reduced amounts of A beta in brain extracts as compared with control animals (Luo et al., 2001 *Nature Neuroscience* 4:231-232). This evidence further supports the proposal that inhibition of beta-secretase activity and reduction of A beta in the brain provides a therapeutic method for the treatment of AD and other beta amyloid disorders.

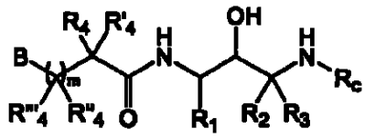
At present there are no effective treatments for halting, preventing, or reversing the progression of Alzheimer's disease. Therefore, there is an urgent need for pharmaceutical agents

capable of slowing the progression of Alzheimer's disease and/or preventing it in the first place.

Compounds that are effective inhibitors of beta-secretase, that inhibit beta-secretase-mediated cleavage of APP, that are effective inhibitors of A beta production, and/or are effective to reduce amyloid beta deposits or plaques, are needed for the treatment and prevention of disease characterized by amyloid beta deposits or plaques, such as AD.

Summary of the Invention

The invention provides compounds of formula (I):



(I)

wherein

m is 0-5;

B is aryl or heteroaryl optionally substituted with one, two, three or four groups independently selected from R_6, R'_6, R''_6 and R'''_6, or

B is cycloalkyl or heterocycloalkyl optionally substituted with one, two, three, four, five, six, seven or eight groups independently selected from R_{6a}, R_{6b}, R'_{6a}, R'_{6b}, R''_{6a}, R''_{6b}, R'''_{6a} and R'''_{6b};

R_4 and R'_4 independently are H, -NRR', -SR, -CN, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-CO_2R$, $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), $-N(R)(SO_2R')$, $-SO_2R$, -C(=O)R, $-NO_2$, halogen, $-(CH_2)_{0-4}$-aryl, $-(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl, or

C_1-C_8 alkyl, C_2-C_7 alkenyl or C_2-C_7 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups selected from -NRR', -SR, -CN, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-CO_2R$, $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), $-N(R)(SO_2R')$, $-SO_2R$, -C(=O)R, $-NO_2$, halogen, $-(CH_2)_{0-4}$-aryl, and $-(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl, or

R_4 and R'_4 together are oxo;

R''_4 and R'''_4 independently are H, -OR, -NRR', -SR, -CN, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-CO_2R$, $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), $-N(R)(SO_2R')$, $-SO_2R$, -C(=O)R, $-NO_2$, halogen, $-(CH_2)_{0-4}$-aryl, $-(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl, or

C_1-C_8 alkyl, C_2-C_7 alkenyl or C_2-C_7 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups selected from -OR, -NRR', -SR, -CN, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-CO_2R$, $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), $-N(R)(SO_2R')$, $-SO_2R$, -C(=O)R, $-NO_2$, halogen, $-(CH_2)_{0-4}$-aryl, and $-(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl, or

R''_4 and R'''_4 together are oxo;

R and R' independently are -H, $-(C_1-C_{10})$ alkyl, $-(CH_2)_{0-4}-R_{aryl}$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{heteroaryl}$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{heterocyclyl}$, or

C_2-C_7 alkenyl or C_2-C_7 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, mono- or dialkylamino, and C_1-C_6 alkyl, or

$-(CH_2)_{0-4}$- C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, mono- or dialkylamino, and C_1-C_6 alkyl;

R_1 is $-(CH_2)_{1-2}-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6$ alkyl), or

C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, =O, -SH, -C≡N, $-CF_3$, $-C_1-C_3$ alkoxy, amino, mono- or dialkylamino, -N(R)C(O)R'-, -OC(=O)-amino and -OC(=O)-mono- or dialkylamino, or

C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently

selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, or

aryl, heteroaryl, heterocyclyl, $-C_1$-C_6 alkyl-aryl, $-C_1$-C_6 alkyl-heteroaryl, or $-C_1$-C_6 alkyl-heterocyclyl, where the ring portions of each are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-NR_{105}R'_{105}$, $-CO_2R$, -N(R)COR', or $-N(R)SO_2R'$, $-C(=O)-(C_1-C_4)$ alkyl, $-SO_2$-amino, $-SO_2$-mono or dialkylamino, -C(=O)-amino, -C(=O)-mono or dialkylamino, $-SO_2-(C_1-C_4)$ alkyl, or

C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with 1, 2, or 3 groups which are independently selected from halogen, or

C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, $-C_1$-C_6 alkyl and mono- or dialkylamino, or

C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, $-C_1$-C_3 alkoxy, amino, mono- or dialkylamino and $-C_1$-C_3 alkyl, or

C_2-C_{10} alkenyl or C_2-C_{10} alkynyl each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, C_1-C_6 alkyl and mono- or dialkylamino; and the heterocyclyl group is optionally further substituted with oxo;

R_6, R'_6, R''_6, R'''_6, R_{6a}, R_{6b}, R'_{6a}, R'_{6b}, R''_{6a}, R''_{6b}, R'''_{6a} and R'''_{6b} independently are -OR, $-NO_2$, halogen, $-CO_2R$, -C≡N, -NRR', -SR, $-SO_2R$, -C(=O)R, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)(COR'), -N(R)(SO_2R'), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}$-O-$(CH_2)_{0-4}$-CONRR', $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_1-C_{12} alkyl), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkenyl), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkynyl), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_3-C_7 cycloalkyl), $-(CH_2)_{0-4}$-R_{aryl}, $-(CH_2)_{0-4}$-$R_{heteroaryl}$, $-(CH_2)_{0-4}$-$R_{heterocyclyl}$, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_{aryl}, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-$R_{heteroaryl}$, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-$R_{heterocyclyl}$, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_{10}, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-O-R_{11}, $-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-$NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}$-SO-(C_1-C_8 alkyl), $-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_1-C_{12} alkyl), $-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_3-C_7 cycloalkyl), $-(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{11})-CO-O-R_{11}, $-(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{11})-CO-N(R_{11})$_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{11})-CS-N(R_{11})$_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-N(-H or R_{11})-CO-R_7, $-(CH_2)_{0-4}$-$NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}$-R_{10}, $-(CH_2)_{0-4}$-O-CO-(C_1-C_6 alkyl), $-(CH_2)_{0-4}$-O-P(O)-(O-R_{aryl})$_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-O-CO-N(R_{11})$_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-O-CS-N(R_{11})$_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{11}), $-(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{11})-COOH, $-(CH_2)_{0-4}$-S-(R_{11}), C_3-C_7 cycloalkyl, $-(CH_2)_{0-4}$-N(-H or R_{11})-SO_2-R_7, or $-(CH_2)_{0-4}$- C_3-C_7 cycloalkyl, or

C_1-C_8 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_6 alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OR, $-NO_2$, -F, -Cl, -Br, -I, $-CO_2R$, -C≡N, -NRR', -SR, $-SO_2R$, -C(=O)R, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)(COR'), -N(R)(SO_2R'), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_1-C_{12} alkyl), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkenyl), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkynyl), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_3-C_7 cycloalkyl), $-(CH_2)_{0-4}$-R_{aryl}, $-(CH_2)_{0-4}$-$R_{heteroaryl}$, $-(CH_2)_{0-4}$-$R_{heterocyclyl}$, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_{aryl}, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-$R_{heteroaryl}$, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-$R_{heterocyclyl}$, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_{10}, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-O-R_{11}, $-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-$NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}$-SO-(C_1-C_8 alkyl), $-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_1-C_{12} alkyl), $-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_3-C_7 cycloalkyl), $-(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{11})-CO-O-R_{11}, $-(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{11})-CO-N(R_{11})$_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{11})-CS-N(R_{11})$_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-N(-H or R_{11})-CO-R_7, $-(CH_2)_{0-4}$-$NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}$-R_{10}, $-(CH_2)_{0-4}$-O-CO-(C_1-C_6 alkyl), $-(CH_2)_{0-4}$-O-

$P(O)-(O-R_{aryl})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{11})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{11})-COOH$, $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{11})$, C_3-C_7 cycloalkyl, $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ or $R_{11})-SO_2-R_7$, or $-(CH_2)_{0-4}-$ C_3-C_7 cycloalkyl, or

C_2-C_7 alkenyl or C_2-C_7 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen or -OH, or

C_2-C_7 alkenyl or C_2-C_7 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen, C_1-C_3 alkyl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, or

$-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6$ alkyl), where the alkyl portion is optionally substituted with one, two, three, four, or five of halogen, or

any two of R_{6a}, R_{6b}, R'_{6a}, R'_{6b}, R''_{6a}, R''_{6b}, R'''_{6a} and R'''_{6b} together are oxo;

R_7 and R'_7 are the same or different and represent -H, $-C_3-C_7$ cycloalkyl, $-(C_1-C_2$ alkyl)$-(C_3-C_7$ cycloalkyl), $-(C_1-C_6$ alkyl)$-O-(C_1-C_3$ alkyl), $-C_2-C_6$ alkenyl, $-C_2-C_6$ alkynyl, $-C_1-C_6$ alkyl chain with one double bond and one triple bond, or $-C_1-C_6$ alkyl optionally substituted with -OH or $-NH_2$; or;

$-C_1-C_6$ alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen; or

heterocyclyl optionally substituted with halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-C_1-C_6$ alkyl, $-SO_2-N(C_1-C_6$ alkyl$)_2$, $-SO_2-(C_1-C_4$ alkyl), $-CO-NH_2$, $-CO-NH-C_1-C_6$ alkyl, oxo and $-CO-N(C_1-C_6$ alkyl$)_2$; or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two or three of halogen;

aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted with halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-C_1-C_6$ alkyl, $-SO_2-N(C_1-C_6\ alkyl)_2$, $-SO_2-(C_1-C_4\ alkyl)$, $-CO-NH_2$, $-CO-NH-C_1-C_6$ alkyl, and $-CO-N(C_1-C_6\ alkyl)_2$; or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two or three of halogen;

R_{10} is heterocyclyl optionally substituted with one, two, three or four groups independently selected from C_1-C_6 alkyl;

R_{11} is C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_7 cycloalkyl, $-(CH_2)_{0-2}-R_{aryl}$, or $-(CH_2)_{0-2}-R_{heteroaryl}$;

R_{aryl} is aryl optionally substituted with halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-C_1-C_6$ alkyl, $-SO_2-N(C_1-C_6\ alkyl)_2$, $-SO_2-(C_1-C_4\ alkyl)$, $-CO-NH_2$, $-CO-NH-C_1-C_6$ alkyl, or $-CO-N(C_1-C_6\ alkyl)_2$; or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl,

halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two or three of halogen;

$R_{heteroaryl}$ is heteroaryl, each of which is optionally substituted with halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-C_1-C_6$ alkyl, $-SO_2-N(C_1-C_6\ alkyl)_2$, $-SO_2-(C_1-C_4\ alkyl)$, $-CO-NH_2$, $-CO-NH-C_1-C_6$ alkyl, or $-CO-N(C_1-C_6\ alkyl)_2$; or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two or three of halogen;

$R_{heterocyclyl}$ is heterocyclyl optionally substituted with halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-C_1-C_6$ alkyl, $-SO_2-N(C_1-C_6\ alkyl)_2$, $-SO_2-(C_1-C_4\ alkyl)$, $-CO-NH_2$, $-CO-NH-C_1-C_6$ alkyl, =O or $-CO-N(C_1-C_6\ alkyl)_2$; or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two or three of halogen;

R_2 is

-H; or $-(CH_2)_{0-4}-R_{aryl}$ and $-(CH_2)_{0-4}-R_{heteroaryl}$; or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl or $-(CH_2)_{0-4}-C_3$-C_7 cycloalkyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino;

R_3 is -H, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, $-(CH_2)_{0-4}-R_{aryl}$, or $-(CH_2)_{0-4}-R_{heteroaryl}$; or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

$-(CH_2)_{0-4}-$ C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

R_2 and R_3 taken together with the carbon atom to which they are attached form a carbocycle of three, four, five, six, or seven carbon atoms, where one atom is optionally a heteroatom selected from the group consisting of -O-, -S-, $-SO_2-$, and $-NR_8-$;

R_C is hydrogen, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocyclyl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heteroaryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heterocyclyl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-aryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-aryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heterocyclyl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heteroaryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocyclyl-heteroaryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocyclyl-heterocyclyl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocyclyl-aryl, $-[C(R_{235})(R_{260})]_{1-3}$-CO-N-$(R_{255})_2$, $-CH(aryl)_2$, $-CH(heteroaryl)_2$, $-CH(heterocyclyl)_2$, $-CH(aryl)(heteroaryl)$, $-(CH_2)_{0-1}$-$CH((CH_2)_{0-6}$-OH)-$(CH_2)_{0-1}$-aryl, $-(CH_2)_{0-1}$-$CH((CH_2)_{0-6}$-OH-$(CH_2)_{0-1}$-heteroaryl, -CH(-aryl or -heteroaryl)-CO-O(C_1-C_4 alkyl), -CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-phenyl-NO_2, (C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl)-OH; $-CH_2$-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)$_2$, $-(CH_2)_{0-6}$-$C(=NR_{235})(NR_{235}R_{240})$, or

C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, $-OC=ONR_{235}R_{240}$, $-S(=O)_{0-2}$(C_1-C_6 alkyl), -SH, $-NR_{235}C=ONR_{235}R_{240}$, $-C=ONR_{235}R_{240}$, and $-S(=O)_2NR_{235}R_{240}$, or

$-(CH_2)_{0-3}$-(C_3-C_8) cycloalkyl wherein the cycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, $-CO_2H$, and $-CO_2$-(C_1-C_4 alkyl), or

cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl ring fused to aryl, heteroaryl, or heterocyclyl wherein one, two or three carbons of the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl is optionally replaced with a heteroatom independently

selected from NH, NR_{215}, O, or $S(=O)_{0-2}$, and wherein the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl group can be optionally substituted with one or two groups that are independently R_{205}, =O, $-CO-NR_{235}R_{240}$, or $-SO_2-(C_1-C_4$ alkyl), or

C_2-C_{10} alkenyl or C_2-C_{10} alkynyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups, wherein

each aryl and heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{200}, and wherein each heterocyclyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210};

R_{200} at each occurrence is independently selected from -OH, $-NO_2$, halogen, $-CO_2H$, C≡N, $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}$ alkyl), $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$ alkenyl), $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$ alkynyl), $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7$ cycloalkyl), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$aryl, $-(CH_2)_{0-4}-CO-$heteroaryl, $-(CH_2)_{0-4}-CO-$heterocyclyl, $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{215}$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8$ alkyl), $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12}$ alkyl), $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7$ cycloalkyl), $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ or $R_{215})-CO-O-R_{215}$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ or $R_{215})-CO-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ or $R_{215})-CO-R_{220}$, $-(CH_2)_{0-4}-NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6$ alkyl), $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{240})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})-COOH$, $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{215})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6$ alkyl optionally substituted with 1, 2, 3, or 5 -F), C_3-C_7 cycloalkyl, $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ or $R_{215})-SO_2-R_{220}$, $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ cycloalkyl, or

C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups, or

C_2-C_{10} alkenyl or C_2-C_{10} alkynyl, each of which is optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups, wherein

the aryl and heteroaryl groups at each occurrence are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or

C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210}, and wherein

the heterocyclyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{210};

R_{205} at each occurrence is independently selected from C_1-C_6 alkyl, halogen, -OH, -O-phenyl, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_6 alkoxy, NH_2, $NH(C_1$-C_6 alkyl) or N-(C_1-C_6 alkyl)(C_1-C_6 alkyl);

R_{210} at each occurrence is independently selected from halogen, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, $-NR_{220}R_{225}$, OH, C≡N, -CO-(C_1-C_4 alkyl), $-SO_2-NR_{235}R_{240}$, $-CO-NR_{235}R_{240}$, $-SO_2-(C_1$-C_4 alkyl), =O, or C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_4 alkynyl or C_3-C_7 cycloalkyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups;

R_{215} at each occurrence is independently selected from C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_{0-2}-$(aryl), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_7 cycloalkyl, and $-(CH_2)_{0-2}-$(heteroaryl), $-(CH_2)_{0-2}-$(heterocyclyl), wherein

the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210}, and wherein

34

the heterocyclyl and heteroaryl groups at each occurrence are optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{220} and R_{225} at each occurrence are independently selected from -H, $-C_3-C_7$ cycloalkyl, $-(C_1-C_2$ alkyl$)-(C_3-C_7$ cycloalkyl), $-(C_1-C_6$ alkyl$)-O-(C_1-C_3$ alkyl), $-C_2-C_6$ alkenyl, $-C_2-C_6$ alkynyl, $-C_1-C_6$ alkyl chain with one double bond and one triple bond, -aryl, -heteroaryl, and -heterocyclyl, or

$-C_1-C_{10}$ alkyl optionally substituted with -OH, $-NH_2$ or halogen, wherein

the aryl, heterocyclyl and heteroaryl groups at each occurrence are optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{270} groups

R_{235} and R_{240} at each occurrence are independently H, or C_1-C_6 alkyl;

R_{245} and R_{250} at each occurrence are independently selected from -H, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkylaryl, C_1-C_4 alkylheteroaryl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ cycloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, and phenyl; or

R_{245} and R_{250} are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of 3, 4, 5, 6, or 7 carbon atoms, where one carbon atom is optionally replaced by a heteroatom selected from -O-, -S-, $-SO_2-$, and $-NR_{220}-$;

R_{255} and R_{260} at each occurrence are independently selected from -H, $-(CH_2)_{1-2}-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6$ alkyl), $-(C_1-C_4$ alkyl$)$-aryl, $-(C_1-C_4$ alkyl$)$-heteroaryl, $-(C_1-C_4$ alkyl$)$-heterocyclyl, -aryl, -heteroaryl, -heterocyclyl, $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}$-aryl,

$-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl, $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}$-heterocyclyl, or

C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl or $-(CH_2)_{0-4}-C_3$-C_7 cycloalkyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups, wherein

each aryl or phenyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or

C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210}, and wherein

each heterocyclyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210};

R_{265} at each occurrence is independently -O-, -S- or -N(C_1-C_6 alkyl)-;

R_{270} at each occurrence is independently R_{205}, halogen C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, $NR_{235}R_{240}$, -OH, -C≡N, -CO-(C_1-C_4 alkyl), $-SO_2-NR_{235}R_{240}$, $-CO-NR_{235}R_{240}$, $-SO_2-(C_1-C_4$ alkyl), =O, or

C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl or $-(CH_2)_{0-4}-C_3$-C_7 cycloalkyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The invention also provides intermediates and methods useful for preparing the compounds of formula X.

The invention further provides pharmaceutical compositions comprising a compound of formula X.

The present invention also provides the use of a compound of formula (X) and pharmaceutically acceptable salts thereof for the manufacture of a medicament.

The present invention also provides a method of treating a patient who has Alzheimer's Disease or other diseases that can be treated by inhibiting beta-secretase activity.

Detailed Description of the Invention

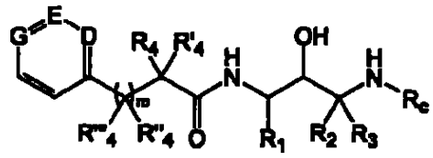
The compounds encompassed by the instant invention are those described by the general formula (I) set forth above, and the pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

In an embodiment, the compounds of formula (I) have syn stereochemistry.

In an embodiment, the compounds of formula (I) have anti stereochemistry.

The invention also provides intermediates and methods useful for preparing the compounds of formula I.

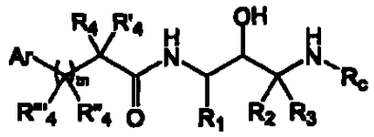
In an embodiment, the compound has formula (Ia):



(Ia)

where m, R_1, R_2, R_3, R_4, R'_4, R''_4, R'''_4 and R_c are as defined above for (I) and D, E and G independently represent N, N^+-O^- or CR_6 where R_6 is as defined above for (I), provided that not more than two of D, E and G are N and not more than one of D, E and G is N^+-O^-. The aromatic ring containing D, E and G can also be optionally substituted with up to four groups selected from R_6, R'_6, R''_6 and R'''_6, as defined above for (I). Preferred compounds for formula (Ia) are those where D, E and G are CR_6; R_2 and R_3 are hydrogen; R_1 is $-C_1$-C_3 alkyl-aryl, the aryl optionally substituted with one or two groups independently selected from halogen; and R_c is $-C_1$-C_3 alkyl-aryl, the aryl optionally substituted with halogen or $-C_1$-C_6 alkyl. More preferred compounds of formula (Ia) are those where m is 0; R_4 and R'_4 are hydrogen; R_1 is phenylmethyl, where the phenyl is optionally substituted with one or two groups independently selected from halogen; R_2 and R_3 are hydrogen; and R_c is phenylmethyl, where the phenyl is optionally substituted with halogen or $-C_1$-C_6 alkyl.

In another embodiment, the compound has a formula of (Ib):

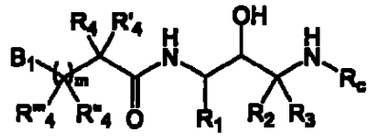


(Ib)

where m, R_1, R_2, R_3, R_4, R'_4, R''_4, R'''_4 and R_c are as defined above for (I) and Ar is an aromatic ringed system other than the aromatic ring containing D, E and G of formula (Ia) above, and is optionally substituted with one, two, three or four groups independently selected from R_6, R'_6, R''_6 and R'''_6, as defined above for (I); where Ar is selected from 1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl, 1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl, 2,3-dihydro-1H-inden-1-yl, 2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl, benzofuran-4-yl, 2,3-dihydro-1H-inden-5-yl, 6-oxopyridazin-1(6H)-yl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 3,4-dihydronaphthalen-1-yl, 1H-indol-1-yl, 2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl, 1H-pyrazol-1-yl, 2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-yl, 1H-benzimidazol-2-yl, 2-thioxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1H-benzimidazol-1-yl, [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-3-yl, 2H-tetraazol-2-yl, 1,3-benzothiazol-2-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl, 2,3-dihydro-1H-indol-1-yl, 1H-tetraazol-1-yl, 1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl, thien-2-yl, thien-3-yl, 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-7H-purin-7-yl, 1H-indol-3-yl, benzothien-4-yl, 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-9H-purin-9-yl, 2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl, 1,3-thiazol-5-yl, 1,3-benzoxazol-5-yl, 2H-1,2,3-benzotriazol-2-yl, 1,3-thiazol-4-yl, 1H-1,2,4-triazol-1-yl, 1H-imidazol-1-yl, 2-furyl, 4H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]benzimidazol-4-yl, 1H-indol-2-yl, 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl, 2-oxo-pyridin-1(2H)-yl, 1-benzofuran-2-yl, dibenzo[b,d]furan-2-yl, 6-oxo-pyridazin-1(6H)-yl, 3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl, 3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl, 1H-pyrrol-1-yl, 1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl, 2-thioxo-2,3-dihydro-

1,3-thiazol-4-yl, isoxazol-5-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 2-oxo-2H-1,3-benzoxazin-3(4H)-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl, 1H-pyrrol-2-yl, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl, 4H-1,2,4-triazol-3-yl, 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl and 3-oxo-2,1-benzisothiazol-1(3H)-yl. Preferred compounds of formula (Ib) are those where R_2 and R_3 are hydrogen; R_1 is $-C_1$-C_3 alkyl-aryl, the aryl optionally substituted with one or two groups independently selected from halogen; and R_c is hydroxy C_1-C_6 alkyl, $-C_1$-C_3 alkyl-aryl, the aryl optionally substituted with halogen or $-C_1$-C_6 alkyl. More preferred compounds of formula (Ib) are those where m is 0; R_4 and R'_4 are hydrogen; R_1 is phenylmethyl, where the phenyl is optionally substituted with one or two groups independently selected from halogen; R_2 and R_3 are hydrogen; and R_c is phenylmethyl, where the phenyl is optionally substituted with halogen or $-C_1$-C_6 alkyl.

In an embodiment, the compound has formula (Ic):

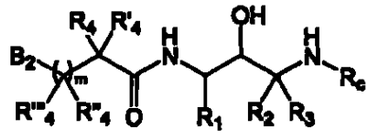


(Ic)

where m, R_1, R_2, R_3, R_4, R'_4, R''_4, R'''_4 and R_c are as defined above for (I) and B_1 is selected from piperazin-1-yl, piperidine-4-yl, morpholin-4-yl, 4,5,6,7,3a,7a-hexahydroisoindol-2-yl, 3-azabicyclo[3.2.2]nonan-3-yl, 1,4-diazaperhydroepin-1-yl, 1,4-thiazaperhydroin-1-yl, thiolan-3-yl, thiolan-2-yl and imidazolidin-1-yl, each of which is optionally substituted with up to eight groups selected from R_6, R_{6a}, R'_6, R'_{6a}, R''_6, R''_{6a}, R'''_6 and R'''_{6a}. Preferred compounds of formula (Ic) are those where B_1 is piperazin-1-yl or piperidine-4-yl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups selected from oxo and C_1-C_6 alkyl; R_2 and R_3 are hydrogen; R_1 is $-C_1$-C_3 alkyl-aryl, the aryl optionally

substituted with one or two groups independently selected from halogen; and R_c is $-C_1$-C_3 alkyl-aryl, the aryl optionally substituted with halogen or $-C_1$-C_6 alkyl. More preferred compounds of formula (Ic) are those where m is 0; R_4 and R'_4 are hydrogen; B_1 is piperazin-1-yl or piperidine-4-yl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups selected from oxo and C_1-C_6 alkyl; R_1 is phenylmethyl, where the phenyl is optionally substituted with one or two groups independently selected from halogen; R_2 and R_3 are hydrogen; and R_c is phenylmethyl, where the phenyl is optionally substituted with halogen or $-C_1$-C_6 alkyl.

In another embodiment, the compound has a formula of (Id):



(Id)

where m, R_1, R_2, R_3, R_4, R'_4, R''_4, R'''_4 and R_c are as defined above for (I) and B_2 is cycloalkyl optionally substituted with up to eight groups selected from R_6, R_{6a}, R'_6, R'_{6a}, R''_6, R''_{6a}, R'''_6 and R'''_{6a}. Preferred compounds of formula (Id) are those where B_2 is cyclohexyl optionally substituted with one, two or three groups selected from oxo and C_1-C_6 alkyl; R_2 and R_3 are hydrogen; R_1 is $-C_1$-C_3 alkyl-aryl, the aryl optionally substituted with one or two groups independently selected from halogen; and R_c is $-C_1$-C_3 alkyl-aryl, the aryl optionally substituted with halogen or $-C_1$-C_6 alkyl. More preferred compounds of formula (Id) are those where m is 0; R_4 and R'_4 are hydrogen; B_2 is cyclohexyl optionally substituted with oxo and C_1-C_6 alkyl; R_1 is phenylmethyl, where the phenyl is optionally substituted with one or two groups independently selected from halogen; R_2 and R_3 are hydrogen; and R_c is phenylmethyl, where the phenyl is optionally substituted with halogen or $-C_1$-C_6 alkyl.

The present invention also includes a method of treating a patient who has, or in preventing a patient from getting, a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, for helping prevent or delay the onset of Alzheimer's disease, for treating patients with mild cognitive impairment (MCI) and preventing or delaying the onset of Alzheimer's disease in those who would progress from MCI to AD, for treating Down's syndrome, for treating humans who have Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, for treating cerebral amyloid angiopathy and preventing its potential consequences, i.e. single and recurrent lobar hemorrhages, for treating Frontotemporal dementias with Parkinsonism (FTDP), for treating other degenerative dementias, including dementias of mixed vascular and degenerative origin, dementia associated with Parkinson's disease, dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia associated with cortical basal degeneration, or diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease and who is in need of such treatment which includes administration of a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof.

In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is Alzheimer's disease.

In an embodiment, this method of treatment can help prevent or delay the onset of Alzheimer's disease.

In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is mild cognitive impairment.

In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is Down's syndrome.

In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type.

In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is cerebral amyloid angiopathy.

In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is FTDP.

In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is degenerative dementias.

In an embodiment, this method of treatment can be used where the disease is diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease.

In an embodiment, this method of treatment can treat an existing disease.

In an embodiment, this method of treatment can prevent a disease from developing.

In an embodiment, this method of treatment can employ therapeutically effective amounts: for oral administration from about 0.1 mg/day to about 1,000 mg/day; for parenteral, sublingual, intranasal, intrathecal administration from about 0.5 to about 100 mg/day; for depo administration and implants from about 0.5 mg/day to about 50 mg/day; for topical administration from about 0.5 mg/day to about 200 mg/day; for rectal administration from about 0.5 mg to about 500 mg.

In an embodiment, this method of treatment can employ therapeutically effective amounts: for oral administration from about 1 mg/day to about 100 mg/day; and for parenteral administration from about 5 to about 50 mg daily.

In an embodiment, this method of treatment can employ therapeutically effective amounts for oral administration from about 5 mg/day to about 50 mg/day.

The present invention also includes a pharmaceutical composition which includes a substituted amine of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The present invention also includes the use of a substituted amine of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof for the manufacture of a medicament for use in treating a patient who has, or in preventing a patient from getting, a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, for helping prevent or delay

the onset of Alzheimer's disease, for treating patients with mild cognitive impairment (MCI) and preventing or delaying the onset of Alzheimer's disease in those who would progress from MCI to AD, for treating Down's syndrome, for treating humans who have Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, for treating cerebral amyloid angiopathy and preventing its potential consequences, i.e. single and recurrent lobar hemorrhages, for treating other degenerative dementias, including dementias of mixed vascular and degenerative origin, dementia associated with Parkinson's disease, dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia associated with cortical basal degeneration, diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease and who is in need of such treatment.

In an embodiment, this use of a substituted amine of formula (I) can be employed where the disease is Alzheimer's disease.

In an embodiment, this use of a substituted amine of formula (I) can help prevent or delay the onset of Alzheimer's disease.

In an embodiment, this use of a substituted amine of formula (I) can be employed where the disease is mild cognitive impairment.

In an embodiment, this use of a substituted amine of formula (I) can be employed where the disease is Down's syndrome.

In an embodiment, this use of a substituted amine of formula (I) can be employed where the disease is Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type.

In an embodiment, this use of a substituted amine of formula (I) can be employed where the disease is cerebral amyloid angiopathy.

In an embodiment, this use of a substituted amine of formula (I) can be employed where the disease is degenerative dementias.

In an embodiment, this use of a substituted amine of formula (I) can be employed where the disease is diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease.

In an embodiment, this use of a substituted amine employs a pharmaceutically acceptable salt selected from the group consisting of salts of the following acids hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, nitric, sulfuric, phosphoric, citric, TFA, methanesulfonic, $CH_3-(CH_2)_n-COOH$ where n is 0 thru 4, HOOC-(CH_2)n-COOH where n is as defined above, HOOC-CH=CH-COOH, and phenyl-COOH.

The present invention also includes methods for inhibiting beta-secretase activity, for inhibiting cleavage of amyloid precursor protein (APP), in a reaction mixture, at a site between Met596 and Asp597, numbered for the APP-695 amino acid isotype, or at a corresponding site of an isotype or mutant thereof; for inhibiting production of amyloid beta peptide (A beta) in a cell; for inhibiting the production of beta-amyloid plaque in an animal; and for treating or preventing a disease characterized by beta-amyloid deposits in the brain which include administration of a therapeutically effective amount of a substituted amine of formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The present invention also includes a method for inhibiting beta-secretase activity, including exposing said beta-secretase to an effective inhibitory amount of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferably, this method employs a compound that inhibits 50% of the enzyme's activity at a concentration of less than 50 micromolar.

This method more preferably employs a compound that inhibits 50% of the enzyme's activity at a concentration of 10 micromolar or less

This method even more preferably employs a compound that inhibits 50% of the enzyme's activity at a concentration of 1 micromolar or less.

In a particular embodiment, this method employs a compound that inhibits 50% of the enzyme's activity at a concentration of 10 nanomolar or less.

In an embodiment, this method includes exposing said beta-secretase to said compound *in vitro*.

In an embodiment, this method includes exposing said beta-secretase to said compound in a cell.

In an embodiment, this method includes exposing said beta-secretase to said compound in a cell in an animal.

In an embodiment, this method includes exposing said beta-secretase to said compound in a human.

The present invention also includes a method for inhibiting cleavage of amyloid precursor protein (APP), in a reaction mixture, at a site between Met596 and Asp597, numbered for the APP-695 amino acid isotype; or at a corresponding site of an isotype or mutant thereof, including exposing said reaction mixture to an effective inhibitory amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In an embodiment, this method employs a cleavage site: between Met652 and Asp653, numbered for the APP-751 isotype; between Met 671 and Asp 672, numbered for the APP-770 isotype; between Leu596 and Asp597 of the APP-695 Swedish Mutation; between Leu652 and Asp653 of the APP-751 Swedish Mutation; or between Leu671 and Asp672 of the APP-770 Swedish Mutation.

In an embodiment, this method exposes said reaction mixture *in vitro*.

In an embodiment, this method exposes said reaction mixture in a cell.

In an embodiment, this method exposes said reaction mixture in an animal cell.

In an embodiment, this method exposes said reaction mixture in a human cell.

The present invention also includes a method for inhibiting production of amyloid beta peptide (A beta) in a cell, including administering to said cell an effective inhibitory amount of a

compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In an embodiment, this method includes administering to an animal.

In an embodiment, this method includes administering to a human.

The present invention also includes a method for inhibiting the production of beta-amyloid plaque in an animal, including administering to said animal an effective inhibitory amount of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In an embodiment, this method includes administering to a human.

The present invention also includes a method for treating or preventing a disease characterized by beta-amyloid deposits in the brain including administering to a patient an effective therapeutic amount of a hydroxyethylene compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferably, this method employs a compound that inhibits 50% of the enzyme's activity at a concentration of less than 50 micromolar.

This method more preferably employs a compound that inhibits 50% of the enzyme's activity at a concentration of 10 micromolar or less

This method even more preferably employs a compound that inhibits 50% of the enzyme's activity at a concentration of 1 micromolar or less.

In a particular embodiment, this method employs a compound that inhibits 50% of the enzyme's activity at a concentration of 10 nanomolar or less.

In an embodiment, this method employs a compound at a therapeutic amount in the range of from about 0.1 to about 1000 mg/day.

47

In an embodiment, this method employs a compound at a therapeutic amount in the range of from about 15 to about 1500 mg/day.

In an embodiment, this method employs a compound at a therapeutic amount in the range of from about 1 to about 100 mg/day.

In an embodiment, this method employs a compound at a therapeutic amount in the range of from about 5 to about 50 mg/day.

In an embodiment, this method can be used where said disease is Alzheimer's disease.

In an embodiment, this method can be used where said disease is Mild Cognitive Impairment, Down's Syndrome, or Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch Type.

The present invention also includes a composition including beta-secretase complexed with a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention also includes a method for producing a beta-secretase complex including exposing beta-secretase to a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in a reaction mixture under conditions suitable for the production of said complex.

In an embodiment, this method employs exposing *in vitro*.

In an embodiment, this method employs a reaction mixture that is a cell.

The present invention also includes a component kit including component parts capable of being assembled, in which at least one component part includes a compound of formula Xa enclosed in a container.

In an embodiment, this component kit includes lyophilized compound, and at least one further component part includes a diluent.

The present invention also includes a container kit including a plurality of containers, each container including

48

one or more unit dose of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In an embodiment, this container kit includes each container adapted for oral delivery and includes a tablet, gel, or capsule.

In an embodiment, this container kit includes each container adapted for parenteral delivery and includes a depot product, syringe, ampoule, or vial.

In an embodiment, this container kit includes each container adapted for topical delivery and includes a patch, medipad, ointment, or cream.

The present invention also includes an agent kit including a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and one or more therapeutic agent selected from the group consisting of an antioxidant, an anti-inflammatory, a gamma secretase inhibitor, a neurotrophic agent, an acetyl cholinesterase inhibitor, a statin, an A beta peptide, and an anti-A beta antibody.

The present invention also includes a composition including a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and an inert diluent or edible carrier.

In an embodiment, this composition includes a carrier that is an oil.

The present invention also includes a composition including a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a binder, excipient, disintegrating agent, lubricant, or gildant.

The present invention also includes a composition including a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; disposed in a cream, ointment, or patch.

The present invention provides compounds, compositions, kits, and methods for inhibiting beta-secretase-mediated cleavage of amyloid precursor protein (APP). More particularly, the compounds, compositions, and methods of the invention are effective to inhibit the production of A beta peptide and to

treat or prevent any human or veterinary disease or condition associated with a pathological form of A beta peptide.

The compounds, compositions, and methods of the invention are useful for treating humans who have Alzheimer's Disease (AD), for helping prevent or delay the onset of AD, for treating patients with mild cognitive impairment (MCI), and preventing or delaying the onset of AD in those patients who would otherwise be expected to progress from MCI to AD, for treating Down's syndrome, for treating Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch Type, for treating cerebral beta-amyloid angiopathy and preventing its potential consequences such as single and recurrent lobar hemorrhages, for treating other degenerative dementias, including dementias of mixed vascular and degenerative origin, for treating dementia associated with Parkinson's disease, dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia associated with cortical basal degeneration, and diffuse Lewy body type AD.

The compounds of the invention possess beta-secretase inhibitory activity. The inhibitory activities of the compounds of the invention are readily demonstrated, for example, using one or more of the assays described herein or known in the art.

By "Protecting Group" in the present invention is meant any suitable organic protecting group such as disclosed in T.W. Green and P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons, 1991. Preferred protecting groups in the present invention are t-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, formyl, trityl, phthalimido, trichloroacetyl, chloroacetyl, bromoacetyl, iodoacetyl, 4-phenylbenzyloxycarbonyl, 2-methylbenzyloxycarbonyl, 4-ethoxybenzyloxycarbonyl, 4-fluorobenzyloxycarbonyl, 4-chlorobenzyloxycarbonyl, 3-chlorobenzyloxycarbonyl, 2-chlorobenzyloxycarbonyl, 2,4-dichlorobenzyloxycarbonyl, 4-bromobenzyloxycarbonyl, 3-bromobenzyloxycarbonyl, 4-nitrobenzyloxycarbonyl, 4-cyanobenzyloxycarbonyl, 2-(4-xenyl)isopropoxycarbonyl, 1,1-diphenyleth-1-yloxycarbonyl, 1,1-diphenylprop-1-yloxycarbonyl,

50

2-phenylprop-2-yloxycarbonyl, 2-(*p*-toluyl)prop-2-yloxycarbonyl, cyclopentanyloxycarbonyl, 1-methylcycoopentanyloxycarbonyl, cyclohexanyloxycarbonyl, 1-methylcyclohexanyloxycabonyl, 2-methylcyclohexanyloxycarbonyl, 2-(4-toluylsulfonyl)ethoxycarbonyl, 2-(methylsulfonyl)ethoxycarbonyl, 2-(triphenylphosphino)ethoxycarbonyl, fluorenylmethoxycarbonyl, 2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl, allyloxycarbonyl, 1-(trimethylsilylmethyl)prop-1-enyloxycarbonyl, 5-benzisoxalylmethoxycarbonyl, 4-acetoxybenzyloxycarbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, 2-ethynyl-2-propoxycarbonyl, cyclopropylmethoxycarbonyl, 4-(decyloxyl)benzyloxycarbonyl, isobrornyloxycarbonyl, 1-piperidyloxycarbonyl, 9-fluoroenylmethyl carbonate, -CH-CH=CH_2, or phenyl-C(=N-)-H.

By "alkyl" and "C_1-C_6 alkyl" in the present invention is meant straight or branched chain alkyl groups having 1-6 carbon atoms, such as, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, 2-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, and 3-methylpentyl. It is understood that in cases where an alkyl chain of a substituent (e.g. of an alkyl, alkoxy or alkenyl group) is shorter or longer than 6 carbons, it will be so indicated in the second "C" as, for example, "C_1-C_{10}" indicates a maximum of 10 carbons.

By "alkoxy" and "C_1-C_6 alkoxy" in the present invention is meant straight or branched chain alkyl groups having 1-6 carbon atoms, attached through at least one divalent oxygen atom, such as, for example, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, isopentoxy, neopentoxy, hexoxy, and 3-methylpentoxy.

By the term "halogen" in the present invention is meant fluorine, bromine, chlorine, and iodine.

"Alkenyl" and "C_2-C_6 alkenyl" means straight and branched hydrocarbon radicals having from 2 to 6 carbon atoms and from one to three double bonds and includes, for example, ethenyl, propenyl, 1-but-3-enyl, 1-pent-3-enyl, 1-hex-5-enyl and the like.

"Alkynyl" and "C_2-C_6 alkynyl" means straight and branched hydrocarbon radicals having from 2 to 6 carbon atoms and one or two triple bonds and includes ethynyl, propynyl, butynyl, pentyn-2-yl and the like.

As used herein, the term "cycloalkyl" refers to saturated carbocyclic radicals having three to twelve carbon atoms. The cycloalkyl can be monocyclic, or a polycyclic fused system, and can optionally contain a double bond. Examples of such radicals include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl. The cycloalkyl groups herein are unsubstituted or, as specified, substituted in one or more substitutable positions with various groups. For example, such cycloalkyl groups may be optionally substituted with C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, halogen, hydroxy, cyano, nitro, amino, mono(C_1-C_6)alkylamino, di(C_1-C_6)alkylamino, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 haloalkoxy, amino(C_1-C_6)alkyl, mono(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl.

By "aryl" is meant an aromatic carbocyclic group having a single ring (e.g., phenyl), multiple rings (e.g., biphenyl), or

multiple condensed rings in which at least one is aromatic, (e.g., 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, naphthyl), which is optionally mono-, di-, or trisubstituted. Preferred aryl groups of the present invention are phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, indanyl, indenyl, dihydronaphthyl, tetralinyl or 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[a]cycloheptenyl. The aryl groups herein are unsubstituted or, as specified, substituted in one or more substitutable positions with various groups. For example, such aryl groups may be optionally substituted with, for example, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, halogen, hydroxy, cyano, nitro, amino, mono(C_1-C_6)alkylamino, di(C_1-C_6)alkylamino, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 haloalkoxy, amino(C_1-C_6)alkyl, mono(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, -COOH, -C(=O)O(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)NH_2, -C(=O)N(mono- or di-C_1-C_6 alkyl), -S(C_1-C_6 alkyl), -SO_2(C_1-C_6 alkyl), -O-C(=O)(C_1-C_6 alkyl), -NH-C(=O)-(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)-C(=O)-(C_1-C_6 alkyl), -NH-SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)-SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -NH-C(=O)NH_2, -NH-C(=O)N(mono- or di-C_1-C_6 alkyl), -NH(C_1-C_6 alkyl)-C(=O)-NH_2 or -NH(C_1-C_6 alkyl)-C(=O)-N-(mono- or di-C_1-C_6 alkyl).

By "heteroaryl" is meant one or more aromatic ring systems of 5-, 6-, or 7-membered rings which includes fused ring systems of 9-11 atoms containing at least one and up to four heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur. Preferred heteroaryl groups of the present invention include pyridinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, benzothienyl, indolyl, indolinyl, pryidazinyl,

pyrazinyl, isoindolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, imidazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, indolizinyl, indazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, furanyl, thienyl, pyrrolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolopyridinyl, imidazopyridinyl, isothiazolyl, naphthyridinyl, cinnolinyl, carbazolyl, beta-carbolinyl, isochromanyl, chromanyl, tetrahydroisoquinolinyl, isoindolinyl, isobenzotetrahydrofuranyl, isobenzotetrahydrothienyl, isobenzothienyl, benzoxazolyl, pyridopyridinyl, benzotetrahydrofuranyl, benzotetrahydrothienyl, purinyl, benzodioxolyl, triazinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, pteridinyl, benzothiazolyl, imidazopyridinyl, imidazothiazolyl, dihydrobenzisoxazinyl, benzisoxazinyl, benzoxazinyl, dihydrobenzisothiazinyl, benzopyranyl, benzothiopyranyl, coumarinyl, isocoumarinyl, chromonyl, chromanonyl, pyridinyl-N-oxide, tetrahydroquinolinyl, dihydroquinolinyl, dihydroquinolinonyl, dihydroisoquinolinonyl, dihydrocoumarinyl, dihydroisocoumarinyl, isoindolinonyl, benzodioxanyl, benzoxazolinonyl, pyrrolyl N-oxide,, pyrimidinyl N-oxide, pyridazinyl N-oxide, pyrazinyl N-oxide, quinolinyl N-oxide, indolyl N-oxide, indolinyl N-oxide, isoquinolyl N-oxide, quinazolinyl N-oxide, quinoxalinyl N-oxide, phthalazinyl N-oxide, imidazolyl N-oxide, isoxazolyl N-oxide, oxazolyl N-oxide, thiazolyl N-oxide, indolizinyl N-oxide, indazolyl N-oxide, benzothiazolyl N-oxide, benzimidazolyl N-oxide, pyrrolyl N-oxide,

oxadiazolyl N-oxide, thiadiazolyl N-oxide, triazolyl N-oxide, tetrazolyl N-oxide, benzothiopyranyl S-oxide, benzothiopyranyl S,S-dioxide. The heteroaryl groups herein are unsubstituted or, as specified, substituted in one or more substitutable positions with various groups. For example, such heteroaryl groups may be optionally substituted with C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, halogen, hydroxy, cyano, nitro, amino, mono(C_1-C_6)alkylamino, di(C_1-C_6)alkylamino, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 haloalkoxy, amino(C_1-C_6)alkyl, mono(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl or di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, -COOH, -C(=O)O(C_1-C_6 alkyl), -C(=O)NH_2, -C(=O)N(mono- or di-C_1-C_6 alkyl), -S(C_1-C_6 alkyl), -SO_2(C_1-C_6 alkyl), -O-C(=O)(C_1-C_6 alkyl), -NH-C(=O)-(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)-C(=O)-(C_1-C_6 alkyl), -NH-SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)-SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -NH-C(=O)NH_2, -NH-C(=O)N(mono- or di-C_1-C_6 alkyl), -NH(C_1-C_6 alkyl)-C(=O)-NH_2 or -NH(C_1-C_6 alkyl)-C(=O)-N-(mono- or di-C_1-C_6 alkyl).

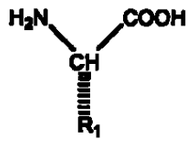
By "heterocycle", "heterocycloalkyl" or "heterocyclyl" is meant one or more carbocyclic ring systems of 4-, 5-, 6-, or 7-membered rings which includes fused ring systems of 9-11 atoms containing at least one and up to four heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, or sulfur. The heterocycle may optionally contain a double bond. Preferred heterocycles of the present invention include morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-oxide, thiomorpholinyl S,S-dioxide, piperazinyl, homopiperazinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, homopiperidinyl, homomorpholinyl, homothiomorpholinyl, homothiomorpholinyl S,S-dioxide, oxazolidinonyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrrolyl, dihydropyrazinyl,

dihydropyridinyl, dihydropyrimidinyl, dihydrofuryl, dihydropyranyl, tetrahydrothienyl S-oxide, tetrahydrothienyl S,S-dioxide and homothiomorpholinyl S-oxide. The heterocycle groups herein are unsubstituted or, as specified, substituted in one or more substitutable positions with various groups. For example, such heterocycle groups may be optionally substituted with C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, halogen, hydroxy, cyano, nitro, amino, mono(C_1-C_6)alkylamino, di(C_1-C_6)alkylamino, C_2-C_6alkenyl, C_2-C_6alkynyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 haloalkoxy, amino(C_1-C_6)alkyl, mono(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, di(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl or =O.

Synthesis

The present invention is the substituted amines (I), which are useful in treating and preventing Alzheimer's disease. The anti-Alzheimer's substituted amines (I) are made by methods well known to those skilled in the art from starting compounds known to those skilled in the art. The process chemistry is well known to those skilled in the art. The most general process to prepare the compounds of formulas (I), (Ia) and (Ib) of the present invention is set forth in CHART A below, where m, B, R_1, R_2, R_3, R_4, R'_4, R''_4, R'''_4, R_6, R'_6, R''_6, R'''_6 and R_8 are as defined above for (I). X_2 and X_3 are functional organic groups defined in more detail below.

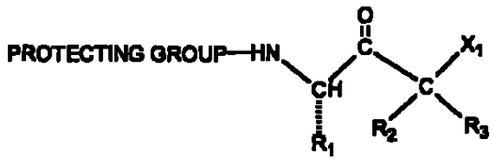
CHART A



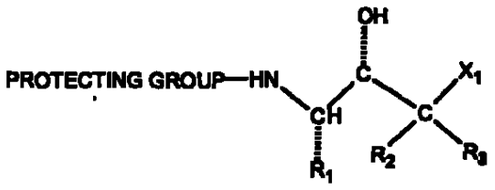
(I)



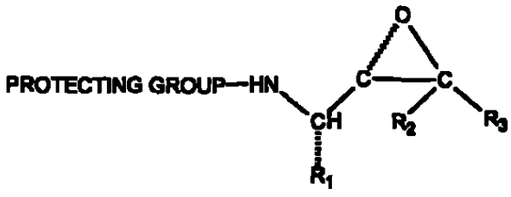
(II)



(III)



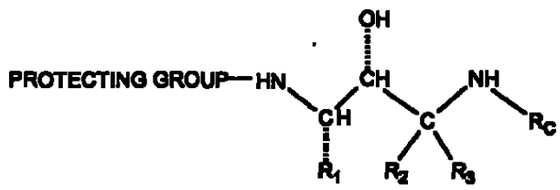
(IV)



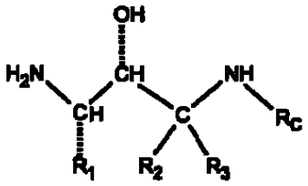
(V)

+

R_C-NH_2 (VI)

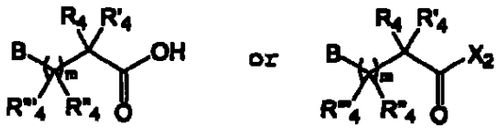


(VII)

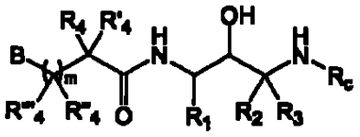


(VIII)

+



(IX)



(I)

The chemistry is straight forward and in summary involves the steps of N-protecting an amino acid (1) starting material to produce the corresponding protected amino acid (II), reaction of the protected amino acid (II) with diazomethane followed by work-up to add a carbon atom to produce the corresponding protected compound (III), reduction of the protected compound (III) to the corresponding alcohol (IV), formation of the corresponding epoxide (V), opening of the epoxide (V) with a C-terminal amine, R_c-NH_2 (VI) to produce the corresponding protected alcohol (VII) which then has the nitrogen protecting group removed to produce the corresponding amine (VIII), which is then reacted with an amide forming agent of the formula (IX) to produce the anti-Alzheimer compounds of formula (I). One skilled in the art will appreciate that these are all well known reactions in organic chemistry. A chemist skilled in the art, knowing the chemical structure of the biologically active compounds of formula (I) of the invention would be able to prepare them by known methods from known starting materials without any additional information. The explanation below therefore is not necessary but is deemed helpful to those skilled in the art who desire to make the compounds of the present invention.

The backbone of the compounds of the present invention is a hydroxyethylamine moiety, -NH-CH(R)-CH(OH)-. It can be readily prepared by methods disclosed in the literature and known to those skilled in the art. For example, *J. Med. Chem.*, 36, 288-291 (1992), *Tetrahedron Letters*, 28, 5569-5572 (1987), *J. Med. Chem.*, 38, 581-584 (1994) and *Tetrahedron Letters*, 38, 619-620 (1997) all disclose processes to prepare hydroxyethylamine type compounds.

CHART A sets forth a general method used in the present invention to prepare the compounds of formula (I). The anti-Alzheimer compounds of formula (I) can be prepared by starting with the corresponding amino acid (1). The amino acids (1) are well known to those skilled in the art or can be readily

59

prepared from known compounds by methods well known to those skilled in the art. The compounds of formula (I) have at least two enantiomeric centers which give four enantiomers. The first of these enantiomeric centers derives from the amino acid starting material (1). It is preferred to commercially obtain or produce the desired enantiomer (S) rather than produce an enantiomerically impure mixture and then have to separate out the desired enantiomer (S). It is preferred to start the process with enantiomerically pure (S)-amino acid (1) of the same configuration as that of the compounds of formula (I). For the amino acids (1), R_1 is as defined above for formula (I).

It is preferred that R_1 be $-(CH_2)_{0-1}$-aryl or $-(CH_2)_{0-1}$-heteroaryl. It is more preferred that R_1 is $-(CH_2)$-aryl or $-(CH_2)_{0-1}$-heteroaryl. It is further preferred that aryl is phenyl; it is even more preferred that the phenyl is substituted with two -F. It is additionally preferred that the -F substitution is 3,5-difluorobenzyl.

When R_1 is heteroaryl or heterocyclyl, the bond from the heteroaryl or heterocyclyl group to the $-(CH_2)-$ group can be from any ring atom which has an available valence provided that such bond does not result in formation of a charged species or unstable valence. This means that the heteroaryl or heterocyclyl group is bonded to $-(CH_2)-$ by any ring atom of the parent heteroaryl or heterocyclyl group which is substituted by hydrogen such that the new bond to the heteroaryl or heterocyclyl group replaces the hydrogen atom and its bond.

The first step of the process is to protect the free amino group of the (S)-amino acid (1) with an amino protecting group to produce the (S)-protected amino acid (II) by methods well known to those skilled in the art. Amino protecting groups are well known to those skilled in the art. See for example, "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and sons, New York, N.Y., 1981, Chapter 7; "Protecting Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, New York, N.Y., 1973, Chapter 2. The function of the amino protecting group is to protect the free

60

amino functionality ($-NH_2$) during subsequent reactions on the (S)-amino acid (1) which would not proceed well, either because the amino group would react and be functionalized in a way that is inconsistent with its need to be free for subsequent reactions, or the free amino group would interfere in the reaction. When the amino protecting group is no longer needed, it is removed by methods well known to those skilled in the art. By definition the amino protecting group must be readily removable as is known to those skilled in the art by methods well known to those skilled in the art.

The (S)-protected amino acid (II) is transformed to the corresponding (S)-protected compound (III) by two different methods depending on the nature of R_2 and R_3. R_2 and R_3 are as defined above for formula (I).

It is preferred that R_2 and R_3 both be -H. If R_2 and R_3 are not the same, an additional enantiomeric center is added to the molecule. If it is desired that both R_2 and R_3 are -H, then the (S)-protected amino acid (II) is reacted with diazomethane, as is well known to those skilled in the art, followed by reaction with a compound of the formula $H-X_1$ to produce the (S)-protected compound (III). X_1 includes -Cl, -Br, -I, -O-tosylate, -O-mesylate, -O-nosylate.; it is preferred that $-X_1$ be -Br or -Cl. Suitable reaction conditions include running the reaction in inert solvents, such as but not limited to ether, tetrahydrofuran and the like. The reactions from the (S)-protected amino acid (II) to the (S)-protected compound (III) are carried out for a period of time between 10 minutes and 1 day and at temperatures ranging from -78 degrees to 20-25 degrees C. It is preferred to conduct the reactions for a period of time between 1-4 hours and at temperatures between -30 degrees to -10 degrees C. This process adds one methylene group.

Alternatively, the (S)-protected compounds of formula (III) can be prepared by first converting the (S)-protected amino acid (II) to a corresponding methyl or ethyl ester, according to

methods well established in the art, followed by treatment with a reagent of formula X_1-C(R_2)(R_3)-X_1 and a strong metal base. The base serves to affect a halogen-metal exchange, where the -X_1 undergoing exchange is a halogen selected from chlorine, bromine or iodine. The nucleophilic addition to the ester derivative gives directly the (S)-protected compound (III). Suitable bases include, but are not limited to the alkyllithiums including, for example, *sec*-butyllithium, *n*-butyllithium, and *t*-butyllithium. The reactions are preferably conducted at low temperature, such as -78 degrees C. Suitable reaction conditions include running the reaction in inert solvents, such as but not limited to, ether, tetrahydrofuran, and the like. Where R_2 and R_3 are both hydrogen, then examples of X_1-C(R_2)(R_3)-X_1 include dibromomethane, diiodomethane, chloroiodo-methane, bromoiodomethane, and bromochloromethane. One skilled in the art knows suitable and preferred conditions for to conducting this reaction. Furthermore, if R_2 and/or R_3 are not -H, then by the addition of -C(R_2)(R_3)-X_1 to esters of the (S)-protected amino acid (II) to produce the (S)-protected compound (III), an additional chiral center will be incorporated into the product, provided that R_2 and R_3 are not the same.

The (S)-protected compound (III) is then reduced by methods well known to those skilled in the art for reduction of a ketone to the corresponding secondary alcohol affording the corresponding alcohol (IV). The methods and reaction conditions for reducing the (S)-protected compound (III) to the corresponding alcohol (IV) include, for example, sodium borohydride, lithium borohydride, borane, diisobutylaluminum hydride, and lithium aluminium hydride. Sodium borohydride is the preferred reducing agent. The reductions are carried out for a period of time between 1 hour and 3 days at temperatures ranging from -78 degrees C to elevated temperature up to the reflux point of the solvent employed. It is preferred to conduct the reduction between -78 degrees C and 0 degrees C. If borane is used, it may be employed as a complex, for example,

60
62

borane-methyl sulfide complex, borane-piperidine complex, or borane-tetrahydrofuran complex. Suitable and preferred combinations of reducing agents and reaction conditions are known to those skilled in the art; see for example, Larock, R.C. in Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989. The reduction of the (S)-protected compound (III) to the corresponding alcohol (IV) produces the second chiral center (third chiral center if R_2 and R_3 are not the same). The reduction of the (S)-protected compound (III) produces a mixture of enantiomers at the second center, (S, R/S)-alcohol (IV). This enantiomeric mixture is then separated by methods known to those skilled in the art such as selective low-temperature recrystallization or chromatographic separation, for example by HPLC, employing commercially available chiral columns. The enantiomer that is used in the remainder of the process of CHART A is the (S,S)-alcohol (IV) since this enantiomer will give the desired biologically active anti-Alzheimer (S,R)- compounds of formula (I).

The (S,S)-alcohol (IV) is transformed to the corresponding epoxide (V) by methods known to those skilled in the art. The stereochemistry of the (S)-(IV) center is maintained in forming the epoxide (V). A preferred method is by reaction with base, for example, but not limited to, hydroxide ion generated from sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide and the like. Reaction conditions include the use of C_1-C_6 alcohol solvents; ethanol is preferred. A common co-solvent, such as for example, ethyl acetate may also be employed. Reactions are conducted at temperatures ranging from - 45 degrees C up to the reflux temperature of the alcohol employed; preferred temperature ranges are between -20 degrees C and 20-25 degrees C.

The epoxide (V) is then reacted with the appropriately substituted C-terminal amine, R_C-NH_2 (VI) by methods known to those skilled in the art that opens the epoxide to produce the desired corresponding enantiomerically pure (S,R)-protected

63

alcohol (VII). The substituted C-terminal amines, R_C-NH_2 (VI) of this invention are commercially available or are known to those skilled in the art and can be readily prepared from known compounds. R_C is as defined above for formula (I).

It is preferred that R_C is -C_1-C_8 alkyl, -$(CH_2)_{0-3}$-(C_3-C_7) cycloalkyl, -$(CR_{12}R_{13})_{0-4}$-R_{aryl}, -$(CR_{12}R_{13})_{0-4}$-$R_{heteroaryl}$, -$(CR_{12}R_{13})_{0-4}$-$R_{heterocycle}$, -cyclopentyl or -cyclohexyl ring fused to R_{aryl} or $R_{heteroaryl}$ or $R_{heterocycle}$.

It is more preferred that R_C is -$(CH_2)_{0-3}$-(C_3-C_7) cycloalkyl, -$(CR_{12}R_{13})_{0-4}$-R_{aryl}, -$(CR_{12}R_{13})_{0-4}$-$R_{C\text{-}heteroaryl}$, -$(CR_{12}R_{13})_{0-4}$-$R_{heterocycle}$, -cyclopentyl or -cyclohexyl ring fused to a R_{aryl} or $R_{heteroaryl}$ or $R_{heterocycle}$.

It is even more preferred that R_C is -$(CR_{12}R_{13})_{0-4}$-R_{aryl}, -$(CR_{12}R_{13})_{0-4}$-$R_{heteroaryl}$, -cyclopentyl or -cyclohexyl ring fused to a R_{aryl} or $R_{heteroaryl}$ or $R_{heterocycle}$.

It is still more preferred that R_C is selected from the group consisting of -$(CR_{12}R_{13})_{0-4}$-R_{aryl} where R_{aryl} is phenyl, -$(CR_{12}R_{13})_{0-4}$-$R_{heteroaryl}$, -cyclopentyl or -cyclohexyl ring fused to a R_{aryl} or $R_{heteroaryl}$ or $R_{heterocycle}$.

Further, it is preferred that when R_C is phenyl, it is substituted in the 3-position or 3,5-positions.

Suitable reaction conditions for opening the epoxide (V) include running the reaction in a wide range of common and inert solvents. C_1 - C_6 alcohol solvents are preferred and isopropyl alcohol most preferred. The reactions can be run at temperatures ranging from 20-25 degrees C up to the reflux temperature of the alcohol employed. The preferred temperature range for conducting the reaction is between 50 degrees C up to the reflux temperature of the alcohol employed. When the substituted C-terminal amine (VI) is a 1-amino-3,5-cis-dimethyl cyclohexyldicarboxylate it is preferrably prepared as follows. To dimethyl-5-aminoisophthalate in acetic acid and methanol, is added rhodium in alumina in a high-pressure bottle. The bottle is saturated with hydrogen at 55 psi and shaken for one week of time. The mixture is then filtered through a layer of

diatomaceous earth and rinsed with methanol three times, the solvents are removed under reduced pressure (with heat) to give a concentrate. The concentrate is triturated with ether and filtered again to give the desired C-terminal amine (VI).

When the substituted C-terminal amine (VI) is 1-amino-3,5-cis-dimethoxy cyclohexane it is prepared by following the general procedure above and making non-critical variations but starting wth 3,5-dimethoxyaniline.

When the substituted C-terminal amine (VI) is an aminomethyl group where the substituent on the methyl group is an aryl group, for example NH_2-CH_2-$R_{C\text{-}aryl}$, and NH_2-CH_2-$R_{C\text{-}aryl}$ is not commercially available it is preferrably prepared as follows. A suitable starting material is the (appropriately substituted) aralkyl compound. The first step is bromination of the alkyl substitutent via methods known to those skilled in the art, see for example R.C. Larock in Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989, p. 313. Next the alkyl halide is reacted with azide to produce the aryl-(alkyl)-azide. Last the azide is reduced to the corresponding amine by hydrogen/catalyst to give the C-terminal amine (VI) of formula NH_2-CH_2-$R_{C\text{-}aryl}$. The suitably functionalized C-terminal amines (VI) may readily be prepared by one skilled in the art via known methods in the literature, making non-significant modifications. Select literature references include 1) Calderwood, *et al.*, *Tet. Lett.*, 1997, *38*, 1241, 2) Ciganek, *J. Org. Chem.*, 1992, *57*, 4521, 3) Thurkauf, *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1990, *33*, 1452, 4) Werner, *et al.*, *Org. Syn., Coll. Vol. 5*, 273, 5) *J. Med. Chem.*, 1999, *42*, 4193, 6) *Chem. Rev.* 1995, *95*, 2457, 7) *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 3150, 8) Felman *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1992, *35*, 1183, 9) *J. Am. Chem. Soc.* 1970, *92*, 3700, 10) *J. Med. Chem.*,1997, *40*, 2323.

One process to prepare the carboxylic acid ((IX) in CHART A and L in CHART 2A below) used in CHART A is set forth below in CHART 2A.

CHART 2A

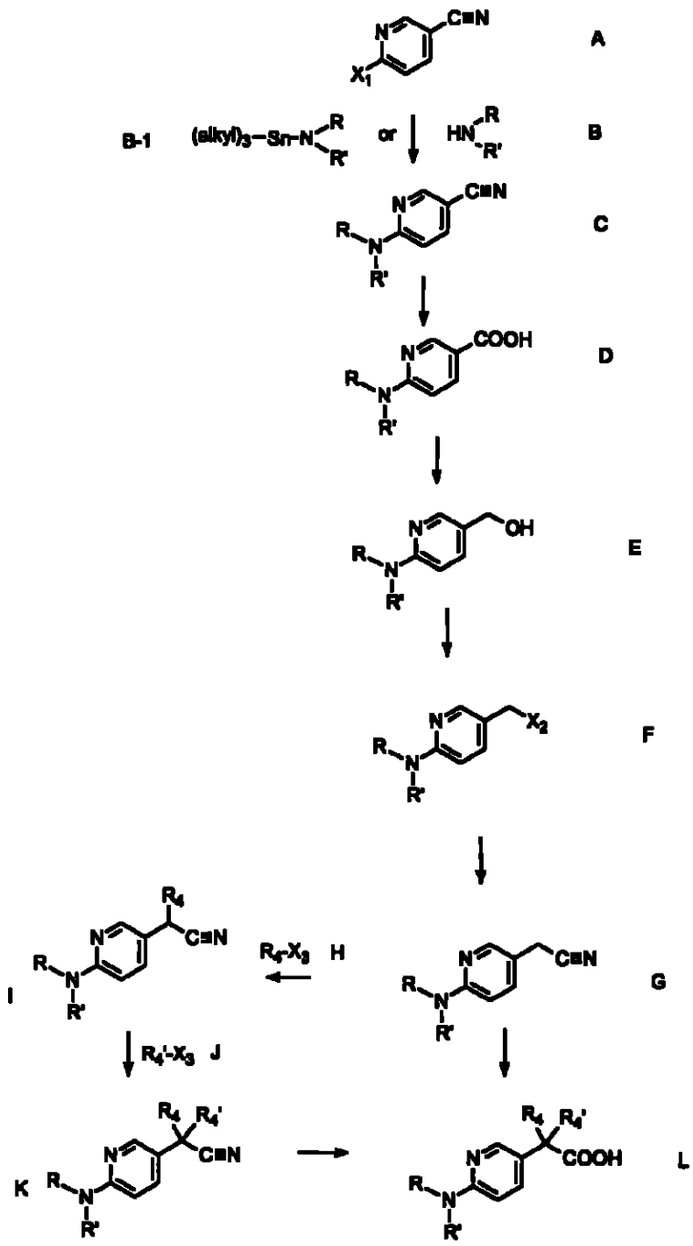


CHART 2A discloses an exemplary method of preparing carboxylic acid (IX and L) starting with commercially available halo nitrile (A), where X_1 can be -F, -Cl, -Br, -I, or -Otf;

preferably -Cl or -Br. Halo nitrile (A) and amine (B) are stirred, with heating, with solvents such as DMF, THF, NMP, dioxane, toluene and the like at temperatures up to the boiling point of the solvent, or preferably halo nitrile (A) and amine (B) are heated together in a closed vessel in the absence of solvent to give amino nitrile (C). Another method for the conversion of halo nitrile (A) to amino nitrile (C) is by treating halo nitrile (A) with amine (B) in the presence of a catalyst, preferably a palladium catalyst, and a phosphine additive, in the presence of a base, preferably sodium tert-butoxide, and in an inert solvent, preferably toluene, at temperatures between 20-25 degrees and the reflux temperature of the solvent, as is known to those skilled in the art, see for example, *Acc. Chem. Res. 31*, 805, (1998) and *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.*, *37*, 2046 (1998).

Amine B used herein is commercially available or is known to those skilled in the art and can be readily prepared from known compounds. R and R' are as defined above for formula (I).

Another method for the preparation of amino nitrile (C) is to treat halo nitrile (A) with tin reagent (B-1) in the presence of a palladium catalyst such as tris(dibenzylideneacetone)dipalladium and a phosphine additive, preferably tris(2-methylphenyl)phosphine and an inert solvent such as toluene at temperatures ranging from 50 to 110 degrees, as is known to those skilled in the art, see *J. Am. Chem. Soc. 116*, 7901 (1994), and *J. Am. Chem. Soc. 116*, 5969 (1994). Amino nitrile (C) is then hydrolyzed using mineral acid or an alkaline earth base by methods well known to those versed in the art to give amine acid (D). Amine acid (D) is then reduced to alcohol (E) in an inert solvent such as THF, at temperatures from about 20-25 degrees to reflux, using borane in forms such as borane-methyl sulfide complex, borane-THF complex, or by using lithium aluminum hydride in ethereal solvents such as ether or THF. The alcohol of alcohol (E) is then converted to a leaving group X_2 (such as iodo, bromo, chloro, tosylate,

67

mesylate, nosylate, and the like) in a solvent (such as THF, dichloromethane, DMF, toluene, ethyl acetate, or acetonitrile) to give halide (F). The leaving group X_2 of halide (F) is displaced with nitrile employing reagents such as sodium cyanide, potassium cyanide, and trimethylsilylcyanide in solvents such as THF, DMF, DMSO, NMP, acetonitrile, ethyl acetate and the like to give cyanide (G).

If it is desired to have additional substituents on the carbon adjacent to the acid group of carboxylic acid (IX or L), then cyanide (G) is treated with an alkali metal dialkylamide (preferably lithium diisopropylamide) or an alkali metal bis(trialkylsilyl)amide in inert solvents at temperatures ranging from -78 to 20-25 degrees, followed by halide (H), to give mono substituted nitrile (I). Halide (H) includes R_4 where R_4 is as defined above for formula (I).

Halide (H) also includes X_3 such as iodo, bromo, chloro, tosylate, mesylate, nosylate and the like. Inert solvents that can be used in the step from (G) to (I) may include, but are not limited to, acetonitrile, dialkyl ethers (preferably ether), cyclic ethers (preferably tetrahydrofuran or 1,4-dioxane), N,N-dialkylacetamides (preferably dimethylacetamide), N,N-dialkylformamides (preferably dimethylformamide), dialkylsulfoxides (preferably dimethylsulfoxide), aromatic hydrocarbons (preferably benzene or toluene) or haloaalkanes (preferably methylene chloride).

Treatment of monosubstituted nitrile (I) with base as above and addition of halide (J) gives disubstituted nitrile (K). Halide (J) includes R_4', where R_4' is defined as R_4, and X_3 is as defined above. It should also be understood that R_4 and R'_4 taken together can be =O. Hydrolysis by the methods discussed above and well known to those versed in the art gives carboxylic acid (L). If it is desired to leave the carbon adjacent to the cyano group of cyanide (G) unsubstituted, then cyanide (G) is hydrolyzed to carboxylic acid (L) using mineral acid or alkaline earth base, by methods well known to those versed in the art.

CHART 2B discloses an exemplary method of producing other carboxylic acids (L), more particularly ones that are substituted in the 2-position by R.

CHART 2B

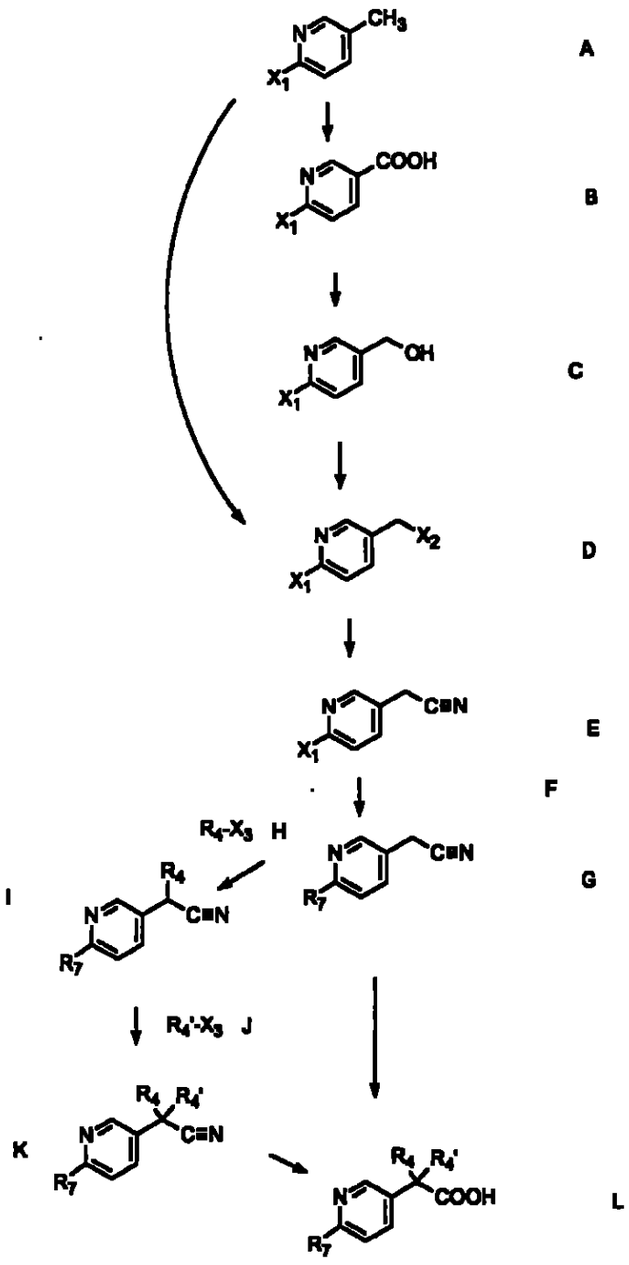


CHART 2B discloses one method of preparing carboxylic acid (L) starting with commercially available 4-methyl-2-substituted pyridine (A), where X_1 is halogen, preferably bromine.

4-Methyl-2-substituted pyridine (A) is oxidized to pyridine acid (B) using potassium permanganate in water and alcoholic solvent at temperatures ranging from 20-25 to 100 degrees C or by methods as discussed in Smith and March, "Advanced Organic Chemistry", Wiley, 2001, p. 1527-1528. Pyridine acid (B) is then reduced to pyridine alcohol (C) using borane in forms such as borane-methyl sulfide complex, borane-THF complex, or using lithium aluminum hydride in ethereal solvents such as ether and THF. The alcohol of pyridine alcohol (C) is then converted to a leaving group X_2 (such as iodo, bromo, chloro, tosylate, mesylate, nosylate, triflate, and the like) in solvent (such as THF, dichloromethane, DMF, toluene, ethyl acetate, or acetonitrile) to give pyridine halide (D). Alternatively, 4-methyl-2-substituted pyridine (A) may be halogenated using halogenating agents well known to those versed in the art, including but not limited to, N-halosuccinimide and halogen, preferably N-bromosuccinimide and bromine, and others as taught in Smith and March, "Advanced Organic Chemistry", Wiley, 2001, pp. 907-912, to give halide (D). The leaving group X_2 of pyridine halide (D) is displaced with nitrile by employing reagents such as sodium cyanide, potassium cyanide, or trimethylsilylcyanide in solvents such as THF, DMF, DMSO, NMP, acetonitrile, ethyl acetate and the like at temperatures ranging from 20 - 25 degrees C to the boiling point of the solvent to give pyridine cyanide (E). Treatment of pyridine cyanide (E) with a boron reagent (F) such as alkylboronic acid, alkyl boronic acid ester, or alkyl boroxines in the presence of a metal catalyst with or without base in an inert solvent gives alkyl pyridine (G). Alkyl pyridine (G) includes R_7, where R_7 is as defined above for formula (I).

Metal catalysts suitable for these transformations include, but are not limited to, salts or phosphine complexes of copper,

71

lead, or nickel such as $Cu(OAc)_2$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $NiCl_2(PPh_3)_2$. Bases may include, but are not limited to, alkaline earth metal carbonates, alkaline earth metal bicarbonates, alkaline earth metal hydroxides, alkali metal carbonates, alkali metal bicarbonates, alkali metal hydroxides, alkali metal hydrides (preferably sodium hydride), alkali metal alkoxides (preferably sodium methoxide or sodium ethoxide), alkaline earth metal hydrides, alkali metal dialkylamides (preferably lithium diisopropylamide), alkali metal bis(trialkylsilyl)amides (preferably sodium bis(trimethylsilyl)amide), trialkyl amines (preferably diisopropylethylamine or triethylamine) or aromatic amines (preferably pyridine). Inert solvents may include, but are not limited to, acetonitrile, dialkyl ethers (preferably ether), cyclic ethers (preferably tetrahydrofuran or 1,4-dioxane), N,N-dialkylacetamides (preferably dimethylacetamide), N,N-dialkylformamides (preferably dimethylformamide), dialkylsulfoxides (preferably dimethylsulfoxide), aromatic hydrocarbons (preferably benzene or toluene) or haloaalkanes (preferably methylene chloride). Preferred reaction temperatures range from 20 - 25 degrees C up to the boiling point of the solvent employed. Non-commercially available boronic acids or boronic acid esters may be obtained from the corresponding optionally substituted aryl halide as described in *Tetrahedron*, 50, 979-988 (1994).

Alkyl pyridine (G) may be converted directly to carboxylic acid (L) using the hydrolysis methods as discussed above for CHART 2A and well known to those versed in the art. If it is desired to have additional substitutions on the carbon adjacent to the acid of carboxylic acid (L), then cyanide (G) is treated with an alkali metal dialkylamide (preferably lithium diisopropylamide) or an alkali metal bis(trialkylsilyl)amide in inert solvents at temperatures ranging from -78 to 20 - 25 degrees C, followed by halide (H) where R_4 and X_3 are described as in CHART 2A above, to give mono substituted nitrile (I). Inert solvents may include, but are not limited to,

acetonitrile, dialkyl ethers (preferably ether), cyclic ethers (preferably tetrahydrofuran or 1,4-dioxane), N,N-dialkylacetamides (preferably dimethylacetamide), N,N-dialkylformamides (preferably dimethylformamide), dialkylsulfoxides (preferably dimethylsulfoxide), aromatic hydrocarbons (preferably benzene or toluene) or haloaalkanes (preferably methylene chloride). Treatment of monosubstituted nitrile (I) with base as above and addition of halide (J) where R_4' is described as in CHART 2A above, gives disubsituted nitrile (K). Hydrolysis by the methods discussed above and well known to those versed in the art gives carboxylic acid (L).

An exemplary process to prepare the carboxylic acid (L) when G is not nitrogen is set forth in CHART 2C below. R_6 and R'_6 are as defined above for formula (I).

73

CHART 2C

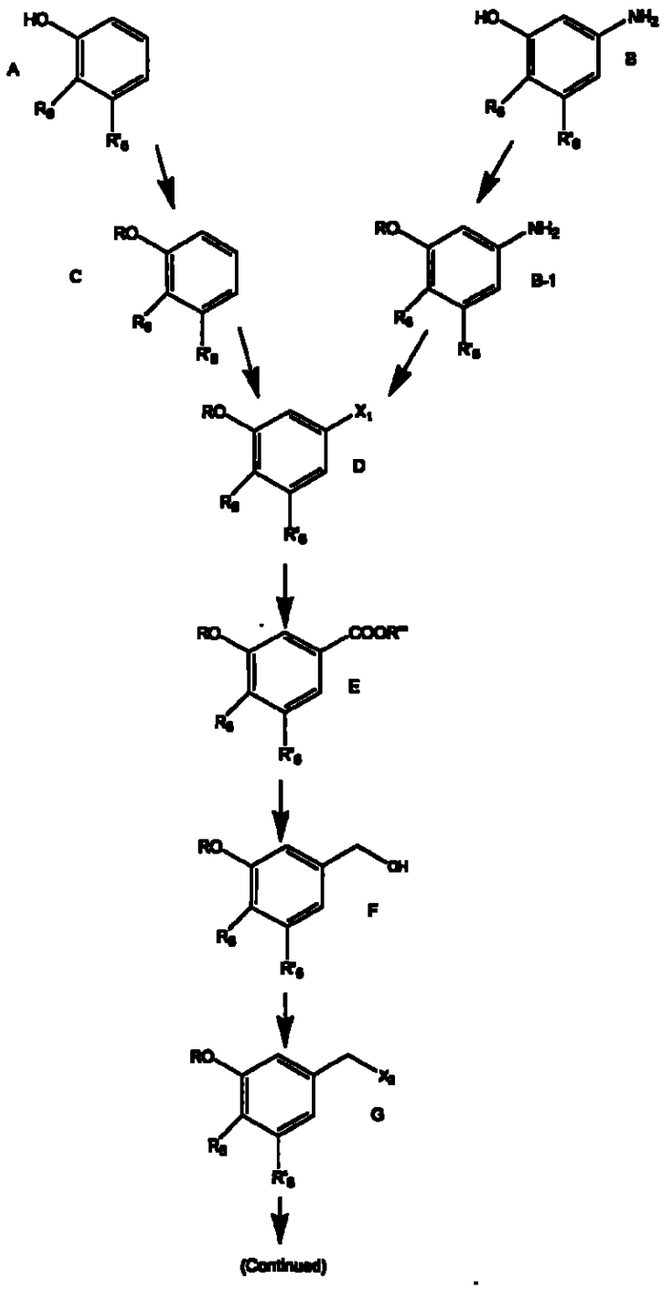

HO
A
R6
R'6
HO
NH2
B
R6
R'6
RO
C
R6
R'6
RO
NH2
B-1
R6
R'6
RO
X1
D
R6
R'6
RO
COOR"
E
R6
R'6
RO
OH
F
R6
R'6
RO
X2
G
R6
R'6
(Continued)

Chart 2C (continued)

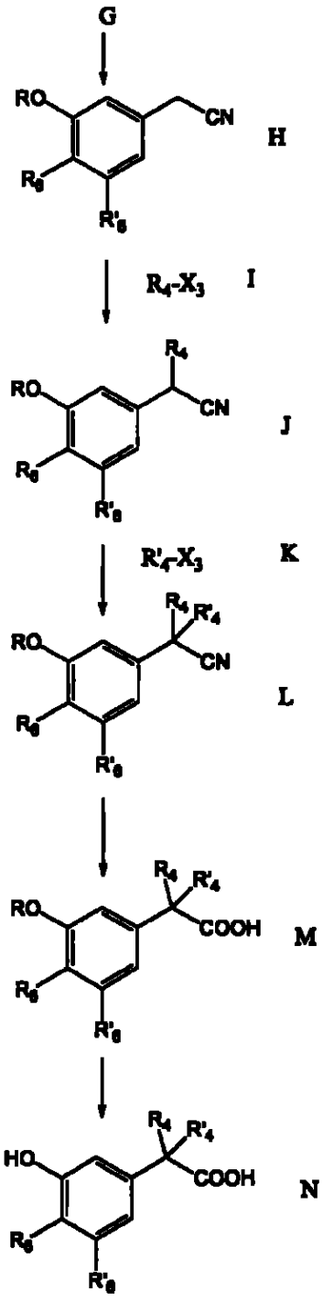


CHART 2C discusses one method of synthesis of phenol acid (N) which begins with commercially available phenol (A) or an

aniline phenol (B). R'_6 in phenol (A) or aniline phenol (B) encompasses the same components as R_6.

When starting with the commercially available phenol (A), the protecting group R in the protected phenol (C) may be chosen from any protecting groups suitable for phenols, such as those taught in Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., Wiley, 1999, pp. 246-292. Protected phenol (C) is then halogenated to add X_1, using chlorine or bromine, preferably bromine, in the presence of a Lewis acid catalyst using methods known to those versed in the art and taught in Smith and March, Advanced Organic Chemistry, Wiley, 2001, pp. 704-707, to give halide (D).

Alternatively, the aniline of an aniline phenol (B) may first be protected with a protecting group (step not shown) and then the phenol of an aniline phenol (B) may be protected with a different protecting group R, such that the protecting group on the aniline may be removed in the presence of the phenol protecting group; such strategies of orthogonal protection are known to those versed in the art; such protecting groups are taught in Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., Wiley, 1999. Removal of the aniline protecting group then gives a phenol protected aniline (B-1). Phenol protected aniline (B-1) is treated with an alkyl nitrite such as amyl or butyl nitrite in inert solvents such as acetonitrile at temperatures between -60 to 20 - 25 degrees C, or with sodium nitrite or potassium nitrite in aqueous mineral acids such as aqueous sulfuric acid at temperatures between -60 and 20 - 25 degrees C (steps not shown), followed by halide in the form of a halide salt, the preferred salts being potassium bromide or copper bromide, to give halide (D) containing X_1 where X_1 is a halogen, preferably -Br or -Cl.

Halide (D) obtained by modification of the commercially available phenol (A) or the phenol aniline (B) is then contacted with an alkyl lithium base where the alkyl, represented as R''' in acid (E), includes n-butyl, s-butyl, or t-butyl lithium in an

inert solvent, preferably THF, at temperatures ranging from -78 to 0 degrees C, followed by dry carbon dioxide, to give acid (E). Alternatively, halide (D) may be treated with carbon monoxide in the presence of a catalyst, preferably a palladium catalyst, preferably palladium acetate, a phosphine additive, preferably triphenyl phosphine or bis(diphenylphosphino)propane, an alcohol such as methanol or ethanol, and a base, preferably an alkali metal carbonate or alkali metal bicarbonate, at temperatures ranging from 20-25 degrees C to the reflux temperature of inert solvents such as toluene, DMF, NMP, and dimethylacetamide to give acid (E) where the acid is in the form of an ester.

Acid (E), either as its acid or ester form, may then be reduced to alcohol (F) using lithium aluminum hydride in ethereal solvents such as ethyl ether or THF, or acid (E) may be hydrolyzed to its acid form using methods well known to those versed in the art. Acid (E) in its acid form may also be reduced to alcohol (F) using borane in such forms as borane-THF complex or borane-methyl sulfide complex in ethereal solvents such as THF at temperatures ranging from 50 degrees C to the reflux temperature of the solvent. The alcohol of alcohol (F) is then converted to a leaving group X_2 (such as iodo, bromo, chloro, tosylate, mesylate, nosylate, triflate, and the like) in solvent (such as THF, dichloromethane, DMF, toluene, ethyl acetate, or acetonitrile) at temperatures ranging between -30 and 50 degrees C to give halo phenol (G).

The leaving group X_2 of halo phenol (G) is displaced with nitrile employing reagents such as sodium cyanide, potassium cyanide, or trimethylsilylcyanide in solvents such as THF, DMF, DMSO, NMP, acetonitrile, ethyl acetate and the like at temperatures between 0 and 100 degrees to give nitrile (H).

Nitrile (H) may be converted directly to carboxylic acid (M) using the hydrolysis methods as discussed above for CHART 2A and well known to those versed in the art. If it is desired to have additional substitutions on the carbon adjacent to the acid

of carboxylic acid (M), then nitrile (H) is treated with an alkali metal dialkylamide (preferably lithium diisopropylamide) or an alkali metal bis(trialkylsilyl)amide in inert solvents such at temperatures ranging from -78 to 20 - 25 degrees C, followed by halide (I), where R_4 and X_3 are as discussed in reference to CHART 2A, to give mono-substituted nitrile (J). The inert solvents used may include, but are not limited to, acetonitrile, dialkyl ethers (preferably ether), cyclic ethers (preferably tetrahydrofuran or 1,4-dioxane), N,N-dialkylacetamides (preferably dimethylacetamide), N,N-dialkylformamides (preferably dimethylformamide), dialkylsulfoxides (preferably dimethylsulfoxide), aromatic hydrocarbons (preferably benzene or toluene) or haloaalkanes (preferably methylene chloride).

Treatment of mono-substituted nitrile (J) with base as above and addition of halide (K), where R_4' and X_3 are as discussed in reference to CHART 2A, gives di-subsituted nitrile (L). Hydrolysis by the methods discussed above and well known to those versed in the art gives carboxylic acid (M). Removal of the protecting group of carboxylic acid (M) using, but not limited to, methods taught in Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., Wiley, 1999, pp. 246-292, gives acid (N).

The compounds produced as in CHARTS 2A, 2B and 2C are then used in the synthesis of compounds of formula (I) as exemplified by CHART A.

Examples of processes for the preparation of N-(3-amino-2-hydroxy-propyl)-cycloalkyl- and heterocyclyl-alkylamide compounds of formula (I), formula (Ic) and (Id) are set forth in CHARTS 2A through 2E, which are described in greater detail hereinbelow. For purposes of the schemes, R_7, R_8' and R_8'' are as defined above for R_6, R'_6 and R''_6 in formula; and R, R_1, R_2, R_3 and R_c are as defined above for formula (I).

78

CHART 3A (3-Oxopiperazine; R_7)

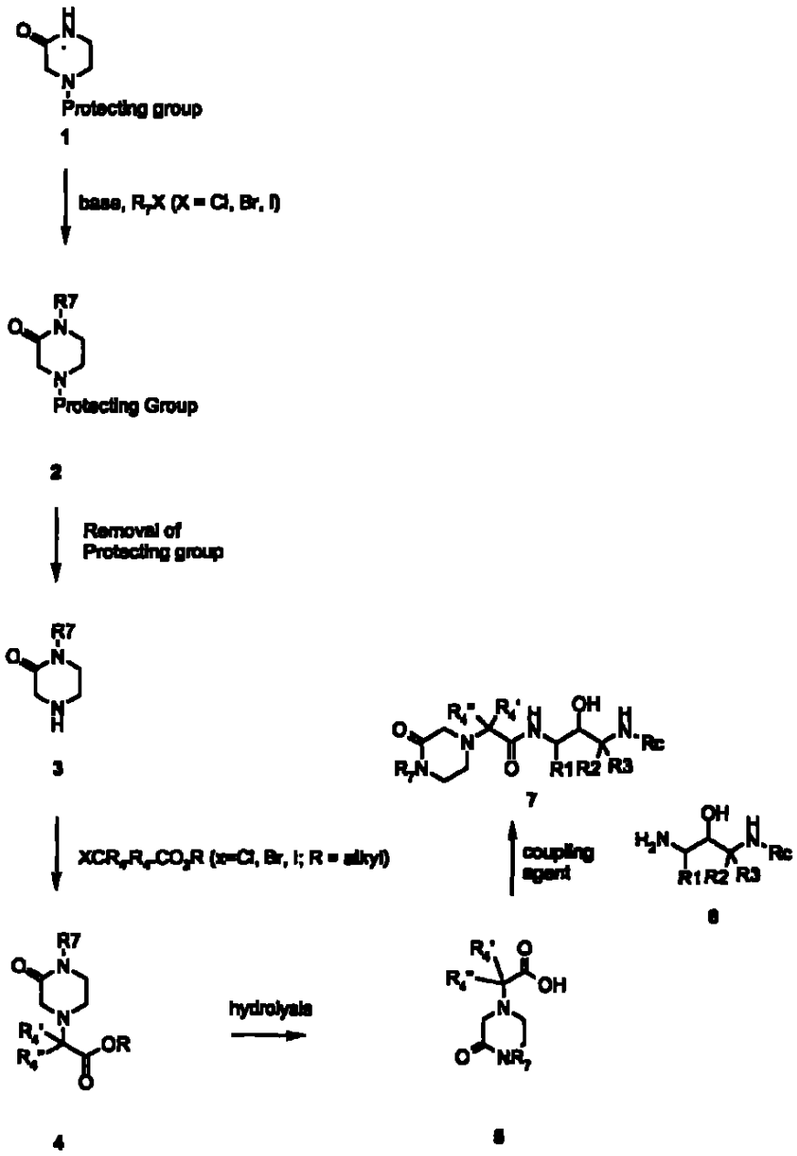


CHART 3B (3-Oxopiperazine - Disubstituted; R_7, R_8)

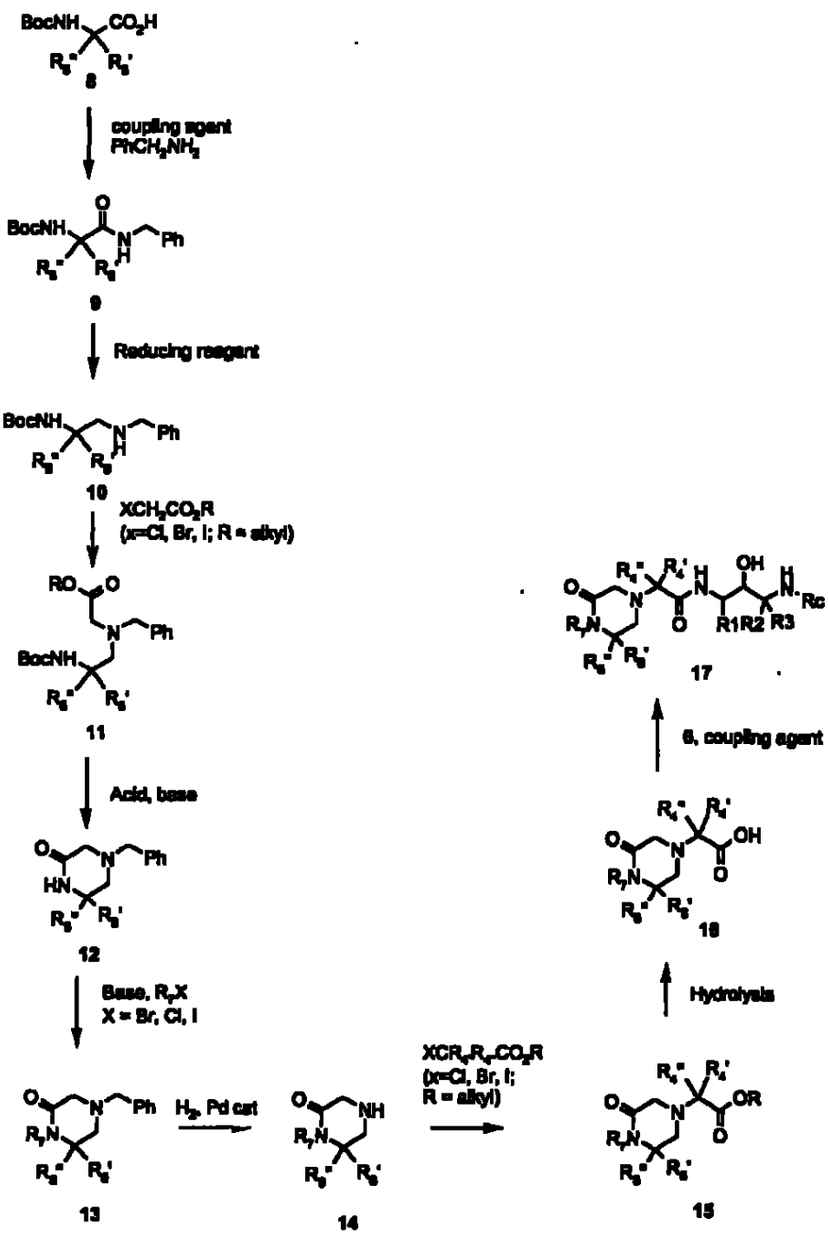
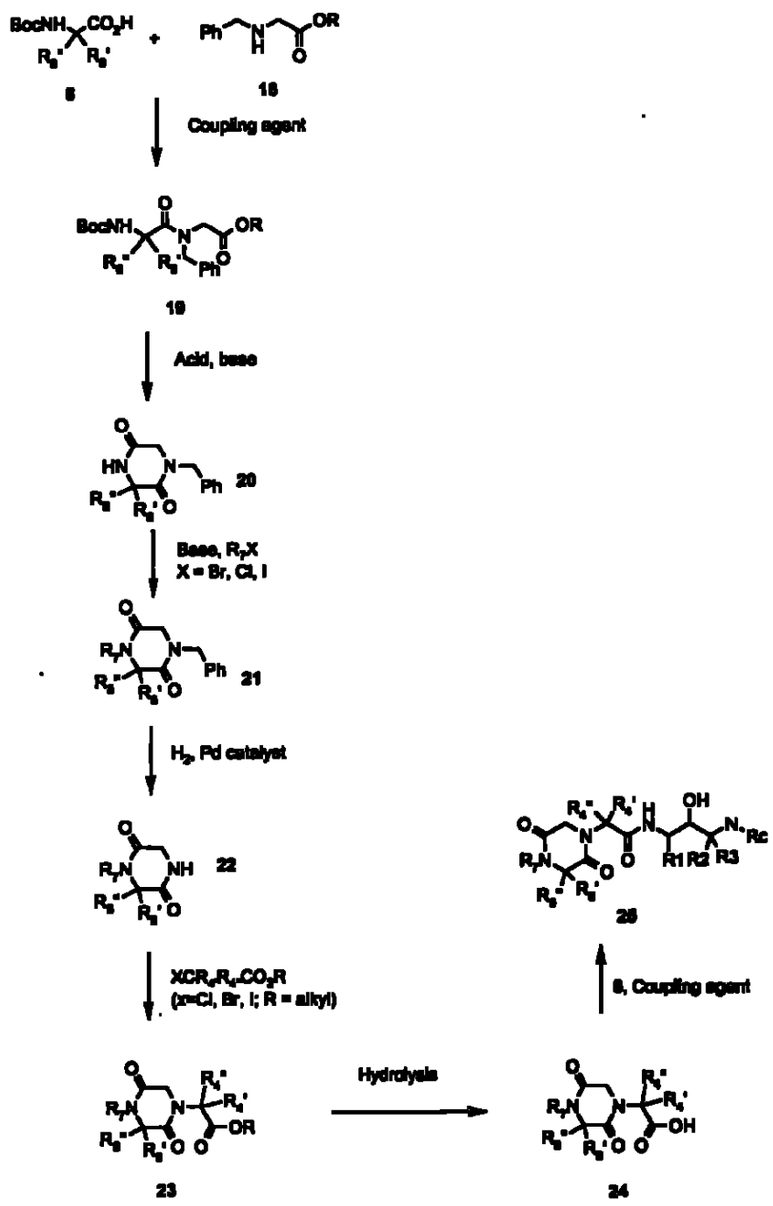


CHART 3C (2,5-Dioxopiperazine, R_7, R_8)



81

CHART 3D (2,3-Dioxopiperazine, R_7, R_8)

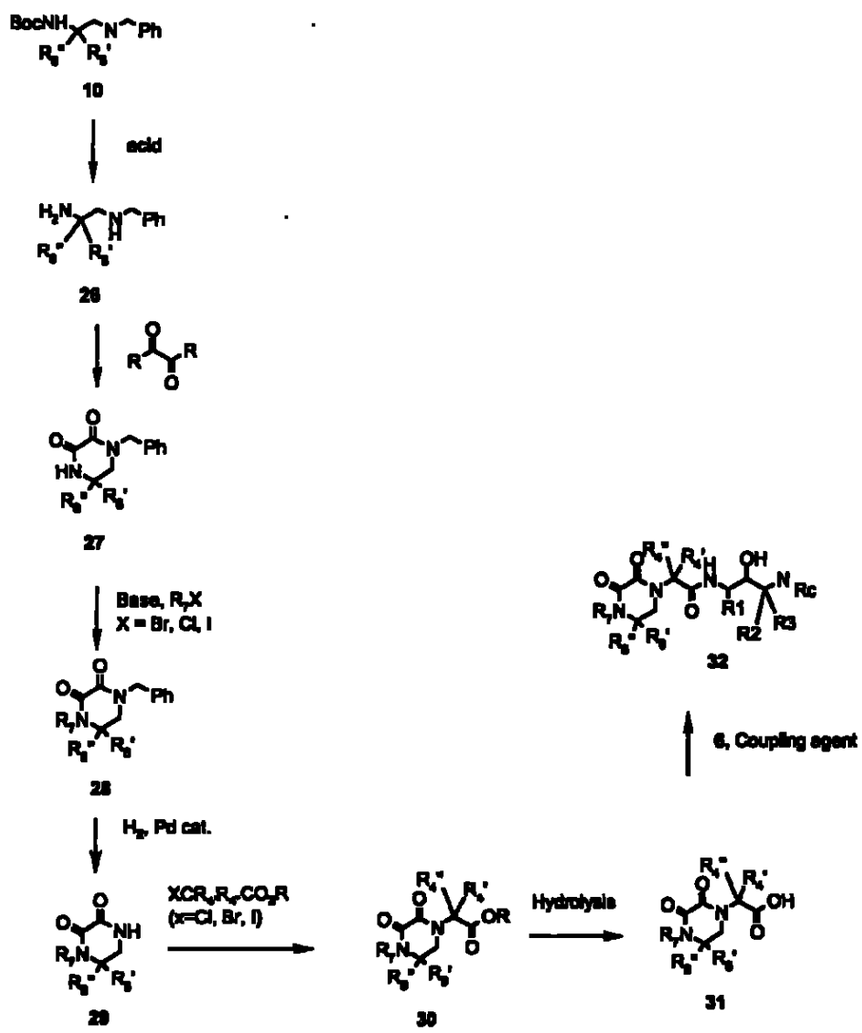


CHART 3E (3,5-Dioxopiperazine, R_7)

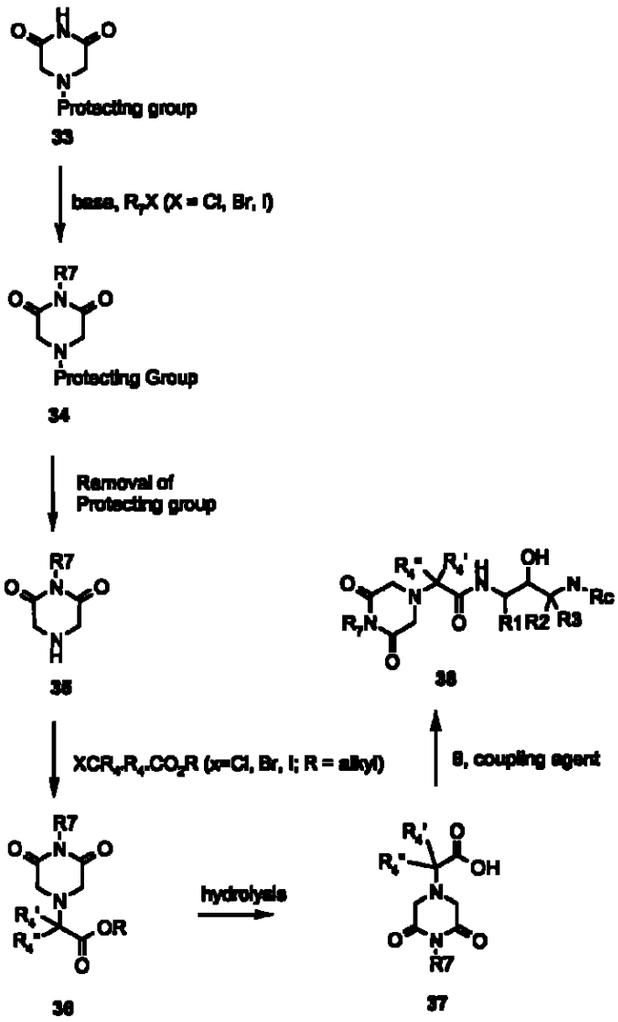


CHART 3A discloses a process to prepare hydroxyethylamine compounds of Formula (I) having an oxopiperazine moiety starting from a suitably protected oxopiperazine. Commercially available oxopiperazine (1) where the protecting group is benzyloxycarbonyl is treated with a base such as sodium hydride and an alkyl halide to provide piperazine (2). The protecting

group is removed, for the benzyloxycarbonyl protecting group a palladium catalyst and hydrogen is used, to give compound (3). Compound (3) is alkylated with an α-halo alkyl ester to provide intermediate (4), which is hydrolyzed to the acid (5). Oxopiperazine acid (5) is coupled to amine (6) using a coupling agent, many of which are known to those skilled in the art, to provide compound (7), which has Formula (I).

CHART 3B discloses a process to prepare hydroxyethylamine compounds of Formula (I) having an oxopiperazine moiety starting from commercially available, literature or readily available protected amino acid derivatives (a variety of methods can be found in; Synthesis of Optically Active α-Amino Acids, Williams, M. Robert, 1989, Pergamon Press). Commercially available, literature or readily available amino acid (8) is treated with benzylamine and a coupling agent, many which are known to those skilled in the art, to provide derivative (9). Intermediate (9) is reduced with a reducing reagent such as lithium aluminum hydride to give amine (10), which is alkylated with an α-halo alkyl ester to provide (11). Treatment of (11) with an acid such as trifluoroacetic acid gives oxopiperazine (12). Treatment of (12) with a base such as sodium hydride and an alkyl halide gives oxopiperazine (13). Removal of the benzyl group with hydrogen and a palladium catalyst provides intermediate (14), which is alkylated with an α-halo alkyl ester to give compound (15). Hydrolysis of (15) provides the oxopiperazine acid (16). Coupling of acid (16) with amine (6) using a coupling agent, many which are known to those skilled in the art, gives the desired compound (17), which has Formula (I).

CHART 3C discloses a process to prepare hydroxyethylamine compounds of Formula (I) having a dioxopiperazine moiety starting from commercially available, literature or readily available amino acid derivatives (a variety of methods can be found in; Synthesis of Optically Active α-Amino Acids, Williams, M. Robert, 1989, Pergamon Press). Commercially available,

literature or readily available amino acid (8) is treated with N-benzylglycine ethyl ester (18) and a coupling agent, many which are known to those skilled in the art, to provide derivative (19). Treatment of (19) with an acid such as trifluoroacetic acid gives dioxopiperazine (20). Treatment of (20) with a base such as sodium hydride and an alkyl halide gives dioxopiperazine (21). Removal of the benzyl group with hydrogen and a palladium catalyst provides intermediate (22), which is alkylated with an alpha-halo alkyl ester to give compound (23). Hydrolysis of (23) provides the acid (24). Coupling of acid (24) with amine (6) using a coupling agent, many of which are known to those skilled in the art, provides the desired compound (25), which has Formula (I).

CHART 3D discloses a process to prepare hydroxyethylamine compounds of Formula (I) having a dioxopiperazine moiety starting from previously described amine (10) of CHART 2B. Amine (10) is treated with acid such as trifluoroacetic acid to provide diamine (26). Condensation with an oxalic acid derivative gives the dioxopiperazine (27). Treatment of (27) with a base such as sodium hydride and an alkyl halide gives dioxopiperazine (28). Removal of the benzyl group with hydrogen and a palladium catalyst provides intermediate (29), which is alkylated with an α-halo alkyl ester to give compound (30). Hydrolysis of (30) provides the acid (31). Coupling of acid (31) with amine (6) using a coupling agent, many of which are known to those skilled in the art, provides the desired compound (32), which has Formula (I).

CHART 3E discloses a process to prepare hydroxyethylamine compounds of Formula (I) having a dioxopiperazine moiety starting from a suitably protected oxopiperazine. Commercially available dioxopiperazine (33), where the protecting group is benzyl, is treated with a base such as potassium carbonate and an alkyl halide to provide dioxopiperazine (34). The protecting group is removed (for the benzyl protecting group a palladium catalyst and hydrogen is used) to give compound (35). Compound

(35) is alkylated with an α-halo alkyl ester to provide intermediate (36), which is hydrolyzed to the dioxopiperazine acid (37). Acid (37) is coupled to amine (6) using a coupling agent, many of which are known to those skilled in the art, to provide the desired compound (38), which has Formula (I).

The compounds of formula (I) are amines, and as such form salts when reacted with acids. Pharmaceutically acceptable salts are preferred over the corresponding amines of formula (I) since they produce compounds which are more water soluble, stable and/or more crystalline. Pharmaceutically acceptable salts are any salt which retains the activity of the parent compound and does not impart any deleterious or undesirable effect on the subject to whom it is administered and in the context in which it is administered. Pharmaceutically acceptable salts include acid addition salts of both inorganic and organic acids. The preferred pharmaceutically acceptable salts include salts of the following acids acetic, aspartic, benzenesulfonic, benzoic, bicarbonic, bisulfuric, bitartaric, butyric, calcium edetate, camsylic, carbonic, chlorobenzoic, citric, edetic, edisylic, estolic, esyl, esylic, formic, fumaric, gluceptic, gluconic, glutamic, glycollylarsanilic, hexamic, hexylresorcinoic, hydrabamic, hydrobromic, hydrochloric, hydroiodic, hydroxynaphthoic, isethionic, lactic, lactobionic, maleic, malic, malonic, mandelic, methanesulfonic, methylnitric, methylsulfuric, mucic, muconic, napsylic, nitric, oxalic, p-nitromethanesulfonic, pamoic, pantothenic, phosphoric, monohydrogen phosphoric, dihydrogen phosphoric, phthalic, polygalactouronic, propionic, salicylic, stearic, succinic, succinic, sulfamic, sulfanilic, sulfonic, sulfuric, tannic, tartaric, teoclic and toluenesulfonic. For other acceptable salts, see *Int. J. Pharm.*, 33, 201-217 (1986) and *J. Pharm. Sci.*, 66(1), 1, (1977).

Methods of the Invention

The compounds of the invention, and pharmaceutically acceptable salts thereof, are useful for treating humans or animals suffering from a condition characterized by a pathological form of beta-amyloid peptide, such as beta-amyloid plaques, and for helping to prevent or delay the onset of such a condition. For example, the compounds are useful for treating Alzheimer's disease, for helping prevent or delay the onset of Alzheimer's disease, for treating patients with MCI (mild cognitive impairment) and preventing or delaying the onset of Alzheimer's disease in those who would progress from MCI to AD, for treating Down's syndrome, for treating humans who have Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, for treating cerebral amyloid angiopathy and preventing its potential consequences, i.e. single and recurrent lobal hemorrhages, for treating other degenerative dementias, including dementias of mixed vascular and degenerative origin, dementia associated with Parkinson's disease, dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia associated with cortical basal degeneration, and diffuse Lewy body type Alzheimer's disease. The compounds and compositions of the invention are particularly useful for treating or preventing Alzheimer's disease. When treating or preventing these diseases, the compounds of the invention can either be used individually or in combination, as is best for the patient.

As used herein, the term "treating" means that the compounds of the invention can be used in humans with at least a tentative diagnosis of disease. The compounds of the invention will delay or slow the progression of the disease thereby giving the individual a more useful life span.

The term "preventing" means that the compounds of the present invention are useful when administered to a patient who has not been diagnosed as possibly having the disease at the time of administration, but who would normally be expected to develop the disease or be at increased risk for the disease.

The compounds of the invention will slow the development of disease symptoms, delay the onset of the disease, or prevent the individual from developing the disease at all. Preventing also includes administration of the compounds of the invention to those individuals thought to be predisposed to the disease due to age, familial history, genetic or chromosomal abnormalities, and/or due to the presence of one or more biological markers for the disease, such as a known genetic mutation of APP or APP cleavage products in brain tissues or fluids.

In treating or preventing the above diseases, the compounds of the invention are administered in a therapeutically effective amount. The therapeutically effective amount will vary depending on the particular compound used and the route of administration, as is known to those skilled in the art.

In treating a patient displaying any of the diagnosed above conditions a physician may administer a compound of the invention immediately and continue administration indefinitely, as needed. In treating patients who are not diagnosed as having Alzheimer's disease, but who are believed to be at substantial risk for Alzheimer's disease, the physician should preferably start treatment when the patient first experiences early pre-Alzheimer's symptoms such as, memory or cognitive problems associated with aging. In addition, there are some patients who may be determined to be at risk for developing Alzheimer's through the detection of a genetic marker such as APOE4 or other biological indicators that are predictive for Alzheimer's disease. In these situations, even though the patient does not have symptoms of the disease, administration of the compounds of the invention may be started before symptoms appear, and treatment may be continued indefinitely to prevent or delay the outset of the disease.

Dosage forms and amounts

The compounds of the invention can be administered orally, parenternally, (IV, IM, depo-IM, SQ, and depo SQ), sublingually,

intranasally (inhalation), intrathecally, topically, or rectally. Dosage forms known to those of skill in the art are suitable for delivery of the compounds of the invention.

Compositions are provided that contain therapeutically effective amounts of the compounds of the invention. The compounds are preferably formulated into suitable pharmaceutical preparations such as tablets, capsules, or elixirs for oral administration or in sterile solutions or suspensions for parenternal administration. Typically the compounds described above are formulated into pharmaceutical compositions using techniques and procedures well known in the art.

About 1 to 500 mg of a compound or mixture of compounds of the invention or a physiologically acceptable salt or ester is compounded with a physiologically acceptable vehicle, carrier, excipient, binder, preservative, stabilizer, flavor, etc., in a unit dosage form as called for by accepted pharmaceutical practice. The amount of active substance in those compositions or preparations is such that a suitable dosage in the range indicated is obtained. The compositions are preferably formulated in a unit dosage form, each dosage containing from about 2 to about 100 mg, more preferably about 10 to about 30 mg of the active ingredient. The term "unit dosage from" refers to physically discrete units suitable as unitary dosages for human subjects and other mammals, each unit containing a predetermined quantity of active material calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with a suitable pharmaceutical excipient.

To prepare compositions, one or more compounds of the invention are mixed with a suitable pharmaceutically acceptable carrier. Upon mixing or addition of the compound(s), the resulting mixture may be a solution, suspension, emulsion, or the like. Liposomal suspensions may also be suitable as pharmaceutically acceptable carriers. These may be prepared according to methods known to those skilled in the art. The form of the resulting mixture depends upon a number of factors,

including the intended mode of administration and the solubility of the compound in the selected carrier or vehicle. The effective concentration is sufficient for lessening or ameliorating at least one symptom of the disease, disorder, or condition treated and may be empirically determined.

Pharmaceutical carriers or vehicles suitable for administration of the compounds provided herein include any such carriers known to those skilled in the art to be suitable for the particular mode of administration. In addition, the active materials can also be mixed with other active materials that do not impair the desired action, or with materials that supplement the desired action, or have another action. The compounds may be formulated as the sole pharmaceutically active ingredient in the composition or may be combined with other active ingredients.

Where the compounds exhibit insufficient solubility, methods for solubilizing may be used. Such methods are known and include, but are not limited to, using cosolvents such as dimethylsulfoxide (DMSO), using surfactants such as Tween®, and dissolution in aqueous sodium bicarbonate. Derivatives of the compounds, such as salts or prodrugs may also be used in formulating effective pharmaceutical compositions.

The concentration of the compound is effective for delivery of an amount upon administration that lessens or ameliorates at least one symptom of the disorder for which the compound is administered. Typically, the compositions are formulated for single dosage administration.

The compounds of the invention may be prepared with carriers that protect them against rapid elimination from the body, such as time-release formulations or coatings. Such carriers include controlled release formulations, such as, but not limited to, microencapsulated delivery systems. The active compound is included in the pharmaceutically acceptable carrier in an amount sufficient to exert a therapeutically useful effect in the absence of undesirable side effects on the patient

treated. The therapeutically effective concentration may be determined empirically by testing the compounds in known *in vitro* and *in vivo* model systems for the treated disorder.

The compounds and compositions of the invention can be enclosed in multiple or single dose containers. The enclosed compounds and compositions can be provided in kits, for example, including component parts that can be assembled for use. For example, a compound inhibitor in lyophilized form and a suitable diluent may be provided as separated components for combination prior to use. A kit may include a compound inhibitor and a second therapeutic agent for co-administration. The inhibitor and second therapeutic agent may be provided as separate component parts. A kit may include a plurality of containers, each container holding one or more unit dose of the compound of the invention. The containers are preferably adapted for the desired mode of administration, including, but not limited to tablets, gel capsules, sustained-release capsules, and the like for oral administration; depot products, pre-filled syringes, ampules, vials, and the like for parenternal administration; and patches, medipads, creams, and the like for topical administration.

The concentration of active compound in the drug composition will depend on absorption, inactivation, and excretion rates of the active compound, the dosage schedule, and amount administered as well as other factors known to those of skill in the art.

The active ingredient may be administered at once, or may be divided into a number of smaller doses to be administered at intervals of time. It is understood that the precise dosage and duration of treatment is a function of the disease being treated and may be determined empirically using known testing protocols or by extrapolation from *in vivo* or *in vitro* test data. It is to be noted that concentrations and dosage values may also vary with the severity of the condition to be alleviated. It is to be further understood that for any particular subject, specific

dosage regimens should be adjusted over time according to the individual need and the professional judgment of the person administering or supervising the administration of the compositions, and that the concentration ranges set forth herein are exemplary only and are not intended to limit the scope or practice of the claimed compositions.

If oral administration is desired, the compound should be provided in a composition that protects it from the acidic environment of the stomach. For example, the composition can be formulated in an enteric coating that maintains its integrity in the stomach and releases the active compound in the intestine. The composition may also be formulated in combination with an antacid or other such ingredient.

Oral compositions will generally include an inert diluent or an edible carrier and may be compressed into tablets or enclosed in gelatin capsules. For the purpose of oral therapeutic administration, the active compound or compounds can be incorporated with excipients and used in the form of tablets, capsules, or troches. Pharmaceutically compatible binding agents and adjuvant materials can be included as part of the composition.

The tablets, pills, capsules, troches, and the like can contain any of the following ingredients or compounds of a similar nature: a binder such as, but not limited to, gum tragacanth, acacia, corn starch, or gelatin; an excipient such as microcrystalline cellulose, starch, or lactose; a disintegrating agent such as, but not limited to, alginic acid and corn starch; a lubricant such as, but not limited to, magnesium stearate; a gildant, such as, but not limited to, colloidal silicon dioxide; a sweetening agent such as sucrose or saccharin; and a flavoring agent such as peppermint, methyl salicylate, or fruit flavoring.

When the dosage unit form is a capsule, it can contain, in addition to material of the above type, a liquid carrier such as a fatty oil. In addition, dosage unit forms can contain various

other materials, which modify the physical form of the dosage unit, for example, coatings of sugar and other enteric agents. The compounds can also be administered as a component of an elixir, suspension, syrup, wafer, chewing gum or the like. A syrup may contain, in addition to the active compounds, sucrose as a sweetening agent and certain preservatives, dyes and colorings, and flavors.

The active materials can also be mixed with other active materials that do not impair the desired action, or with materials that supplement the desired action.

Solutions or suspensions used for parenternal, intradermal, subcutaneous, or topical application can include any of the following components: a sterile diluent such as water for injection, saline solution, fixed oil, a naturally occurring vegetable oil such as sesame oil, coconut oil, peanut oil, cottonseed oil, and the like, or a synthetic fatty vehicle such as ethyl oleate, and the like, polyethylene glycol, glycerine, propylene glycol, or other synthetic solvent; antimicrobial agents such as benzyl alcohol and methyl parabens; antioxidants such as ascorbic acid and sodium bisulfite; chelating agents such as ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA); buffers such as acetates, citrates, and phosphates; and agents for the adjustment of tonicity such as sodium chloride and dextrose. Parenternal preparations can be enclosed in ampoules, disposable syringes, or multiple dose vials made of glass, plastic, or other suitable material. Buffers, preservatives, antioxidants, and the like can be incorporated as required.

Where administered intravenously, suitable carriers include physiological saline, phosphate buffered saline (PBS), and solutions containing thickening and solubilizing agents such as glucose, polyethylene glycol, polypropyleneglycol, and mixtures thereof. Liposomal suspensions including tissue-targeted liposomes may also be suitable as pharmaceutically acceptable carriers. These may be prepared according to methods known for example, as described in U.S. Patent No. 4,522,811.

The active compounds may be prepared with carriers that protect the compound against rapid elimination from the body, such as time-release formulations or coatings. Such carriers include controlled release formulations, such as, but not limited to, implants and microencapsulated delivery systems, and biodegradable, biocompatible polymers such as collagen, ethylene vinyl acetate, polyanhydrides, polyglycolic acid, polyorthoesters, polylactic acid, and the like. Methods for preparation of such formulations are known to those skilled in the art.

The compounds of the invention can be administered orally, parenternally (IV, IM, depo-IM, SQ, and depo-SQ), sublingually, intranasally (inhalation), intrathecally, topically, or rectally. Dosage forms known to those skilled in the art are suitable for delivery of the compounds of the invention.

Compounds of the invention may be administered enterally or parenterally. When administered orally, compounds of the invention can be administered in usual dosage forms for oral administration as is well known to those skilled in the art. These dosage forms include the usual solid unit dosage forms of tablets and capsules as well as liquid dosage forms such as solutions, suspensions, and elixirs. When the solid dosage forms are used, it is preferred that they be of the sustained release type so that the compounds of the invention need to be administered only once or twice daily.

The oral dosage forms are administered to the patient 1, 2, 3, or 4 times daily. It is preferred that the compounds of the invention be administered either three or fewer times, more preferably once or twice daily. Hence, it is preferred that the compounds of the invention be administered in oral dosage form. It is preferred that whatever oral dosage form is used, that it be designed so as to protect the compounds of the invention from the acidic environment of the stomach. Enteric coated tablets are well known to those skilled in the art. In addition, capsules filled with small spheres each coated to protect from

the acidic stomach, are also well known to those skilled in the art.

When administered orally, an administered amount therapeutically effective to inhibit beta-secretase activity, to inhibit A beta production, to inhibit A beta deposition, or to treat or prevent AD is from about 0.1 mg/day to about 1,000 mg/day. It is preferred that the oral dosage is from about 1 mg/day to about 100 mg/day. It is more preferred that the oral dosage is from about 5 mg/day to about 50 mg/day. It is understood that while a patient may be started at one dose, that dose may be varied over time as the patient's condition changes.

Compounds of the invention may also be advantageously delivered in a nano crystal dispersion formulation. Preparation of such formulations is described, for example, in U.S. Patent 5,145,684. Nano crystalline dispersions of HIV protease inhibitors and their method of use are described in US 6,045,829. The nano crystalline formulations typically afford greater bioavailability of drug compounds.

The compounds of the invention can be administered parenterally, for example, by IV, IM, depo-IM, SC, or depo-SC. When administered parenterally, a therapeutically effective amount of about 0.5 to about 100 mg/day, preferably from about 5 to about 50 mg daily should be delivered. When a depot formulation is used for injection once a month or once every two weeks, the dose should be about 0.5 mg/day to about 50 mg/day, or a monthly dose of from about 15 mg to about 1,500 mg. In part because of the forgetfulness of the patients with Alzheimer's disease, it is preferred that the parenteral dosage form be a depo formulation.

The compounds of the invention can be administered sublingually. When given sublingually, the compounds of the invention should be given one to four times daily in the amounts described above for IM administration.

The compounds of the invention can be administered intranasally. When given by this route, the appropriate dosage

forms are a nasal spray or dry powder, as is known to those skilled in the art. The dosage of the compounds of the invention for intranasal administration is the amount described above for IM administration.

The compounds of the invention can be administered intrathecally. When given by this route the appropriate dosage form can be a parenternal dosage form as is known to those skilled in the art. The dosage of the compounds of the invention for intrathecal administration is the amount described above for IM administration.

The compounds of the invention can be administered topically. When given by this route, the appropriate dosage form is a cream, ointment, or patch. Because of the amount of the compounds of the invention to be administered, the patch is preferred. When administered topically, the dosage is from about 0.5 mg/day to about 200 mg/day. Because the amount that can be delivered by a patch is limited, two or more patches may be used. The number and size of the patch is not important, what is important is that a therapeutically effective amount of the compounds of the invention be delivered as is known to those skilled in the art. The compounds of the invention can be administered rectally by suppository as is known to those skilled in the art. When administered by suppository, the therapeutically effective amount is from about 0.5 mg to about 500 mg.

The compounds of the invention can be administered by implants as is known to those skilled in the art. When administering a compound of the invention by implant, the therapeutically effective amount is the amount described above for depot administration.

The invention here is the new compounds of the invention and new methods of using the compounds of the invention. Given a particular compound of the invention and a desired dosage form, one skilled in the art would know how to prepare and administer the appropriate dosage form.

The compounds of the invention are used in the same manner, by the same routes of administration, using the same pharmaceutical dosage forms, and at the same dosing schedule as described above, for preventing disease or treating patients with MCI (mild cognitive impairment) and preventing or delaying the onset of Alzheimer's disease in those who would progress from MCI to AD, for treating or preventing Down's syndrome, for treating humans who have Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, for treating cerebral amyloid angiopathy and preventing its potential consequences, i.e. single and recurrent lobar hemorrhages, for treating other degenerative dementias, including dementias of mixed vascular and degenerative origin, dementia associated with Parkinson's disease, dementia associated with progressive supranuclear palsy, dementia associated with cortical basal degeneration, and diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease.

The compounds of the invention can be used in combination, with each other or with other therapeutic agents or approaches used to treat or prevent the conditions listed above. Such agents or approaches include: acetylcholine esterase inhibitors such as tacrine (tetrahydroaminoacridine, marketed as COGNEX®), donepezil hydrochloride, (marketed as Aricept® and rivastigmine (marketed as Exelon®); gamma-secretase inhibitors; anti-inflammatory agents such as cyclooxygenase II inhibitors; anti-oxidants such as Vitamin E and ginkolides; immunological approaches, such as, for example, immunization with A beta peptide or administration of anti-A beta peptide antibodies; statins; and direct or indirect neurotropic agents such as Cerebrolysin®, AIT-082 (Emilieu, 2000, *Arch. Neurol.* 57:454), and other neurotropic agents of the future.

In addition, the compounds of the present invention can also be used with inhibitors of P-glycoproten (P-gp). The use of P-gp inhibitors is known to those skilled in the art. See for example, *Cancer Research*, 53, 4595-4602 (1993), *Clin. Cancer Res.*, 2, 7-12 (1996), *Cancer Research*, 56, 4171-4179 (1996),

International Publications WO99/64001 and WO01/10387. The important thing is that the blood level of the P-gp inhibitor be such that it exerts its effect in inhibiting P-gp from decreasing brain blood levels of the compounds of the present invention. To that end the P-gp inhibitor and the compounds of the present invention can be administered at the same time, by the same or different route of administration, or at different times. The important thing is not the time of administration but having an effective blood level of the P-gp inhibitor.

Suitable P-gp inhibitors include cyclosporin A, verapamil, tamoxifen, quinidine, Vitamin E-TGPS, ritonavir, megestrol acetate, progesterone, rapamycin, 10,11-methanodibenzosuberane, phenothiazines, acridine derivatives such as GF120918, FK506, VX-710, LY335979, PSC-833, GF-102,918 and other steroids. It is to be understood that additional agents will be found that do the same function and are also considered to be useful.

The P-gp inhibitors can be administered orally, parenterally, (IV, IM, IM-depo, SQ, SQ-depo), topically, sublingually, rectally, intranasally, intrathecally and by implant.

The therapeutically effective amount of the P-gp inhibitors is from about 0.1 to about 300 mg/kg/day, preferably about 0.1 to about 150 mg/kg daily. It is understood that while a patient may be started on one dose, that dose may have to be varied over time as the patient's condition changes.

When administered orally, the P-gp inhibitors can be administered in usual dosage forms for oral administration as is known to those skilled in the art. These dosage forms include the usual solid unit dosage forms of tablets and capsules as well as liquid dosage forms such as solutions, suspensions and elixirs. When the solid dosage forms are used, it is preferred that they be of the sustained release type so that the P-gp inhibitors need to be administered only once or twice daily. The oral dosage forms are administered to the patient one thru four times daily. It is preferred that the P-gp inhibitors be

administered either three or fewer times a day, more preferably once or twice daily. Hence, it is preferred that the P-gp inhibitors be administered in solid dosage form and further it is preferred that the solid dosage form be a sustained release form which permits once or twice daily dosing. It is preferred that what ever dosage form is used, that it be designed so as to protect the P-gp inhibitors from the acidic environment of the stomach. Enteric coated tablets are well known to those skilled in the art. In addition, capsules filled with small spheres each coated to protect from the acidic stomach, are also well known to those skilled in the art.

In addition, the P-gp inhibitors can be administered parenterally. When administered parenterally they can be administered IV, IM, depo-IM, SQ or depo-SQ.

The P-gp inhibitors can be given sublingually. When given sublingually, the P-gp inhibitors should be given one thru four times daily in the same amount as for IM administration.

The P-gp inhibitors can be given intranasally. When given by this route of administration, the appropriate dosage forms are a nasal spray or dry powder as is known to those skilled in the art. The dosage of the P-gp inhibitors for intranasal administration is the same as for IM administration.

The P-gp inhibitors can be given intrathecally. When given by this route of administration the appropriate dosage form can be a parenteral dosage form as is known to those skilled in the art.

The P-gp inhibitors can be given topically. When given by this route of administration, the appropriate dosage form is a cream, ointment or patch. Because of the amount of the P-gp inhibitors needed to be administered the patch is preferred. However, the amount that can be delivered by a patch is limited. Therefore, two or more patches may be required. The number and size of the patch is not important, what is important is that a therapeutically effective amount of the P-gp inhibitors be delivered as is known to those skilled in the art.

99

The P-gp inhibitors can be administered rectally by suppository as is known to those skilled in the art.

The P-gp inhibitors can be administered by implants as is known to those skilled in the art.

There is nothing novel about the route of administration or the dosage forms for administering the P-gp inhibitors. Given a particular P-gp inhibitor, and a desired dosage form, one skilled in the art would know how to prepare the appropriate dosage form for the P-gp inhibitor.

It should be apparent to one skilled in the art that the exact dosage and frequency of administration will depend on the particular compounds of the invention administered, the particular condition being treated, the severity of the condition being treated, the age, weight, general physical condition of the particular patient, and other medication the individual may be taking as is well known to administering physicians who are skilled in this art.

Inhibition of APP Cleavage

The compounds of the invention inhibit cleavage of APP between Met595 and Asp596 numbered for the APP695 isoform, or a mutant thereof, or at a corresponding site of a different isoform, such as APP751 or APP770, or a mutant thereof (sometimes referred to as the "beta secretase site"). While not wishing to be bound by a particular theory, inhibition of beta-secretase activity is thought to inhibit production of beta amyloid peptide (A beta). Inhibitory activity is demonstrated in one of a variety of inhibition assays, whereby cleavage of an APP substrate in the presence of a beta-secretase enzyme is analyzed in the presence of the inhibitory compound, under conditions normally sufficient to result in cleavage at the beta-secretase cleavage site. Reduction of APP cleavage at the beta-secretase cleavage site compared with an untreated or inactive control is correlated with inhibitory activity. Assay systems that can be used to demonstrate efficacy of the compound

inhibitors of the invention are known. Representative assay systems are described, for example, in U.S. Patents No. 5,942,400, 5,744,346, as well as in the Examples below.

The enzymatic activity of beta-secretase and the production of A beta can be analyzed *in vitro* or *in vivo*, using natural, mutated, and/or synthetic APP substrates, natural, mutated, and/or synthetic enzyme, and the test compound. The analysis may involve primary or secondary cells expressing native, mutant, and/or synthetic APP and enzyme, animal models expressing native APP and enzyme, or may utilize transgenic animal models expressing the substrate and enzyme. Detection of enzymatic activity can be by analysis of one or more of the cleavage products, for example, by immunoassay, flurometric or chromogenic assay, HPLC, or other means of detection. Inhibitory compounds are determined as those having the ability to decrease the amount of beta-secretase cleavage product produced in comparison to a control, where beta-secretase mediated cleavage in the reaction system is observed and measured in the absence of inhibitory compounds.

Beta-secretase

Various forms of beta-secretase enzyme are known, and are available and useful for assay of enzyme activity and inhibition of enzyme activity. These include native, recombinant, and synthetic forms of the enzyme. Human beta-secretase is known as Beta Site APP Cleaving Enzyme (BACE), Asp2, and memapsin 2, and has been characterized, for example, in U.S. Patent No. 5,744,346 and published PCT patent applications WO98/22597, WO00/03819, WO01/23533, and WO00/17369, as well as in literature publications (Hussain et.al., 1999, *Mol.Cell.Neurosci.* 14:419-427; Vassar et.al., 1999, *Science* 286:735-741; Yan et.al., 1999, *Nature* 402:533-537; Sinha et.al., 1999, *Nature* 40:537-540; and Lin et.al., 2000, *PNAS USA* 97:1456-1460). Synthetic forms of the enzyme have also been described (WO98/22597 and WO00/17369). Beta-secretase can be

extracted and purified from human brain tissue and can be produced in cells, for example mammalian cells expressing recombinant enzyme.

Preferred compounds are effective to inhibit 50% of beta-secretase enzymatic activity at a concentration of less than 50 micromolar, preferably at a concentration of 10 micromolar or less, more preferably 1 micromolar or less, and most preferably 10 nanomolar or less.

APP substrate

Assays that demonstrate inhibition of beta-secretase-mediated cleavage of APP can utilize any of the known forms of APP, including the 695 amino acid "normal" isotype described by Kang et.al., 1987, *Nature* 325:733-6, the 770 amino acid isotype described by Kitaguchi et. al., 1981, *Nature* 331:530-532, and variants such as the Swedish Mutation (KM670-1NL) (APP-SW), the London Mutation (V7176P), and others. See, for example, U.S. Patent No. 5,766,846 and also Hardy, 1992, *Nature Genet.* 1:233-234, for a review of known variant mutations. Additional useful substrates include the dibasic amino acid modification, APP-KK disclosed, for example, in WO 00/17369, fragments of APP, and synthetic peptides containing the beta-secretase cleavage site, wild type (WT) or mutated form, e.g., SW, as described, for example, in U.S. Patent No 5,942,400 and WO00/03819.

The APP substrate contains the beta-secretase cleavage site of APP (KM-DA or NL-DA) for example, a complete APP peptide or variant, an APP fragment, a recombinant or synthetic APP, or a fusion peptide. Preferably, the fusion peptide includes the beta-secretase cleavage site fused to a peptide having a moiety useful for enzymatic assay, for example, having isolation and/or detection properties. Such moieties, include for example, an antigenic epitope for antibody binding, a label or other detection moiety, a binding substrate, and the like.

100
102

Antibodies

Products characteristic of APP cleavage can be measured by immunoassay using various antibodies, as described, for example, in Pirttila et.al., 1999, *Neuro.Lett.* 249:21-4, and in U.S. Patent No. 5,612,486. Useful antibodies to detect A beta include, for example, the monoclonal antibody 6E10 (Senetek, St. Louis, MO) that specifically recognizes an epitope on amino acids 1-16 of the A beta peptide; antibodies 162 and 164 (New York State Institute for Basic Research, Staten Island, NY) that are specific for human A beta 1-40 and 1-42, respectively; and antibodies that recognize the junction region of beta-amyloid peptide, the site between residues 16 and 17, as described in U.S. Patent No. 5,593,846. Antibodies raised against a synthetic peptide of residues 591 to 596 of APP and SW192 antibody raised against 590-596 of the Swedish mutation are also useful in immunoassay of APP and its cleavage products, as described in U.S. Patent Nos. 5,604,102 and 5,721,130.

Assay Systems

Assays for determining APP cleavage at the beta-secretase cleavage site are well known in the art. Exemplary assays, are described, for example, in U.S. Patent Nos. 5,744,346 and 5,942,400, and described in the Examples below.

Cell free assays

Exemplary assays that can be used to demonstrate the inhibitory activity of the compounds of the invention are described, for example, in WO00/17369, WO 00/03819, and U.S. Patents No. 5,942,400 and 5,744,346. Such assays can be performed in cell-free incubations or in cellular incubations using cells expressing a beta-secretase and an APP substrate having a beta-secretase cleavage site.

An APP substrate containing the beat-secretase cleavage site of APP, for example, a complete APP or variant, an APP fragment, or a recombinant or synthetic APP substrate containing

the amino acid sequence: KM-DA or NL-DA, is incubated in the presence of beta-secretase enzyme, a fragment thereof, or a synthetic or recombinant polypeptide variant having beta-secretase activity and effective to cleave the beta-secretase cleavage site of APP, under incubation conditions suitable for the cleavage activity of the enzyme. Suitable substrates optionally include derivatives that may be fusion proteins or peptides that contain the substrate peptide and a modification useful to facilitate the purification or detection of the peptide or its beta-secretase cleavage products. Useful modifications include the insertion of a known antigenic epitope for antibody binding; the linking of a label or detectable moiety, the linking of a binding substrate, and the like.

Suitable incubation conditions for a cell-free *in vitro* assay include, for example: approximately 200 nanomolar to 10 micromolar substrate, approximately 10 to 200 picomolar enzyme, and approximately 0.1 nanomolar to 10 micromolar inhibitor compound, in aqueous solution, at an approximate pH of 4 -7, at approximately 37 degrees C, for a time period of approximately 10 minutes to 3 hours. These incubation conditions are exemplary only, and can be varied as required for the particular assay components and/or desired measurement system. Optimization of the incubation conditions for the particular assay components should account for the specific beta-secretase enzyme used and its pH optimum, any additional enzymes and/or markers that might be used in the assay, and the like. Such optimization is routine and will not require undue experimentation.

One useful assay utilizes a fusion peptide having maltose binding protein (MBP) fused to the C-terminal 125 amino acids of APP-SW. The MBP portion is captured on an assay substrate by anti-MBP capture antibody. Incubation of the captured fusion protein in the presence of beta-secretase results in cleavage of the substrate at the beta-secretase cleavage site. Analysis of the cleavage activity can be, for example, by immunoassay of cleavage products. One such immunoassay detects a unique

epitope exposed at the carboxy terminus of the cleaved fusion protein, for example, using the antibody SW192. This assay is described, for example, in U.S. Patent No 5,942,400.

Cellular assay

Numerous cell-based assays can be used to analyze beta-secretase activity and/or processing of APP to release A beta. Contact of an APP substrate with a beta-secretase enzyme within the cell and in the presence or absence of a compound inhibitor of the invention can be used to demonstrate beta-secretase inhibitory activity of the compound. Preferably, assay in the presence of a useful inhibitory compound provides at least about 30%, most preferably at least about 50% inhibition of the enzymatic activity, as compared with a non-inhibited control.

In one embodiment, cells that naturally express beta-secretase are used. Alternatively, cells are modified to express a recombinant beta-secretase or synthetic variant enzyme as discussed above. The APP substrate may be added to the culture medium and is preferably expressed in the cells. Cells that naturally express APP, variant or mutant forms of APP, or cells transformed to express an isoform of APP, mutant or variant APP, recombinant or synthetic APP, APP fragment, or synthetic APP peptide or fusion protein containing the beta-secretase APP cleavage site can be used, provided that the expressed APP is permitted to contact the enzyme and enzymatic cleavage activity can be analyzed.

Human cell lines that normally process A beta from APP provide a useful means to assay inhibitory activities of the compounds of the invention. Production and release of A beta and/or other cleavage products into the culture medium can be measured, for example by immunoassay, such as Western blot or enzyme-linked immunoassay (EIA) such as by ELISA.

Cells expressing an APP substrate and an active beta-secretase can be incubated in the presence of a compound inhibitor to demonstrate inhibition of enzymatic activity as

compared with a control. Activity of beta-secretase can be measured by analysis of one or more cleavage products of the APP substrate. For example, inhibition of beta-secretase activity against the substrate APP would be expected to decrease release of specific beta-secretase induced APP cleavage products such as A beta.

Although both neural and non-neural cells process and release A beta, levels of endogenous beta-secretase activity are low and often difficult to detect by EIA. The use of cell types known to have enhanced beta-secretase activity, enhanced processing of APP to A beta, and/or enhanced production of A beta are therefore preferred. For example, transfection of cells with the Swedish Mutant form of APP (APP-SW); with APP-KK; or with APP-SW-KK provides cells having enhanced beta-secretase activity and producing amounts of A beta that can be readily measured.

In such assays, for example, the cells expressing APP and beta-secretase are incubated in a culture medium under conditions suitable for beta-secretase enzymatic activity at its cleavage site on the APP substrate. On exposure of the cells to the compound inhibitor, the amount of A beta released into the medium and/or the amount of CTF99 fragments of APP in the cell lysates is reduced as compared with the control. The cleavage products of APP can be analyzed, for example, by immune reactions with specific antibodies, as discussed above.

Preferred cells for analysis of beta-secretase activity include primary human neuronal cells, primary transgenic animal neuronal cells where the transgene is APP, and other cells such as those of a stable 293 cell line expressing APP, for example, APP-SW.

In vivo assays: animal models

Various animal models can be used to analyze beta-secretase activity and /or processing of APP to release A beta, as described above. For example, transgenic animals expressing

APP substrate and beta-secretase enzyme can be used to demonstrate inhibitory activity of the compounds of the invention. Certain transgenic animal models have been described, for example, in U.S. Patent Nos: 5,877,399; 5,612,486; 5,387,742; 5,720,936; 5,850,003; 5,877,015,, and 5,811,633, and in Ganes et.al., 1995, *Nature* 373:523. Preferred are animals that exhibit characteristics associated with the pathophysiology of AD. Administration of the compound inhibitors of the invention to the transgenic mice described herein provides an alternative method for demonstrating the inhibitory activity of the compounds. Administration of the compounds in a pharmaceutically effective carrier and via an administrative route that reaches the target tissue in an appropriate therapeutic amount is also preferred.

Inhibition of beta-secretase mediated cleavage of APP at the beta-secretase cleavage site and of A beta release can be analyzed in these animals by measure of cleavage fragments in the animal's body fluids such as cerebral fluid or tissues. Analysis of brain tissues for A beta deposits or plaques is preferred.

On contacting an APP substrate with a beta-secretase enzyme in the presence of an inhibitory compound of the invention and under conditions sufficient to permit enzymatic mediated cleavage of APP and/or release of A beta from the substrate, the compounds of the invention are effective to reduce beta-secretase-mediated cleavage of APP at the beta-secretase cleavage site and/or effective to reduce released amounts of A beta. Where such contacting is the administration of the inhibitory compounds of the invention to an animal model, for example, as described above, the compounds are effective to reduce A beta deposition in brain tissues of the animal, and to reduce the number and/or size of beta amyloid plaques. Where such administration is to a human subject, the compounds are effective to inhibit or slow the progression of disease characterized by enhanced amounts of A beta, to slow the

progression of AD in the, and/or to prevent onset or development of AD in a patient at risk for the disease.

Definitions/Abbreviations

The following abbreviations/definitions are used interchangeably herein:

All temperatures are in degrees Celsius (°C).

TLC refers to thin-layer chromatography.

psi refers to pounds/in^2.

h refers to hours.

HPLC refers to high pressure liquid chromatography.

THF refers to tetrahydrofuran.

LDA refers to lithium diisopropylamide

DMF refers to dimethylformamide.

DIPEA refers to diisopropylethylamine

EDC refers to ethyl-1-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide or 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride.

HOBt refers to 1-hydroxy benzotriazole.

HOAt refers to 1-Hydroxy-7-azabenzotriazole.

HATU refers to O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphate.

NMM refers to N-methylmorpholine.

NBS refers to N-bromosuccinimide.

TEA refers to triethylamine.

BOC refers to 1,1-dimethylethoxy carbonyl or t-butoxycarbonyl, -CO-O-C(CH_3)$_3$.

CBZ refers to benzyloxycarbonyl, -CO-O-CH_2-phenyl.

FMOC refers to 9-fluorenylmethyl carbonate.

TFA refers to trifluoracetic acid, CF_3-COOH.

CDI refers to 1,1'-carbonyldiimidazole.

Saline refers to an aqueous saturated sodium chloride solution.

Chromatography (column and flash chromatography) refers to purification/separation of compounds expressed as (support,

eluent). It is understood that the appropriate fractions are pooled and concentrated to give the desired compound(s).

CMR refers to C-13 magnetic resonance spectroscopy, chemical shifts are reported in ppm (δ) downfield from TMS;

NMR refers to nuclear (proton) magnetic resonance spectroscopy, chemical shifts are reported in ppm (d) downfield from TMS.

IR refers to infrared spectroscopy.

-phenyl refers to phenyl (C_6H_5).

MS refers to mass spectrometry expressed as m/e, m/z or mass/charge unit. MH^+ refers to the positive ion of a parent plus a hydrogen atom. EI refers to electron impact. CI refers to chemical ionization. FAB refers to fast atom bombardment.

HRMS refers to high resolution mass spectrometry.

Ether refers to diethyl ether.

Pharmaceutically acceptable refers to those properties and/or substances which are acceptable to the patient from a pharmacological/toxicological point of view and to the manufacturing pharmaceutical chemist from a physical/chemical point of view regarding composition, formulation, stability, patient acceptance and bioavailability.

When solvent pairs are used, the ratios of solvents used are volume/volume (v/v).

When the solubility of a solid in a solvent is used the ratio of the solid to the solvent is weight/volume (wt/v).

BOP refers to benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate.

TBDMSCl refers to t-butyldimethylsilyl chloride.

TBDMSOTf refers to t-butyldimethylsilyl trifluosulfonic acid ester.

Trisomy 21 refers to Down's Syndrome.

APP, amyloid precursor protein, is defined as any APP polypeptide, including APP variants, mutations, and isoforms, for example, as disclosed in U.S. Patent No. 5,766,846.

A beta, amyloid beta peptide, is defined as any peptide resulting from beta-secretase mediated cleavage of APP, including peptides of 39, 40, 41, 42, and 43 amino acids, and extending from the beta-secretase cleavage site to amino acids 39, 40, 41, 42, or 43.

Beta-secretase (BACE1, Asp2, Memapsin 2) is an aspartyl protease that mediates cleavage of APP at the amino-terminal edge of A beta. Human beta-secretase is described, for example, in WO00/17369.

"Pharmaceutically acceptable" refers to those properties and/or substances that are acceptable to the patient from a pharmacological/toxicological point of view and to the manufacturing pharmaceutical chemist from a physical/chemical point of view regarding composition, formulation, stability, patient acceptance and bioavailability.

A therapeutically effective amount is defined as an amount effective to reduce or lessen at least one symptom of the disease being treated or to reduce or delay onset of one or more clinical markers or symptoms of the disease.

The present invention provides compounds, compositions, and methods for inhibiting beta-secretase enzyme activity and A beta peptide production. Inhibition of beta-secretase enzyme activity halts or reduces the production of A beta from APP and reduces or eliminates the formation of beta-amyloid deposits in the brain.

Unless defined otherwise, all scientific and technical terms used herein have the same meaning as commonly understood by one of skill in the art to which this invention belongs. The disclosures in this application of all articles and references, including patents, are incorporated herein by reference.

The invention is illustrated further by the following examples which are not to be construed as limiting the invention in scope or spirit to the specific procedures described in them.

The starting materials and various intermediates may be obtained from commercial sources, prepared from commercially

available organic compounds, or prepared using well known synthetic methods.

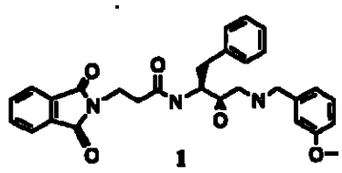
Examples

Synthesis

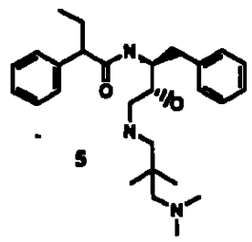
Synthesis of N-(3-amino-2-hydroxy-propyl)-aryl and heteroaryl-alkylamides of formula (I), formula (Ia) and formula (Ib)

The following compounds in table 1 are prepared essentially according to the procedures described in the schemes, examples and preparations set forth herein. The names of all compounds herein were generated at least in part by using the Advanced Chemistry Development Inc. (ACD) nomenclature program, IUPAC Name Batch Version 4, 4.5 or 5, or Chemdraw Ultra versions 6.0 or 6.02.

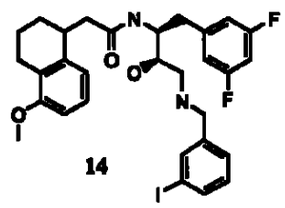
Table 1



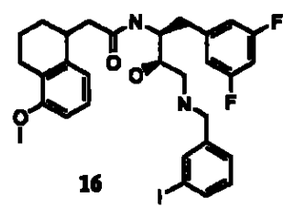
1



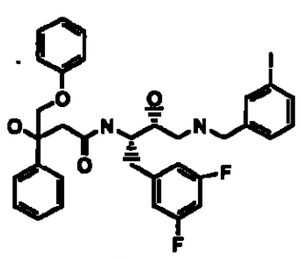
5



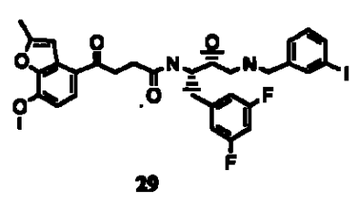
14



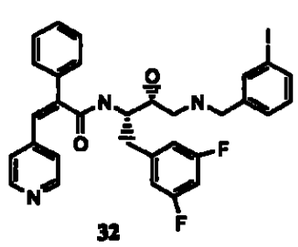
16



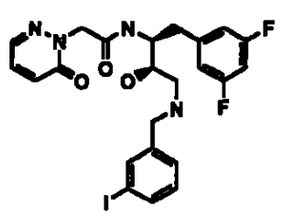
23



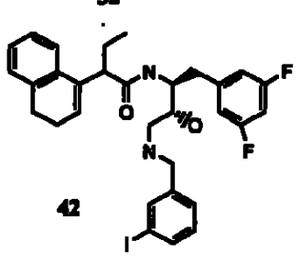
29



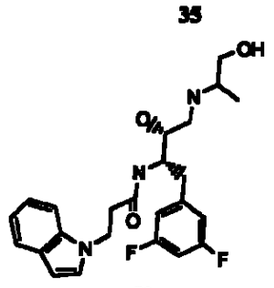
32



35

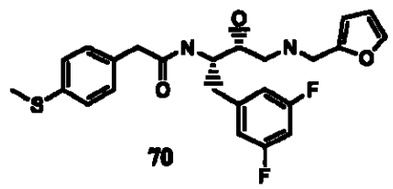


42

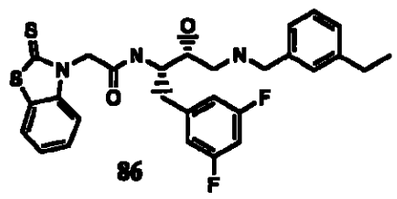


52

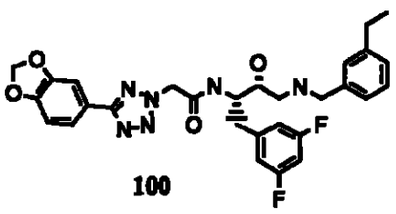
Table 1 – continued



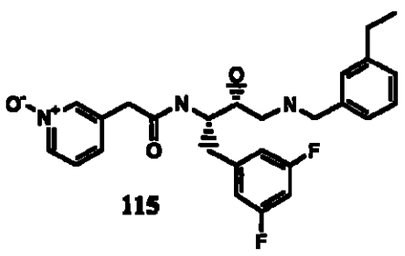
70



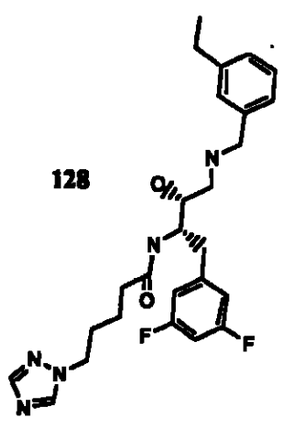
86



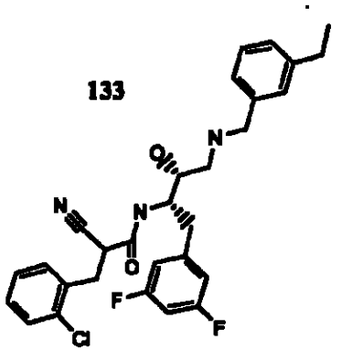
100



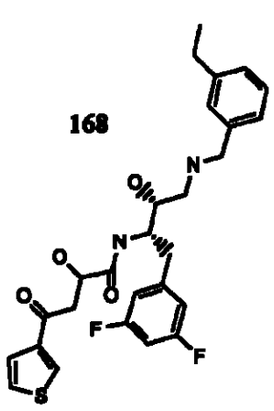
115



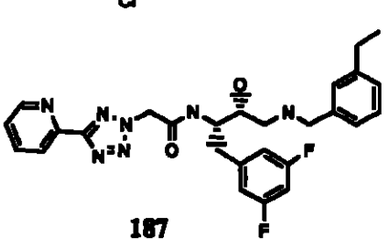
128



133



168



187

Table 2

Compound No.	Compound Name	MS
1	N-{(1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(3-methoxybenzyl)amino]propyl}-3-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)propanamide hydrochloride	538.1994 HRMS calcd 538.2012
2	N-{(1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(3-methoxybenzyl)amino]propyl}-3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)propanamide hydrochloride	488.2177 HRMS calcd 488.2185
3	N-{(1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(3-methoxybenzyl)amino]propyl}-4-(4-fluorophenyl)-4-oxobutanamide hydrochloride	479.2325 HRMS calcd 479.2346
4	N-{(1S,2R)-1-benzyl-3-[(2,3-dimethylcyclohexyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-phenylbutanamide	437.3
5	N-((1S,2R)-1-benzyl-3-{[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-phenylbutanamide	440.3
6	N-((1S,2R)-1-benzyl-3-{[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]amino}-2-hydroxypropyl)-3-phenylbutanamide	440.3
7	N-{(1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(1-phenylethyl)amino]propyl}-3-phenylbutanamide	431.3
8	N-{(1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(1,2,2-trimethylpropyl)amino]propyl}-2-phenylbutanamide	411.3

9	N-{(1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(1,2,2-trimethylpropyl)amino]propyl}-3-phenylbutanamide compound with methyl hydroperoxide (1:1)	411.3
10	N-{(1S,2R)-1-benzyl-3-[(1,3-dimethylbutyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-phenylbutanamide compound with methyl hydroperoxide (1:1)	411.3
11	N-{(1S,2R)-1-benzyl-3-[(1,3-dimethylbutyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-phenylbutanamide	411.3
12	N-{(1S,2R)-1-benzyl-3-[(1-ethylpropyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-phenylbutanamide compound with methyl hydroperoxide (1:1)	397.3
13	N-{(1S,2R)-1-benzyl-3-[(1-ethylpropyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-phenylbutanamide	397.3
14	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-(5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)acetamide	635.82
15	2-[4-(2-amino-2-oxoethoxy)phenyl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}acetamide	624.33
16	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[4-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]acetamide	678.58
17	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}acetamide	643.86

18	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-4-oxo-4-pyridin-2-ylbutanamide	594.34
19	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-{4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}acetamide	693.43
20	2-[3-(2-amino-2-oxoethoxy)phenyl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}acetamide	624.82
21	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-4-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)butanamide	619.51
22	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-methyl-2-(2-methyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)propanamide	635.44
23	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-3-hydroxy-4-phenoxy-3-phenylbutanamide	687.89
24	2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}butanamide	655.88
25	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-4-(4-phenoxyphenyl)butanamide	671.91
26	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-(4-phenoxyphenyl)acetamide	643.85

27	2-[3-chloro-4-(1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)phenyl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}propanamide	730.7
28	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-4-(2,4-dimethylphenyl)-4-oxobutanamide	621.78
29	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-4-(7-methoxy-2-methyl-1-benzofuran-4-yl)-4-oxobutanamide	677.83
30	4'-[4-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}amino)-4-oxobutanoyl]-1,1'-biphenyl-2-carboxamide	712.97
31	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}-4-oxobutanamide	686.89
32	(2E)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-phenyl-3-pyridin-4-ylprop-2-enamide	640.89
33	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[4-(1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)phenyl]propanamide	682.87
34	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)butanamide	619.91
35	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-(6-oxopyridazin-1(6H)-yl)acetamide	569.67

36	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[(methylsulfonyl)amino]-4-phenylbutanamide	672.93
37	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-(4-hydroxy-5-isopropyl-2-methylphenyl)acetamide	623.24
38	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[4-(2-methylprop-1-enyl)phenyl]propanamide	619.38
39	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[4-(thien-2-ylcarbonyl)phenyl]propanamide	675.74
40	(2R)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-(6-methoxy-2-naphthyl)propanamide	645.63
41	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phenyl]acetamide	634.68
42	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-(3,4-dihydronaphthalen-1-yl)butanamide	631.75
43	N-{(1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(3-methoxybenzyl)amino]propyl}-2-(4-isopropylphenyl)acetamide compound with methyl hydroperoxide (1:1)	461.2
44	N-{(1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(3-methoxybenzyl)amino]propyl}-2-[4-(methylthio)phenyl]acetamide	465.2

45	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]propyl}-3-phenylpropanamide	440.2
46	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(2-methoxy-1-methylethyl)amino]propyl}-3-phenylpropanamide	421.2
47	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(2-hydroxy-1-methylethyl)amino]propyl}-3-phenylpropanamide compound with methyl hydroperoxide (1:1)	407.3
48	N-[(1S,2R)-3-(benzylamino)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxypropyl]-3-phenylpropanamide	439.3
49	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-methoxybenzyl)amino]propyl}-3-phenylpropanamide	469.3
50	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(2-furylmethyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-phenylpropanamide	429.3
51	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(2-methoxy-1-methylethyl)amino]propyl}-3-(1H-indol-1-yl)propanamide compound with methyl hydroperoxide (1:2)	460.2
52	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(2-hydroxy-1-methylethyl)amino]propyl}-3-(1H-indol-1-yl)propanamide compound with methyl hydroperoxide (1:2)	446.3
53	N-[(1S,2R)-3-(benzylamino)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxypropyl]-3-(1H-indol-1-yl)propanamide compound with methyl hydroperoxide (1:2)	478.2

54	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(2-furylmethyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-(1H-indol-1-yl)propanamide	468.2
55	N-[(1S,2R)-3-[(cyclopropylmethyl)amino]-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxypropyl]-3-(1H-indol-1-yl)propanamide	443.3
56	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-3-(1H-indol-1-yl)propanamide	604
57	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(4-methylbenzyl)amino]propyl}-2-(4-isopropylphenyl)acetamide compound with methyl hydroperoxide (1:1)	481.3
58	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(2-methoxy-1-methylethyl)amino]propyl}-2-(4-isopropylphenyl)acetamide	449.3
59	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(2-hydroxy-1-methylethyl)amino]propyl}-2-(4-isopropylphenyl)acetamide compound with methyl hydroperoxide (1:1)	435.3
60	N-[(1S,2R)-3-(benzylamino)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxypropyl]-2-(4-isopropylphenyl)acetamide compound with methyl hydroperoxide (1:1)	467.3
61	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(4-methylbenzyl)amino]propyl}-2-[4-(methylthio)phenyl]acetamide compound with methyl hydroperoxide (1:1)	485.2
62	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(2-methoxy-1-methylethyl)amino]propyl}-2-[4-(methylthio)phenyl]acetamide	453.2

63	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(2-hydroxy-1-methylethyl)amino]propyl}-2-[4-(methylthio)phenyl]acetamide compound with methyl hydroperoxide (1:1)	439.2
64	N-[(1S,2R)-3-(benzylamino)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxypropyl]-2-[4-(methylthio)phenyl]acetamide compound with methyl hydroperoxide (1:1)	471.2
65	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-methoxybenzyl)amino]propyl}-2-(4-isopropylphenyl)acetamide compound with methyl hydroperoxide (1:1)	497.3
66	N-[(1S,2R)-3-(butylamino)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxypropyl]-2-(4-isopropylphenyl)acetamide compound with methyl hydroperoxide (1:1)	433
67	N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-{[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-(4-isopropylphenyl)acetamide	477.3
68	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-(4-isopropylphenyl)acetamide	593
69	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-methoxybenzyl)amino]propyl}-2-[4-(methylthio)phenyl]acetamide compound with methyl hydroperoxide (1:1)	400.8
70	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(2-furylmethyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[4-(methylthio)phenyl]acetamide	461.2
71	N-[(1S,2R)-3-(butylamino)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxypropyl]-2-[4-(methylthio)phenyl]acetamide compound with methyl hydroperoxide (1:1)	436.9

72	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-{[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]amino}-2-hydroxypropyl}-2-[4-(methylthio)phenyl]acetamide	481.2
73	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[4-(methylthio)phenyl]acetamide	597
74	3-[2-(benzyloxy)-4,6-dimethylphenyl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-3-methylbutanamide	727.97
75	2-[4-(benzyloxy)phenyl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}acetamide	657.33
76	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-3-(2-fluorophenyl)propanamide	583.79
77	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-4-(7-methoxy-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl)-4-oxobutanamide	665.89
78	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[2-(dipropylamino)pyridin-4-yl]acetamide	553.4
79	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)acetamide	499
80	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3-hydroxyphenyl)acetamide	469.3

81	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3,5-dimethoxyphenyl)acetamide	513.3
82	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3-thien-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)acetamide	525.4
83	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-yl)propanamide	524.5
84	3-(1H-benzimidazol-2-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-hydroxypropanamide	523.3
85	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(4-morpholin-4-ylphenyl)acetamide	538.5
86	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2-thioxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)acetamide	542.4
87	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-(3-pyridin-2-yl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propanamide	536.4
88	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)acetamide	521.4
89	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(5-hydroxy-7-methyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-3-yl)acetamide	525.3

90	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-2-phenylacetamide	566.3
91	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[5-(2-methylphenyl)-2H-tetraazol-2-yl]acetamide	535.5
92	3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-methoxypropanamide	554.4
93	1-acetyl-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-phenylprolinamide	550.5
94	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2-methyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)propanamide	523.4
95	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)acetamide	523.5
96	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-(6-ethoxy-1H-benzimidazol-2-yl)propanamide	551.4
97	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-4-oxobutanamide	536.5
98	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-yl)butanamide	538.4

99	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-{(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(5-phenyl-1H-tetraazol-1-yl)acetamide	521.3
100	2-[5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2H-tetraazol-2-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide	565.4
101	2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}hexanamide	550.5
102	3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}propanamide	511.5
103	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)acetamide	522.2
104	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)propanamide	536.3
105	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-oxo-4-phenylbutanamide	495.5
106	2-(5-acetylthien-2-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide	501.4
107	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-thien-2-ylacetamide	459.3

108	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-7H-purin-7-yl)acetamide	555.4
109	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(3-hydroxyphenyl)-4-oxobutanamide	511.4
110	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(3-methoxyphenyl)-4-oxobutanamide	525.4
111	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(1H-indol-3-yl)-4-oxobutanamide	534.3
112	2-(1-benzothien-4-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide	509.3
113	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-9H-purin-9-yl)acetamide	555.4
114	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-hydroxy-2-phenyl-2-thien-2-ylacetamide	551.4
115	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(1-oxidopyridin-3-yl)acetamide	470.3
116	2-(4-chloro-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide	560.3

117	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2,4-dihydroxy-1,3-thiazol-5-yl)acetamide	492.3
118	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[2-(4-fluorophenyl)-1,3-benzoxazol-5-yl]acetamide	588.4
119	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2-pyridin-4-yl-1,3-benzoxazol-5-yl)acetamide	571.4
120	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2-methyl-1,3-benzoxazol-5-yl)acetamide	508.5
121	2-(2H-1,2,3-benzotriazol-2-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}butanamide	522.5
122	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-2-hydroxybutanamide	566.4
123	2-[2-(acetylamino)-1,3-thiazol-4-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide	517.3
124	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2-pyridin-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)acetamide	537.4
125	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}-4-oxobutanamide	588.4

126	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}propanamide	560.4
127	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-{(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-5-(1H-pyrazol-1-yl)pentanamide	485.4
128	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pentanamide	486.5
129	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)propanamide	536.1
130	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(1H-imidazol-1-yl)butanamide	471.3
131	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2,6-dihydroxypyrimidin-4-yl)acetamide	487.3
132	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-oxobutanamide	543.4
133	3-(2-chlorophenyl)-2-cyano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}propanamide	526.3
134	N-acetyl-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-D-phenylalaninamide	524.4

135	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(4-methylphenyl)-4-oxobutanamide	509.4
136	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-4-oxobutanamide	525.5
137	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-oxo-4-thien-2-ylbutanamide	501.3
138	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(2-naphthyl)-4-oxobutanamide	545.4
139	4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}butanamide	525.5
140	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(3-pyridin-2-yl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butanamide	550.5
141	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]propanamide	565.5
142	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(2-furyl)-4-oxobutanamide	485.4
143	4-(1,3-benzothiazol-2-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}butanamide	538.4

144	N-acetyl-4-chloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}phenylalaninamide	558.3
145	2-(acetylamino)-2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide	551.4
146	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2-ethyl-4H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]benzimidazol-4-yl)acetamide	561.4
147	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-methyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanamide	472.4
148	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(5-pyrrolidin-1-yl-2H-tetraazol-2-yl)acetamide	514.4
149	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-{[(methylamino)carbonyl]amino}-3-thien-3-ylpropanamide	545.4
150	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[1-methyl-3-(methylthio)-1H-indol-2-yl]acetamide	552.4
151	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)-4-oxobutanamide	567.5
152	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-[(methoxyacetyl)amino]-3-phenylpropanamide	554.4

153	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-[2-oxo-5-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl]propanamide	552.5
154	2-cyano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methylpropanamide	566.4
155	4-(3,4-dichlorophenyl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-oxobutanamide	563.3
156	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(3,4-difluorophenyl)-4-oxobutanamide	531.5
157	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-4-oxobutanamide	545.4
158	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-hydroxy-4-oxo-4-thien-2-ylbutanamide	517.6
159	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(7-methoxy-1-benzofuran-2-yl)-4-oxobutanamide	565.4
160	4-dibenzo[b,d]furan-2-yl-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-oxobutanamide	586.5
161	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(6-oxo-3-phenylpyridazin-1(6H)-yl)acetamide	547.4

162	2-(1H,1'H-2,2'-biimidazol-1-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide	509.4
163	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)-4-oxobutanamide	551.5
164	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)acetamide	526.4
165	4-[2-(acetylamino)-4,5-dimethylphenyl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-oxobutanamide	580.4
166	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetamide	508.5
167	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(4-hydroxyphenyl)-4-oxobutanamide	511.4
168	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-hydroxy-4-oxo-4-thien-3-ylbutanamide	517.4
169	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-phenyl-2-(1H-pyrrol-1-yl)acetamide	518.5
170	4-(4-chloro-2-hydroxyphenyl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-oxobutanamide	545.4

171	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(5-methyl-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)acetamide	536.5
172	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)butanamide	536.5
173	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-methyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)propanamide	536.4
174	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-2-oxoacetamide	520.4
175	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2-thioxo-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamide	492.4
176	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[4-(1H-pyrrol-1-yl)phenyl]propanamide	532.4
177	2-(1-benzofuran-2-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-methylpropanamide	521.4
178	4-(1-benzofuran-2-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-oxobutanamide	535.4
179	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(6-methoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-4-oxobutanamide	601.4

180	3-(3-chloroisoxazol-5-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}propanamide	492.4
181	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobutanamide	525.4
182	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-4-oxobutanamide	553.3
183	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-(2-oxo-2H-1,3-benzoxazin-3(4H)-yl)propanamide	538.6
184	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)acetamide	510.4
185	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)acetamide	509.4
186	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-4-oxobutanamide	498.6
187	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(5-pyridin-2-yl-2H-tetraazol-2-yl)acetamide	522.4
188	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(5,7-dimethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)acetamide	523.5

189	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-[5-(methylsulfinyl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-4-oxobutanamide	598.4
190	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-phenyl-2-(4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetamide	552.4
191	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(5,6-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)acetamide	514.3
192	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-(3-oxo-2,1-benzisothiazol-1(3H)-yl)propanamide	540.4
193	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-phenyl-2-(1H-tetraazol-1-yl)propanamide	535.5
194	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[5-(4-methylphenyl)-2H-tetraazol-2-yl]acetamide	535.4
195	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3-hydroxy-4-methylphenyl)acetamide	483.2
196	N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-phenyl-N,N-dipropylpentanediamide	
197	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-phenylacetamide	453

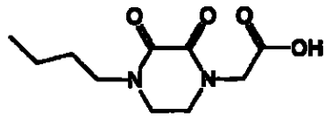
198	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3-fluoro-4-propoxyphenyl)acetamide	530
199	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3-methoxy-4-propoxyphenyl)acetamide	541.8
200	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(4-ethoxyphenyl)acetamide	497.6
201	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)acetamide	499.9
202	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-methoxybenzyl)amino]propyl}-3-phenylpropanamide	469.3
203	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-phenylpropanamide	467.3
204	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[1-methyl-5-(4-methylbenzoyl)-1H-pyrrol-2-yl]acetamide	574.3
205	3-(1-butyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}propanamide	513.3

Synthesis of N-(3-amino-2-hydroxy-propyl)-cycloalkyl and heterocyclyl-alkylamides of formula (I), formula (Ic) and formula (Id)

Example 1

Synthesis of 2-(4-butyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl)-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl]acetamide hydrochloride (206)

Step A (4-Butyl-2,3-dioxo-piperazin-1-yl)-acetic acid



i

N-butylethylenediamine (2.0 mL, 14 mmol) and diethyloxalate (2.1 mL, 15 mmol) are added simultaneously to ice-cold iPrOH (30 mL) under nitrogen. The resultant solution is warmed to ambient temperature and then heated to reflux for 6 hours. The mixture is then concentrated and purified by flash chromatography eluting with 0.10 MeOH:0.01 7N NH_3 in MeOH:0.89 CH_2Cl_2 to give a white oily solid piperazine. This piperazine (2.4 g, 14 mmol) is dissolved in dry DMF (25 mL), cooled to 0 °C, and placed under nitrogen. Solid NaH (60% in mineral oil, 0.62 g, 16 mmol) is then added and the resultant mixture stirred at ambient temperature for 0.5 hr. The mixture is placed back over ice and t-butylbromoacetate (2.3 mL, 16 mmol) is slowly added. The resultant solution is stirred for an hour at ambient temperature before it is quenched by the addition of brine and diluted with EtOAc. The phases are separated and the organic phase is further extracted three times with brine, dried over Na_2SO_4, and concentrated to give a yellow-orange oil. The product is isolated by column chromatography eluting with 1:1 heptane:EtOAc with 1% of 7N NH_3 in methanol to give the ester as a white crystalline solid (1.4 g, 5.0 mmol, 36%) (M+H: 285.2). The ester is then converted to the corresponding acid i by adding trifluoroacetic acid (6 mL) to an ice cold solution of the ester (0.52 g, 2.0 mmol) in 10 mL of CH_2Cl_2. After stirring for two hours at ambient temperature, the reaction solution is concentrated under high vacuum to give i.

137

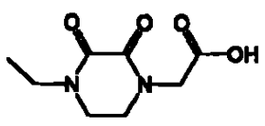
Step B Synthesis of **206**

A solution of i (0.12 g, 0.53 mmol), HATU (0.25 g, 0.66 mmol), and HOAT (0.09 g, 0.66 mmol) in 5 mL of dry DMF is stirred for an hour at ambient temperature before a solution of [3-amino-4-(3,5-difluoro-phenyl)-2-hydroxy-butyl]-(4-ethyl-benzyl)-carbamic acid benzyl ester (0.20 g, 0.40 mmol) and diisopropylethylamine (0.3 mL, 1.7 mmol) in 5 mL of dry DMF is introduced. The resultant solution is stirred overnight at ambient temperature. The reaction solution is then quenched with the addition of 1M HCl, diluted with EtOAc, and the phases are separated. The organic is further extracted with 3x 1M HCl, 3x saturated $NaHCO_3$, and 3x brine. The organic phase is then dried over Na_2SO_4, concentrated to an orange oil, and purified by column chromatography eluting with 1:1 heptane:EtOAc to give the N-protected product as a white solid (0.06 g, 0.09 mmol, 22%). The N-protected product is then combined with 10% by weight palladium on activated carbon (0.015 g, 20 wt %) in 10 mL of methanol and placed under 4 psi of H_2 for 3 hours. The reaction mixture is then filtered, concentrated, and purified by column chromatography eluting with 0.04 MeOH:0.01 7N NH_3 in MeOH: 0.95 CH_2Cl_2 to afford **206** as the free base. The HCl salt is prepared by dissolving the free base in 1 mL of methanol and adding 2 mL of 7N methanolic HCl and concentrating the solution to give **206** as the HCl salt (0.03 g, 0.052 mmol, 60%) (M+H: 545.3).

Example 2

Synthesis of 2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl)-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl]acetamide hydrochloride **(207)**

Step A (4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-yl)-acetic acid



ii

To a solution of N-ethylpiperazin-2,3-dione (1.0 g, 7.0 mmol) in 10 mL of t-butanol over ice is added solid K_2CO_3 (1.1 g, 8.0 mmol). After stirring a few minutes t-butylbromoacetate (1.2 mL, 8.1 mmol) is introduced dropwise. The resultant mixture is stirred overnight at ambient temperature. The t-butanol is then azeotroped off with cyclohexane and the residue is partitioned between EtOAc and brine. The phases are separated and the organic phase is extracted 2x 1M HCl, 2x saturated $NaHCO_3$, and 2x brine; dried over Na_2SO_4; and concentrated to give the ester as a white solid (0.35 g, 1.4 mmol, 19%). The ester is then converted to the corresponding acid ii by adding trifluoroacetic acid (3 mL) to an ice cold solution of the ester (0.35 g, 1.4 mmol) in 5 mL of CH_2Cl_2. After stirring for two hours at ambient temperature the reaction solution is concentrated under high vacuum to give H in quantitative yield.

Step B

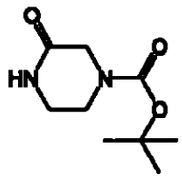
A solution of ii (0.27 g, 1.3 mmol), HOBT (0.27 g, 2 mmol) and EDC (0.36 g, 1.9 mmol) in 3 mL of dry DMF is stirred at ambient temperature for 45 minutes. This solution is then added to a solution of [3-amino-4-(3,5-difluoro-phenyl)-2-hydroxy-butyl]-(4-ethyl-benzyl)-carbamic acid benzyl ester (0.63 g, 1.3 mmol) and N-methylmorpholine (0.90 mL, 8.2 mmol) in 3 mL of dry DMF. The resulting solution is then stirred overnight at ambient temperature at which time it is quenched by the addition of saturated $NaHCO_3$ and diluted with EtOAc. The phases are separated and the organic phase is further extracted 1x 1M HCl, 2x saturated $NaHCO_3$, and 2x brine; dried over Na_2SO_4; concentrated; and purified by column chromatography eluting with 1:1 heptane:EtOAc (500 mL) then 10% MeOH in CH_2Cl_2 to give the protected product. The free base is then prepared by combining the protected product (0.17 g, 0.26 mmol) and Pearlman's catalyst (0.04 g, 20% by wt) in 15 mL of methanol and placing the mixture under 5 psi of H_2 for 2.5 hours. The mixture is

then filtered, run through a small plug of silica gel, and concentrated to give the free base 207. This is converted to the HCl salt 207 by dissolving the free base 207 in 1 mL of methanol, adding 2 mL of 7N methanolic HCl, and concentrating the solution to give 207 as a white solid (0.13 g, 0.21 mmol, 93%) (M+H:517.26).

Example 3

Synthesis of 2-(4-butyl-3-oxopiperazin-1-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide dihydrochloride (208)

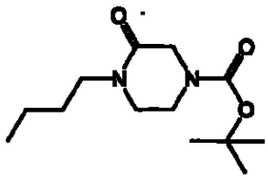
Step A *3-Oxo-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester*



iii

Oxopiperazine (3.38 g, 34 mmol) is dissolved in 20 mL of CH_2Cl_2. Et_3N (9.5 mL, 68 mmol) is added followed by Boc_2O (7.4 g, 34 mmol). The solution is allowed to stir at ambient temperature for 3 hours, at which time the reaction is quenched by the addition of brine. The phases are separated and the organic phase is washed with brine, 1 M aqueous KH_2PO_4 and dried over Na_2SO_4. The mixture is filtered and concentrated to give iii as a white solid (6.1 g, 30 mmol, 90%). (MS: M +H: 199.0).

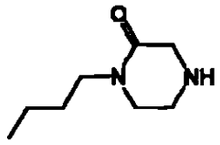
Step B *4-Butyl-3-oxo-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester*



iv

A solution of oxopiperazine iii (6.1 g, 30 mmol) and n-butyl iodide (3.5 mL, 31 mmol) in anhydrous DMF 60 mL) and anhydrous THF (20 mL) is added to an ice cold suspension of sodium hydride (1.32 g, 33 mmol) in 20 mL of anhydrous DMF under a nitrogen atmosphere. The cold bath is removed and the mixture is stirred at ambient temperature for 5 h, at which time it is quenched by the addition of brine and diluted with ethyl acetate. The phases are separated and the organic phase is washed with brine and dried over Na_2SO_4. The mixture is filtered and concentrated to give an oil which is purified by flash chromatography on a BIOTAGE 40 M column eluting with 100 mL heptane followed by 3/1/96 : MeOH/7N NH_3 in MeOH/CH_2Cl_2 to give iv as a colorless oil (6.8 g, 27 mmol, 89%). (MS:M+H: 257.4).

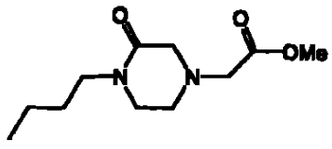
Step C 1-Butyl-piperazin-2-one



v

Oxopiperazine iv is dissolved in 10 mL of CH_2Cl_2 under N_2 and 15 mL of TFA is added. The solution is allowed to stir at ambient temperature for 16 h. The solution is concentrated under reduced pressure, dissolved in water, basified by the addition of solid NaOH, and extracted with ethyl acetate. The combined extracts are dried over Na_2SO_4. The mixture is filtered and concentrated to give v as an orange oil (3 g, 19 mmol, 76%). (MS:M+H: 157.3).

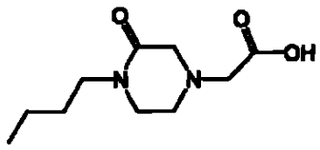
Step D (4-Butyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-acetic acid methyl ester



vi

Oxopiperazine v (0.4 g, 2.6 mmol) is combined with diisopropylethylamine (0.55 mL, 3.2 mmol) in 5 mL of methanol over ice, under N_2. Methyl bromoacetate (0.27 mL, 2.9 mmol) is added dropwise and the solution is allowed to stir at ambient temperature for 2 hours, at which time it is quenched by the addition of 1 M KH_2PO_4 and diluted with ethyl acetate. The phases are separated and the organic phase is washed with 1 M KH_2PO_4 and saturated aqueous $NaHCO_3$. The combined aqueous phases are back-extracted with ethyl acetate. The combined organic phases are dried over Na_2SO_4. The mixture is filtered and concentrated to give an oil which is purified by flash chromatography on a BIOTAGE 40S column eluting with 500 mL heptane followed by 1/1 : heptane/EtOAc and 9/1 : CH_2Cl_2/ MeOH to afford v as colorless oil (0.29 g, 1.3 mmol, 50%). (MS: M+H: 229.2).

Step E (4-Butyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-acetic acid

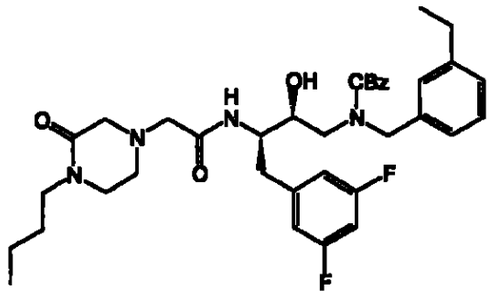


vii

Oxopiperazine vi is dissolved in 5 mL of methanol and a suspension of lithium hydroxide monohydrate (0.3 g, 7.1 mmol) in 5 mL of water is added. The mixture is allowed to stir at ambient temperature for 3 days. The mixture is concentrated under reduced pressure and suspended in water. The mixture is treated with 10 mL acetic acid and extracted with EtOAc. The combined organic extracts are dried over Na_2SO_4. The mixture is filtered and concentrated to provide vii as a colorless oil (0.15 g, 0.7 mmol, 56%). (MS:M+H: 215.4)

140
142

Step F *[3-[2-(4-Butyl-3-oxo-piperazin-1-yl)-acetylamino]-4-(3,5-difluoro-phenyl)-2-hydroxy-butyl]-(3-ethyl-benzyl)-carbamic acid benzyl ester*



viii

Oxopiperazine vii (0.16 g, 0.75 mmol) is combined with HOAt (0.11 g, 0.81 mmol) and HATU (0.31 g, 0.82 mmol) in 5 mL of dry DMF at 0 °C under N_2. After 0.5 h a solution of diisopropylethylamine (0.39 mL, 2.2 mmol) and [3-amino-4-(3,5-difluoro-phenyl)-2-hydroxy-butyl]-(4-ethyl-benzyl)-carbamic acid benzyl ester (0.38 g, 0.81 mmol) in 5 mL anhydrous DMF is added. The solution is allowed to stir for 16 h at ambient temperature. The reaction is quenched by the addition of 1M HCl and diluted with ethyl acetate. The phases are separated and the aqueous layer is extracted with ethyl acetate. The combined organics are washed with 1M HCl, saturated aqueous $NaHCO_3$ and dried over Na_2SO_4. The mixture is filtered and concentrated to give an oil which is purified by flash chromatography on a BIOTAGE 40S column eluting with 400 mL of heptane, followed by 1 L of 2/1 : heptane/EtOAC and 97/3 : CH_2Cl_2/MeOH to give H as a yellow oil (0.2 g, 0.3 mmol, 40%). (MS:M+H: 665.3)

Step G 208

Oxopiperazine viii is dissolved in 10 mL of methanol and palladium (II) hydroxide (0.04 g) is added. The mixture is hydrogenated at 3 psi for 2 hours, filtered and concentrated to give a colorless oil which is purified by flash chromatography on a BIOTAGE 40S column eluting with 97/3 : CH_2Cl_2/MeOH followed by 97/3 : CH_2Cl_2/MeOH and 90/9/1 : CH_2Cl_2/MeOH/7N NH_3 in MeOH to

give a colorless oil. The oil is dissolved in 3 mL MeOH and treated with 2 mL 1 N HCl in diether ether. The solvents are removed under reduced pressure to give 208 as the bis HCl salt (0.030 g, .05 mmol, 17%). (MS:M+H: 531.0).

Example 4

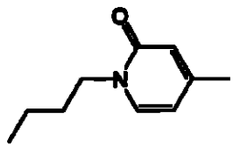
Synthesis of (2R)-2-(4-butyl-3-oxopiperazin-1-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}propanamide (209)

Compound 209 is prepared using the methods described above in Example 3 with the substitution of methyl (s)-2-(trifluoromethylsulfonyloxy)propionate for methyl bromoacetate for the synthesis of intermediate vi. (MS:M+H: 229.2).

Example 5

Synthesis of 2-(1-butyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide (210)

Step A 1-Butyl-4-methyl-1H-pyridin-2-one

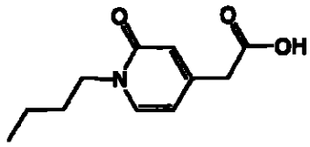


ix

A solution of 2-bromo-4-methylpyridine (7.25 g, 42.1 mmol) and 1-iodobutane (5.8 mL, 50.6 mmol) is heated at 100 °C for 16 h. The residue is triturated with diethyl ether to provide a dark yellow gum. Ethyl alcohol (100 mL) is added followed by the addition of 1 N NaOH (50 mL). The solution is allowed to stir for 4 h and NaOH (1.5 g) is added. After 2 h the solution is partitioned between ethyl acetate and H_2O and separated. The aqueous phase is extracted with ethyl acetate and the combined organics are washed with brine and dried over $MgSO_4$. The mixture is filtered and concentrated to give a dark oil which is purified by flash chromatography (1/1 : ethyl acetate/heptane)

to provide ix as a yellow oil (2.95 g, 34% 2 steps). (MS:M+H:166.0).

Step B (1-Butyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-4-yl)-acetic acid



x

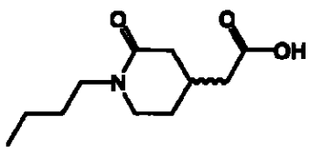
A solution of pyridinone ix (1.7 g, 10.3 mmol) in 20 mL anhydrous THF is added dropwise to a solution of LDA (2 M, 5.7 mL, 6.05 mmol) in 40 mL anhydrous THF at -78 °C. The solution is allowed to stir for 45 minutes followed by the addition of solid CO_2 (10 g). After 0.5 h the mixture is poured onto H_2O and acidified with 1 N HCl. The solution is concentrated under reduced pressure and extracted with ethyl acetate and CH_2Cl_2. The combined organics are dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to give a solid which is purified by flash chromatography (9/1 : CH_2Cl_2/MeOH) to provide x as a white solid (1.4 g, 66%). (MS: M + H: 210.0).

Compound 210 is prepared from x using procedures described above in Example 3. (MS:M+H:526.2).

Example 6

Synthesis of 2-(1-butyl-2-oxopiperidin-4-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide (211)

Step A (1-Butyl-2-oxo-piperidin-4-yl)-acetic acid



xi

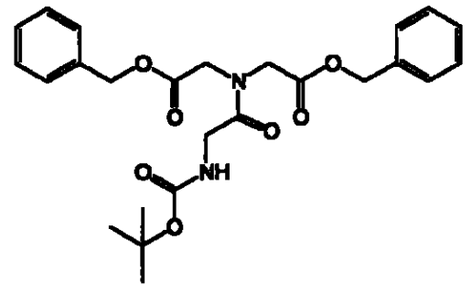
A mixture of pyridinone x (0.81 g, 3.9 mmol), palladium (II) hydroxide (0.84 g) and 15 mL of ethanol is hydrogenated at 33 psi for 4 days. The mixture is filtered to give xi as a colorless oil (0.83 g, 100%). (MS:M+H:214.1).

Compound 211 is prepared from xi using procedures described above in Example 3 (36% yield). (MS:M+H: 530.1).

Example 7

Synthesis of 2-(4-butyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl)-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl]acetamide (212)

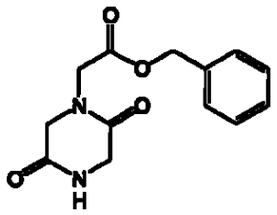
Step A [Benzyloxycarbonylmethyl-(2-tert-butoxycarbonylamino-acetyl)-amino]-acetic acid benzyl ester



xii

A solution of Boc-glycine (2 g, 11.4 mmol), DIPEA (4 mL, 22.8 mmol) and anhydrous DMF (20 mL) under N_2 is cooled with an ice bath. HATU (4.34 g, 11.4 mL) and HOAt (1.55 g, 11.4 mL) are added and after 0.5 h amine R is added. The ice bath is removed and the solution is allowed to stir for 16 h. The solution is partitioned between ethyl acetate and 1 N HCl and separated. The organic layer is washed with aqueous $NaHCO_3$, H_2O, brine and dried over $MgSO_4$. The mixture is filtered and concentrated to give xii as a light orange gum (5.05 g, 94%). (MS: M + H: 471.3).

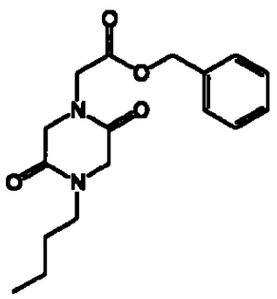
Step B (2,5-Dioxo-piperazin-1-yl)-acetic acid benzyl ester



xiii

Intermediate xii (4.8 g, 10.2 mmol) is added to a solution of anhydrous CH_2Cl_2 (10 mL) and TFA (10 mL) under N_2. After 2 h the solvents are removed under reduced pressure and the residue is partitioned between CH_2Cl_2 and aqueous $NaHCO_3$ and separated. The organic layer is dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to give a solid that is triturated with heptane to give xiii as a tan solid (2.0 g, 75%). (MS: M + H: 263.1).

Step C (4-Butyl-2,5-dioxo-piperazin-1-yl)-acetic acid benzyl ester

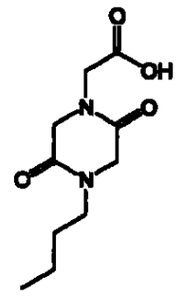


xiv

Dioxopiperazine xiii (1.0 g, 3.81 mmol) is added to a mixture of NaH (60%, 0.18 g, 4.57 mmol) in anhydrous DMF (20 mL) under N_2. The mixture turns homogenous and 1-iodobutane (0.48 mL, 4.19 mmol) is added. After 16 h the solution is partitioned between ethyl acetate and H_2O and separated. The aqueous layer is extracted with ethyl acetate and the combined organics are washed with H_2O, brine and dried over $MgSO_4$. The mixture is filtered and concentrated to give an oil which is purified by flash chromatography (CH_2Cl_2 followed by 98/2 :

CH_2Cl_2/MeOH) to give xiv as a white solid (0.6 g, 50%). (MS: M + H: 319.3).

Step D (4-Butyl-2,5-dioxo-piperazin-1-yl)-acetic acid



xv

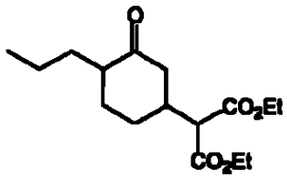
A mixture of dioxopiperazine xiv (0.4 g, 1.26 mmol), 10% Pd/C (0.025 g) and EtOH (10 mL) is hydrogenated at 20 psi for 8 h. The mixture is filtered and concentrated to provide xv as an off-white solid (0.28 g, 97%). (MS: M + H: 229.1).

Compound 212 is prepared from xv using procedures described above in Example 3. (MS:M+H:545.2).

Example 8

Synthesis of N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3-oxo-4-propylcyclohexyl)acetamide (213)

Step A 2-(3-Oxo-4-propyl-cyclohexyl)-malonic acid diethyl ester

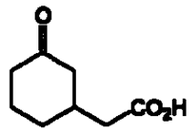


xvi

A solution of sodium metal (30 mg, 1.30 mmol) in absolute ethanol (4.0 mL) is stirred at -10° C for 0.5 h. Diethyl malonate (3.5 mL, 23 mmol) is added at -10 °C followed by

addition of a solution of 6-propyl-cyclohex-2-enone (3.0 g, 21.7 mmol) in absolute ethanol (3.0 mL). The reaction mixture is stirred an additional 12 h at room temperature. The reaction mixture is then acidified to pH 3.0 with 10% hydrogen chloride solution and then extracted several times with diethyl ether. The combined ether extracts are washed with water, and saturated sodium chloride, dried (sodium sulfate), filtered, and concentrated under reduced pressure to yield a yellow oil. Purification by flash column chromatography (silica, 83:17 hexanes/ethyl acetate) gives diester xvi (5.07g, 91%) as a light yellow oil: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.20 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 0.5H), 3.28 (s, 0.5H), 2.67-1.55 (m, 8H), 1.43-1.11 (m, 10H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 1.5H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 1.5H).

Step B (3-Oxo-cyclohexyl)-acetic acid



xvii

A solution of diester xvi (2.37 g, 7.94 mmol) in 1 N potassium hydroxide (16.27 mL, 16.27 mmol) is heated at reflux for 2 h. The reaction is cooled to room temperature, diluted with water and extracted with methylene chloride. The aqueous phase is acidified to pH 1-2 with 6 N hydrogen chloride solution and then heated at reflux for 2 h. The reaction is cooled to room temperature and extracted several times with methylene chloride. The combined organic phase is washed with water, saturated sodium chloride, dried (sodium sulfate), filtered, and concentrated under reduced pressure to yield a light yellow oil. Purification by flash column chromatography (silica, 2:1 hexanes/ethyl acetate with 1% glacial acetic acid) gives carboxylic acid xvii (1.42 g, 91%) as a white solid: ^{1}H NMR (300

MHz, $CDCl_3$) δ 2.71-1.12 (m, 14H), 1.11-0.82 (m, 3H); ESI MS *m/z* 197 $[M - H]^-$.

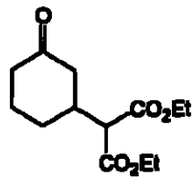
Step C 213

To a stirred solution of acid xvii (244 mg, 1.23 mmol) and *N,N*-diisopropyl ethylamine (214 µL, 1.23 mmol) in methylene chloride (7.0 mL) is added HBTU (513 mg, 1.35 mmol) and the reaction mixture stirred for 0.5 h. To the above solution is added a solution of 3-amino-4-(3,5-difluoro-phenyl)-1-(3-ethyl-benzylamino)-butan-2-ol (500 mg, 1.35 mmol) (prepared according to the procedure found in U.S. Patent Application 09/895,871, filed June 29, 2001) and *N,N*-diisopropylethylamine (428 µL, 2.46 mmol) in methylene chloride (7.0 mL) and the reaction mixture is stirred under nitrogen for 18 h. The reaction mixture is then diluted with additional methylene chloride and washed with saturated sodium bicarbonate, 0.5 N hydrogen chloride solution, saturated sodium chloride, dried (sodium sulfate), filtered, and concentrated under reduced pressure to yield an oily residue. Purification by flash column chromatography (silica, 7:93 methanol/methylene chloride) gives 213 (360 mg, 33%) as a white solid: mp 52-54 °C; IR (ATR) 2960, 2932, 1698, 1627, 1596, 1533 cm^{-1}; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.33-7.30 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.85-6.82 (m, 2H), 6.79-6.63 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 3H), 3.74-3.69 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.87-2.83 (m, 1H), 2.69-2.64 (m, 2H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.24-2.20 (m, 1H), 2.12-1.95 (m, 5H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 8H), 1.16-1.08 (m, 2H), 0.92-0.88 (m, 3H); ESI MS *m/z* 515 $[C_{30}H_{40}F_2N_2O_2 + H]^+$.

Example 9

Synthesis of N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl]-2-(3-oxocyclohexyl)acetamide (214)

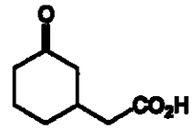
Step A *2-(3-Oxo-cyclohexyl)-malonic acid diethyl ester*



xviii

Diester xviii is prepared in 88% yield from cyclohex-2-enone by the method described for the synthesis of diester xvi above: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.44-4.12 (m, 4H), 2.88-1.22 (m, 16H).

Step B *(3-Oxo-cyclohexyl)-acetic acid*



xix

Acid xix is prepared in 70% yield from diester xviii by the method described for the synthesis of xvii above: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.58-1.92 (m, 7H), 1.80-1.61 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 1H); ESI MS *m/z* 155 $[M - H]^-$.

Step C 214

214 is prepared in 23% yield from acid xix by the method described for the synthesis of 213 (Step C) above: white solid; mp 139.5-149.8 °C; IR (ATR) 3313, 3258, 2940, 1702, 1627, 1595, 1541 cm^{-1}; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78-7.74 (m, 1H), 7.22-6.89 (m, 7H), 4.95 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.46 (s, 1H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 4H), 2.20-2.12 (m, 3H), 1.93-1.82 (m, 5H), 1.54-1.36 (m, 2H), 1.18-1.08 (m, 4H); ESI MS *m/z* 473 $[C_{27}H_{34}F_2N_2O_3 + H]^+$; Anal. Calcd for $C_{27}H_{34}F_2N_2O_3$: C, 68.62; H, 7.28; N, 5.93. Found: C, 68.40; H, 7.06; N, 5.85.

Example 10

Synthesis of [3-Amino-4-(3,5-difluoro-phenyl)-2-hydroxy-butyl]-(4-ethyl-benzyl)-carbamic acid benzyl ester

To a solution of [1-(3,5-difluoro-benzyl)-3-(3-ethyl-benzylamino)-2-hydroxy-propyl]-carbamic acid tert-butyl ester (16.1 g, 37 mmol) and triethylamine (6.2 mL, 44 mmol) in 80 mL of anhydrous THF under N_2 at 0 °C is added benzylchloroformate (5.8 mL, 41 mmol). The solution is warmed to ambient temperature and stirred for 16 h. The solution is quenched with brine and concentrated to remove most of the THF. The residue is diluted with ethyl acetate and separated. The organic phase is washed with 1 M KH_2PO_4, saturated $NaHCO_3$ and dried over Na_2SO_4. The mixture is filtered and concentrated to a white solid which is purified on a BIOTAGE 40M column eluting with 400 mL of heptane followed by 4/1 : heptane/EtOAc to obtain [3-tert-butoxycarbonylamino-4-(3,5-difluoro-phenyl)-2-hydroxy-butyl]-(3-ethyl-benzyl)-carbamic acid benzyl ester as a white solid (15 g, 26 mmol, 71%), (MS:M+H: 569.4). This compound (6.0 g, 11 mmol) is dissolved in 10 mL of anhydrous CH_2Cl_2 at 0 °C and 10 mL of TFA is added. The solution is warmed to ambient temperature and stirred for 3 h. The solution is concentrated, diluted with EtOAc and washed with 1M NaOH. The combined organics are dried (Na_2SO_4) and the mixture is filtered and concentrated to give desired compound as a white solid (5.0 g, 11 mmol, quant. yield), (MS:M+H: 469.5).

Example 11

The following compounds are prepared essentially according to the procedure outlined in CHARTS 3A-E and set forth in Examples 1-10.

(a) N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[4-(ethoxymethyl)piperidin-1-yl]hexanamide (compound 215);

(b) (2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[4-(ethoxymethyl)piperidin-1-yl]hexanamide (compound 216);

(c) N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[4-(ethoxymethyl)piperidin-1-yl]pentanamide (compound 217);

(d) (2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[4-(ethoxymethyl)piperidin-1-yl]pentanamide (compound 218);

(e) N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[4-(ethoxymethyl)piperidin-1-yl]-4-(methylthio)butanamide (compound 219);

(f) (2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[4-(ethoxymethyl)piperidin-1-yl]-4-(methylthio)butanamide (compound 220);

(g) 2-(4-butyl-2-oxopiperazin-1-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide (compound 221);

(h) 2-(4-butyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}hexanamide (compound 222);

(i) (2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[4-(2-methoxyethyl)piperidin-1-yl]-4-(methylthio)butanamide (compound 223);

(j) (2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[4-(2-methoxyethyl)piperidin-1-yl]hexanamide (compound 224);

(k) (2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[4-(2-methoxyethyl)piperidin-1-yl]pentanamide (compound 225);

(l) (2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(methylthio)-2-(4-propoxypiperidin-1-yl)butanamide (compound 226);

(m) (2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(4-propoxypiperidin-1-yl)hexanamide (compound 227);

(n) (2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(4-propoxypiperidin-1-yl)pentanamide (compound 228);

(o) 2-(4-butyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-{[1-(3-ethylphenyl)cyclopropyl]amino}-2-hydroxypropyl)hexanamide (compound 229);

(p) (2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-{[1-(3-ethylphenyl)cyclopropyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-[4-(ethoxymethyl)piperidin-1-yl]-4-(methylthio)butanamide (compound 230);

(q) (2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-{[1-(3-ethylphenyl)cyclopropyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-[4-(ethoxymethyl)piperidin-1-yl]hexanamide (compound 231);

(r) (2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-{[1-(3-ethylphenyl)cyclopropyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-[4-(ethoxymethyl)piperidin-1-yl]pentanamide (compound 232); and

(s) N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2,3-dioxo-4-pentylpiperazin-1-yl)acetamide (compound 233).

BIOLOGICAL EXAMPLES

Example A

Enzyme Inhibition Assay

The compounds of the invention are analyzed for inhibitory activity by use of the MBP-C125 assay. This assay determines the relative inhibition of beta-secretase cleavage of a model APP substrate, MBP-C125SW, by the compounds assayed as compared with an untreated control. A detailed description of the assay

parameters can be found, for example, in U.S. Patent No. 5,942,400. Briefly, the substrate is a fusion peptide formed of maltose binding protein (MBP) and the carboxy terminal 125 amino acids of APP-SW, the Swedish mutation. The beta-secretase enzyme is derived from human brain tissue as described in Sinha et.al, 1999, *Nature* 40:537-540) or recombinantly produced as the full-length enzyme (amino acids 1-501), and can be prepared, for example, from 293 cells expressing the recombinant cDNA, as described in WO00/47618.

Inhibition of the enzyme is analyzed, for example, by immunoassay of the enzyme's cleavage products. One exemplary ELISA uses an anti-MBP capture antibody that is deposited on precoated and blocked 96-well high binding plates, followed by incubation with diluted enzyme reaction supernatant, incubation with a specific reporter antibody, for example, biotinylated anti-SW192 reporter antibody, and further incubation with streptavidin/alkaline phosphatase. In the assay, cleavage of the intact MBP-C125SW fusion protein results in the generation of a truncated amino-terminal fragment, exposing a new SW-192 antibody-positive epitope at the carboxy terminus. Detection is effected by a fluorescent substrate signal on cleavage by the phosphatase. ELISA only detects cleavage following Leu 596 at the substrate's APP-SW 751 mutation site.

Specific Assay Procedure:

Compounds are diluted in a 1:1 dilution series to a six-point concentration curve (two wells per concentration) in one 96-plate row per compound tested. Each of the test compounds is prepared in DMSO to make up a 10 millimolar stock solution. The stock solution is serially diluted in DMSO to obtain a final compound concentration of 200 micromolar at the high point of a 6-point dilution curve. Ten (10) microliters of each dilution is added to each of two wells on row C of a corresponding V-bottom plate to which 190 microliters of 52 millimolar NaOAc, 7.9% DMSO, pH 4.5 are pre-added. The NaOAc diluted compound

plate is spun down to pellet precipitant and 20 microliters/well is transferred to a corresponding flat-bottom plate to which 30 microliters of ice-cold enzyme-substrate mixture (2.5 microliters MBP-C125SW substrate, 0.03 microliters enzyme and 24.5 microliters ice cold 0.09% TX100 per 30 microliters) is added. The final reaction mixture of 200 micromolar compound at the highest curve point is in 5% DMSO, 20 millimolar NaAc, 0.06% TX100, at pH 4.5.

Warming the plates to 37 degrees C starts the enzyme reaction. After 90 minutes at 37 degrees C, 200 microliters/well cold specimen diluent is added to stop the reaction and 20 microliters/well is transferred to a corresponding anti-MBP antibody coated ELISA plate for capture, containing 80 microliters/well specimen diluent. This reaction is incubated overnight at 4 degrees C and the ELISA is developed the next day after a 2 hours incubation with anti-192SW antibody, followed by Streptavidin-AP conjugate and fluorescent substrate. The signal is read on a fluorescent plate reader.

Relative compound inhibition potency is determined by calculating the concentration of compound that showed a fifty percent reduction in detected signal (IC_{50}) compared to the enzyme reaction signal in the control wells with no added compound. In this assay, the compounds of the invention exhibited an IC_{50} of less than 50 micromolar.

Example B

Cell Free Inhibition Assay Utilizing a Synthetic APP Substrate

A synthetic APP substrate that can be cleaved by beta-secretase and having N-terminal biotin and made fluorescent by the covalent attachment of oregon green at the Cys residue is used to assay beta-secretase activity in the presence or absence of the inhibitory compounds of the invention. Useful substrates include the following:

Biotin-SEVNL-DAEFR[oregon green]KK [SEQ ID NO: 1]

Biotin-SEVKM-DAEFR[oregon green]KK [SEQ ID NO: 2]

Biotin-GLNIKTEEISEISY-EVEFRC[oregon green]KK [SEQ ID NO: 3]

Biotin-ADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL-DAEF[oregon green]KK [SEQ ID NO:4]

Biotin-FVNQHLCoxGSHLVEALY-LVCoxGERGFFYTPKA[oregon green]KK [SEQ ID NO: 5]

The enzyme (0.1 nanomolar) and test compounds (0.001 - 100 micromolar) are incubated in pre-blocked, low affinity, black plates (384 well) at 37 degrees C for 30 minutes. The reaction is initiated by addition of 150 millimolar substrate to a final volume of 30 microliter per well. The final assay conditions are: 0.001 - 100 micromolar compound inhibitor; 0.1 molar sodium acetate (pH 4.5); 150 nanomolar substrate; 0.1 nanomolar soluble beta-secretase; 0.001% Tween 20, and 2% DMSO. The assay mixture is incubated for 3 hours at 37 degrees C, and the reaction is terminated by the addition of a saturating concentration of immunopure streptavidin. After incubation with streptavidin at room temperature for 15 minutes, fluorescence polarization is measured, for example, using a LJL Acqurest (Ex485 nm/ Em530 nm). The activity of the beta-secretase enzyme is detected by changes in the fluorescence polarization that occur when the substrate is cleaved by the enzyme. Incubation in the presence or absence of compound inhibitor demonstrates specific inhibition of beta-secretase enzymatic cleavage of its synthetic APP substrate. In this assay, compounds of the invention exhibited an IC50 of less than 50 micromolar.

Example C

Beta-secretase inhibition: P26-P4'SW assay

Synthetic substrates containing the beta-secretase cleavage site of APP are used to assay beta-secretase activity, using the methods described, for example, in published PCT application WO00/47618. The P26-P4'SW substrate is a peptide of the sequence: (biotin)CGGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNLDAEF [SEQ ID NO: 6]

The P26-P1 standard has the sequence:
(biotin)CGGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL [SEQ ID NO: 7]

Briefly, the biotin-coupled synthetic substrates are incubated at a concentration of from about 0 to about 200 micromolar in this assay. When testing inhibitory compounds, a substrate concentration of about 1.0 micromolar is preferred. Test compounds diluted in DMSO are added to the reaction mixture, with a final DMSO concentration of 5%. Controls also contain a final DMSO concentration of 5%. The concentration of beta secretase enzyme in the reaction is varied, to give product concentrations with the linear range of the ELISA assay, about 125 to 2000 picomolar, after dilution.

The reaction mixture also includes 20 millimolar sodium acetate, pH 4.5, 0.06% Triton X100, and is incubated at 37 degrees C for about 1 to 3 hours. Samples are then diluted in assay buffer (for example, 145.4 nanomolar sodium chloride, 9.51 millimolar sodium phosphate, 7.7 millimolar sodium azide, 0.05% Triton X405, 6g/liter bovine serum albumin, pH 7.4) to quench the reaction, then diluted further for immunoassay of the cleavage products.

Cleavage products can be assayed by ELISA. Diluted samples and standards are incubated in assay plates coated with capture antibody, for example, SW192, for about 24 hours at 4 degrees C. After washing in TTBS buffer (150 millimolar sodium chloride, 25 millimolar Tris, 0.05% Tween 20, pH 7.5), the samples are incubated with strepavidin-AP according to the manufacturer's instructions. After a one hour incubation at room temperature, the samples are washed in TTBS and incubated with fluorescent substrate solution A (31.2 g/liter 2-amino-2-methyl-1-propanol, 30 mg/liter, pH 9.5). Reaction with streptavidin-alkaline phosphate permits detection by fluorescence. Compounds that are effective inhibitors of beta-secretase activity demonstrate reduced cleavage of the substrate as compared to a control.

Example D

Assays using Synthetic Oligopeptide-Substrates

Synthetic oligopeptides are prepared that incorporate the known cleavage site of beta-secretase, and optionally detectable tags, such as fluorescent or chouromogenic moieties. Examples of such peptides, as well as their production and detection methods are described in U.S. Patent No: 5,942,400, herein incorporated by reference. Cleavage products can be detected using high performance liquid chromatography, or fluorescent or chromogenic detection methods appropriate to the peptide to be detected, according to methods well known in the art.

By way of example, one such peptide has the sequence SEVNL-DAEF [SEQ ID NO: 8], and the cleavage site is between residues 5 and 6. Another preferred substrate has the sequence ADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL-DAEF [SEQ ID NO: 9], and the cleavage site is between residues 26 and 27.

These synthetic APP substrates are incubated in the presence of beta-secretase under conditions sufficient to result in beta-secretase mediated cleavage of the substrate. Comparison of the cleavage results in the presence of the compound inhibitor to control results provides a measure of the compound's inhibitory activity.

Example E

Inhibition of beta-secretase activity - cellular assay

An exemplary assay for the analysis of inhibition of beta-secretase activity utilizes the human embryonic kidney cell line HEKp293 (ATCC Accession No. CRL-1573) transfected with APP751 containing the naturally occurring double mutation Lys651Met52 to Asn651Leu652 (numbered for APP751), commonly called the Swedish mutation and shown to overproduce A beta (Citron et.al., 1992, *Nature* 360:672-674), as described in USPN 5,604,102.

The cells are incubated in the presence/absence of the inhibitory compound (diluted in DMSO) at the desired concentration, generally up to 10 micrograms/ml. At the end of

the treatment period, conditioned media is analyzed for beta-secretase activity, for example, by analysis of cleavage fragments. A beta can be analyzed by immunoassay, using specific detection antibodies. The enzymatic activity is measured in the presence and absence of the compound inhibitors to demonstrate specific inhibition of beta-secretase mediated cleavage of APP substrate.

Example F

Inhibition of Beta-Secretase in Animal Models of AD

Various animal models can be used to screen for inhibition of beta-secretase activity. Examples of animal models useful in the invention include, but are not limited to, mouse, guinea pig, dog, and the like. The animals used can be wild type, transgenic, or knockout models. In addition, mammalian models can express mutations in APP, such as APP695-SW and the like described herein. Examples of transgenic non-human mammalian models are described in U.S. Patent Nos. 5,604,102, 5,912,410 and 5,811,633.

PDAPP mice, prepared as described in Games et.al., 1995, *Nature* 373:523-527 are useful to analyze *in vivo* suppression of A beta release in the presence of putative inhibitory compounds. As described in USPN 6,191,166, 4 month old PDAPP mice are administered compound formulated in vehicle, such as corn oil. The mice are dosed with compound (1-30 mg/ml; preferably 1-10 mg/ml). After time, e.g., 3-10 hours, the animals are sacrificed, and brains removed for analysis.

Transgenic animals are administered an amount of the compound inhibitor formulated in a carrier suitable for the chosen mode of administration. Control animals are untreated, treated with vehicle, or treated with an inactive compound. Administration can be acute, i.e., single dose or multiple doses in one day, or can be chronic, i.e., dosing is repeated daily for a period of days. Beginning at time 0, brain tissue or cerebral fluid is obtained from selected animals and analyzed

for the presence of APP cleavage peptides, including A beta, for example, by immunoassay using specific antibodies for A beta detection. At the end of the test period, animals are sacrificed and brain tissue or cerebral fluid is analyzed for the presence of A beta and/or beta-amyloid plaques. The tissue is also analyzed for necrosis.

Animals administered the compound inhibitors of the invention are expected to demonstrate reduced A beta in brain tissues or cerebral fluids and reduced beta amyloid plaques in brain tissue, as compared with non-treated controls.

Example G

Inhibition of A beta production in human patients

Patients suffering from Alzheimer's Disease (AD) demonstrate an increased amount of A beta in the brain. AD patients are administered an amount of the compound inhibitor formulated in a carrier suitable for the chosen mode of administration. Administration is repeated daily for the duration of the test period. Beginning on day 0, cognitive and memory tests are performed, for example, once per month.

Patients administered the compound inhibitors are expected to demonstrate slowing or stabilization of disease progression as analyzed by changes in one or more of the following disease parameters: A beta present in CSF or plasma; brain or hippocampal volume; A beta deposits in the brain; amyloid plaque in the brain; and scores for cognitive and memory function, as compared with control, non-treated patients.

Example H

Prevention of A beta production in patients at risk for AD

Patients predisposed or at risk for developing AD are identified either by recognition of a familial inheritance pattern, for example, presence of the Swedish Mutation, and/or by monitoring diagnostic parameters. Patients identified as predisposed or at risk for developing AD are administered an

amount of the compound inhibitor formulated in a carrier suitable for the chosen mode of administration. Administration is repeated daily for the duration of the test period. Beginning on day 0, cognitive and memory tests are performed, for example, once per month.

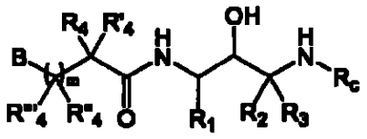
Patients administered the compound inhibitors are expected to demonstrate slowing or stabilization of disease progression as analyzed by changes in one or more of the following disease parameters: A beta present in CSF or plasma; brain or hippocampal volume; amyloid plaque in the brain; and scores for cognitive and memory function, as compared with control, non-treated patients.

The invention and the manner and process of making and using it, are now described in such full, clear, concise and exact terms as to enable any person skilled in the art to which it pertains, to make and use the same. It is to be understood that the foregoing describes preferred embodiments of the present invention and that modifications may be made therein without departing from the spirit or scope of the present invention as set forth in the claims. To particularly point out and distinctly claim the subject matter regarded as invention, the following claims conclude this specification.

160
162

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the formula:



and pharmaceutically acceptable salts thereof wherein

m is 0-5;

B is aryl or heteroaryl optionally substituted with one, two, three or four groups independently selected from R_6, R'_6, R''_6 and R'''_6, or

B is cycloalkyl or heterocycloalkyl optionally substituted with one, two, three, four, five, six, seven or eight groups independently selected from R_{6a}, R_{6b}, R'_{6a}, R'_{6b}, R''_{6a}, R''_{6b}, R'''_{6a} and R'''_{6b};

R_4 and R'_4 independently are H, -NRR', -SR, -CN, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-CO_2R$, $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), -N(R)(SO_2R'), $-SO_2R$, -C(=O)R, $-NO_2$, halogen, $-(CH_2)_{0-4}$-aryl, $-(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl, or

C_1-C_8 alkyl, C_2-C_7 alkenyl or C_2-C_7 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups selected from -NRR', -SR, -CN, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-CO_2R$, $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), -N(R)(SO_2R'), $-SO_2R$, -C(=O)R, $-NO_2$, halogen, $-(CH_2)_{0-4}$-aryl, and $-(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl, or

R_4 and R'_4 together are oxo;

R''_4 and R'''_4 independently are H, -OR, -NRR', -SR, -CN, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-CO_2R$, $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), -N(R)(SO_2R'), $-SO_2R$, -C(=O)R, $-NO_2$, halogen, $-(CH_2)_{0-4}$-aryl, $-(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl, or

C_1-C_8 alkyl, C_2-C_7 alkenyl or C_2-C_7 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups selected from -OR, -NRR', -SR, -CN, $-OCF_3$, $-CF_3$, -

CONRR', $-CO_2R$, $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), $-N(R)(SO_2R')$, $-SO_2R$, -C(=O)R, $-NO_2$, halogen, $-(CH_2)_{0-4}$-aryl, and $-(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl, or

R''_4 and R'''_4 together are oxo;

R and R' independently are -H, $-(C_1-C_{10})$ alkyl, $-(CH_2)_{0-4}-R_{aryl}$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{heteroaryl}$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{heterocyclyl}$, or

C_2-C_7 alkenyl or C_2-C_7 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, mono- or dialkylamino, and C_1-C_6 alkyl, or

$-(CH_2)_{0-4}-$ C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, mono- or dialkylamino, and C_1-C_6 alkyl;

R_1 is $-(CH_2)_{1-2}-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6$ alkyl), or

C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, =O, -SH, -C≡N, $-CF_3$, $-C_1-C_3$ alkoxy, amino, mono- or dialkylamino, $-N(R)C(O)R'-$, -OC(=O)-amino and -OC(=O)-mono- or dialkylamino, or

C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, or

aryl, heteroaryl, heterocyclyl, $-C_1-C_6$ alkyl-aryl, $-C_1-C_6$ alkyl-heteroaryl, or $-C_1-C_6$ alkyl-heterocyclyl, where the ring portions of each are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups independently selected from

halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-NR_{10s}R'_{10s}$, $-CO_2R$, -N(R)COR', or $-N(R)SO_2R'$, -C(=O)-(C_1-C_4) alkyl, $-SO_2$-amino, $-SO_2$-mono or dialkylamino, -C(=O)-amino, -C(=O)-mono or dialkylamino, $-SO_2$-(C_1-C_4) alkyl, or

C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with 1, 2, or 3 groups which are independently selected from halogen, or

C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, $-C_1$-C_6 alkyl and mono- or dialkylamino, or

C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, $-C_1$-C_3 alkoxy, amino, mono- or dialkylamino and $-C_1$-C_3 alkyl, or

C_2-C_{10} alkenyl or C_2-C_{10} alkynyl each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, C_1-C_6 alkyl and mono- or dialkylamino; and the heterocyclyl group is optionally further substituted with oxo;

R_6, R'_6, R''_6, R'''_6, R_{6a}, R_{6b}, R'_{6a}, R'_{6b}, R''_{6a}, R''_{6b}, R'''_{6a} and R'''_{6b} independently are -OR, $-NO_2$, halogen, $-CO_2R$, -C≡N, -NRR', -SR, $-SO_2R$, -C(=O)R, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)(COR'), $-N(R)(SO_2R')$, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}$-O-$(CH_2)_{0-4}$-CONRR', $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_1-C_{12} alkyl), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkenyl), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkynyl), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_3-C_7 cycloalkyl), $-(CH_2)_{0-4}$-R_{aryl}, $-(CH_2)_{0-4}$-$R_{heteroaryl}$, $-(CH_2)_{0-4}$-$R_{heterocyclyl}$, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_{aryl}, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-

$R_{heteroaryl}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{heterocyclyl}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{10}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{11}$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8$ alkyl), $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12}$ alkyl), $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7$ cycloalkyl), $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ or $R_{11})-CO-O-R_{11}$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ or $R_{11})-CO-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ or $R_{11})-CS-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ or $R_{11})-CO-R_7$, $-(CH_2)_{0-4}-NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{10}$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6$ alkyl), $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(O-R_{aryl})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{11})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{11})-COOH$, $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{11})$, C_3-C_7 cycloalkyl, $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ or $R_{11})-SO_2-R_7$, or $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ cycloalkyl, or

C_1-C_8 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_6 alkyl, -F, -Cl, -Br, -I, -OR, $-NO_2$, -F, -Cl, -Br, -I, $-CO_2R$, -C≡N, -NRR', -SR, $-SO_2R$, $-C(=O)R$, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-SO_2NRR'$, $-O-P(=O)(OR)(OR')$, $-N(R)(COR')$, $-N(R)(SO_2R')$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}$ alkyl), $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$ alkenyl), $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$ alkynyl), $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7$ cycloalkyl), $-(CH_2)_{0-4}-R_{aryl}$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{heteroaryl}$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{heterocyclyl}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{aryl}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{heteroaryl}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{heterocyclyl}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{10}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{11}$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8$ alkyl), $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12}$ alkyl), $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7$ cycloalkyl), $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ or $R_{11})-CO-O-R_{11}$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ or $R_{11})-CO-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ or $R_{11})-CS-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ or $R_{11})-CO-R_7$, $-(CH_2)_{0-4}-NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{10}$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6$ alkyl), $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(O-R_{aryl})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{11})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{11})-COOH$, $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{11})$, C_3-C_7 cycloalkyl, $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ or $R_{11})-SO_2-R_7$, or $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ cycloalkyl, or

C_2-C_7 alkenyl or C_2-C_7 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen or -OH, or

C_2-C_7 alkenyl or C_2-C_7 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen, C_1-C_3 alkyl, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, or

-$(CH_2)_{0-4}$-O-(C_1-C_6 alkyl), where the alkyl portion is optionally substituted with one, two, three, four, or five of halogen, or

any two of R_{6a}, R_{6b}, R'_{6a}, R'_{6b}, R''_{6a}, R''_{6b}, R'''_{6a} and R'''_{6b} together are oxo;

R_7 and R'_7 are the same or different and represent -H, -C_3-C_7 cycloalkyl, -(C_1-C_3 alkyl)-(C_3-C_7 cycloalkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl), -C_2-C_6 alkenyl, -C_2-C_6 alkynyl, -C_1-C_6 alkyl chain with one double bond and one triple bond, or

-C_1-C_6 alkyl optionally substituted with -OH or -NH_2; or;

-C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen; or

heterocyclyl optionally substituted with halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, -SO_2-NH_2, -SO_2-NH-C_1-C_6 alkyl, -SO_2-N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -SO_2-(C_1-C_6 alkyl), -CO-NH_2, -CO-NH-C_1-C_6 alkyl, oxo and -CO-N(C_1-C_6 alkyl)$_2$; or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two or three of halogen;

aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted with halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N,

$-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-C_1-C_6$ alkyl, $-SO_2-N(C_1-C_6$ alkyl$)_2$, $-SO_2-(C_1-C_4$ alkyl), $-CO-NH_2$, $-CO-NH-C_1-C_6$ alkyl, and $-CO-N(C_1-C_6$ alkyl$)_2$; or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two or three of halogen;

R_{10} is heterocyclyl optionally substituted with one, two, three or four groups independently selected from C_1-C_6 alkyl;

R_{11} is C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_7 cycloalkyl, $-(CH_2)_{0-2}-R_{aryl}$, or $-(CH_2)_{0-2}-R_{heteroaryl}$;

R_{aryl} is aryl optionally substituted with halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-C_1-C_6$ alkyl, $-SO_2-N(C_1-C_6$ alkyl$)_2$, $-SO_2-(C_1-C_4$ alkyl), $-CO-NH_2$, $-CO-NH-C_1-C_6$ alkyl, or $-CO-N(C_1-C_6$ alkyl$)_2$; or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two or three of halogen;

$R_{heteroaryl}$ is heteroaryl, each of which is optionally substituted with halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, -SO_2-NH_2, -SO_2-NH-C_1-C_6 alkyl, -SO_2-N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -SO_2-(C_1-C_4 alkyl), -CO-NH_2, -CO-NH-C_1-C_6 alkyl, or -CO-N(C_1-C_6 alkyl)$_2$; or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two or three of halogen;

$R_{heterocyclyl}$ is heterocyclyl optionally substituted with halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, -SO_2-NH_2, -SO_2-NH-C_1-C_6 alkyl, -SO_2-N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -SO_2-(C_1-C_4 alkyl), -CO-NH_2, -CO-NH-C_1-C_6 alkyl, =O or -CO-N(C_1-C_6 alkyl)$_2$; or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two or three of halogen;

R_2 is

-H; or-$(CH_2)_{0-4}$-R_{aryl} and -$(CH_2)_{0-4}$-$R_{heteroaryl}$; or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl or $-(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino;

R_3 is -H, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, $-(CH_2)_{0-4}$-R_{aryl}, or $-(CH_2)_{0-4}$-$R_{heteroaryl}$; or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

$-(CH_2)_{0-4}$- C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

R_2 and R_3 taken together with the carbon atom to which they are attached form a carbocycle of three, four, five, six, or seven carbon atoms, where one atom is optionally a heteroatom selected from the group consisting of -O-, -S-, $-SO_2$-, and $-NR_8$-;

R_C is hydrogen, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocyclyl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heteroaryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heterocyclyl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-aryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-aryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heterocyclyl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heteroaryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocyclyl-heteroaryl,. $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocyclyl-heterocyclyl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocyclyl-aryl, $-[C(R_{255})(R_{260})]_{1-3}$-CO-N-$(R_{255})_2$, $-CH(aryl)_2$, $-CH(heteroaryl)_2$,

170

-CH(heterocyclyl)$_2$, -CH(aryl)(heteroaryl), -$(CH_2)_{0-1}$-CH($(CH_2)_{0-6}$-OH)-$(CH_2)_{0-1}$-aryl, -$(CH_2)_{0-1}$-CH($(CH_2)_{0-6}$-OH-$(CH_2)_{0-1}$-heteroaryl, -CH(-aryl or -heteroaryl)-CO-O(C_1-C_4 alkyl), -CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-phenyl-NO_2, (C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl)-OH; -CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)$_2$, -$(CH_2)_{0-6}$-C(=NR_{235})($NR_{235}R_{240}$), or

C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, -OC=O$NR_{235}R_{240}$, -S(=O)$_{0-2}$(C_1-C_6 alkyl), -SH, -NR_{235}C=O$NR_{235}R_{240}$, -C=O$NR_{235}R_{240}$, and -S(=O)$_2NR_{235}R_{240}$, or -$(CH_2)_{0-3}$-(C_3-C_8) cycloalkyl wherein the cycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, -CO_2H, and -CO_2-(C_1-C_4 alkyl), or

cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl ring fused to aryl, heteroaryl, or heterocyclyl wherein one, two or three carbons of the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl is optionally replaced with a heteroatom independently selected from NH, NR_{215}, O, or S(=O)$_{0-2}$, and wherein the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl group can be optionally substituted with one or two groups that are independently R_{205}, =O, -CO-$NR_{235}R_{240}$, or -SO_2-(C_1-C_4 alkyl), or

C_2-C_{10} alkenyl or C_2-C_{10} alkynyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups, wherein

171

each aryl and heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{200}, and wherein each heterocyclyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210};

R_{200} at each occurrence is independently selected from -OH, $-NO_2$, halogen, $-CO_2H$, C≡N, $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}$ alkyl), $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$ alkenyl), $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$ alkynyl), $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7$ cycloalkyl), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$aryl, $-(CH_2)_{0-4}-CO-$heteroaryl, $-(CH_2)_{0-4}-CO-$heterocyclyl, $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{215}$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_6$ alkyl), $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12}$ alkyl), $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7$ cycloalkyl), $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ or $R_{215})-CO-O-R_{218}$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ or $R_{215})-CO-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ or $R_{215})-CO-R_{220}$, $-(CH_2)_{0-4}-NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6$ alkyl), $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{240})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})-COOH$, $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{215})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6$ alkyl optionally substituted with 1, 2, 3, or 5 -F), C_3-C_7 cycloalkyl, $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ or $R_{215})-SO_2-R_{220}$, $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ cycloalkyl, or

C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups, or

C_2-C_{10} alkenyl or C_2-C_{10} alkynyl, each of which is optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups, wherein

the aryl and heteroaryl groups at each occurrence are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or

C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210}, and wherein

the heterocyclyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{210};

R_{205} at each occurrence is independently selected from C_1-C_6 alkyl, halogen, -OH, -O-phenyl, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_6 alkoxy, NH_2, $NH(C_1$-C_6 alkyl) or N-(C_1-C_6 alkyl)(C_1-C_6 alkyl);

R_{210} at each occurrence is independently selected from halogen, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, $-NR_{220}R_{225}$, OH, C≡N, -CO-(C_1-C_4 alkyl), $-SO_2-NR_{235}R_{240}$, $-CO-NR_{235}R_{240}$, $-SO_2-(C_1$-C_4 alkyl), =O, or C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl or C_3-C_7 cycloalkyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups;

R_{215} at each occurrence is independently selected from C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_{0-2}-$(aryl), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_7 cycloalkyl, and $-(CH_2)_{0-2}-$(heteroaryl), $-(CH_2)_{0-2}-$(heterocyclyl), wherein

the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210}, and wherein

the heterocyclyl and heteroaryl groups at each occurrence are optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{220} and R_{225} at each occurrence are independently selected from -H, -C_3-C_7 cycloalkyl, -(C_1-C_2 alkyl)-(C_3-C_7 cycloalkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl), -C_2-C_6 alkenyl, -C_2-C_6 alkynyl, -C_1-C_6 alkyl chain with one double bond and one triple bond, -aryl, -heteroaryl, and -heterocyclyl, or

$-C_1-C_{10}$ alkyl optionally substituted with -OH, $-NH_2$ or halogen, wherein

the aryl, heterocyclyl and heteroaryl groups at each occurrence are optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{270} groups

R_{235} and R_{240} at each occurrence are independently H, or C_1-C_6 alkyl;

R_{245} and R_{250} at each occurrence are independently selected from -H, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkylaryl, C_1-C_4 alkylheteroaryl, C_1-C_4 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ cycloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, and phenyl; or

R_{245} and R_{250} are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of 3, 4, 5, 6, or 7 carbon atoms, where one carbon atom is optionally replaced by a heteroatom selected from -O-, -S-, $-SO_2-$, and $-NR_{220}-$;

R_{255} and R_{260} at each occurrence are independently selected from -H, $-(CH_2)_{1-2}-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6$ alkyl), $-(C_1-C_4$ alkyl)-aryl, $-(C_1-C_4$ alkyl)-heteroaryl, $-(C_1-C_4$ alkyl)-heterocyclyl, -aryl, -heteroaryl, -heterocyclyl, $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}$-aryl, $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl, $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}$-heterocyclyl, or

C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl or $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ cycloalkyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups, wherein

each aryl or phenyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or

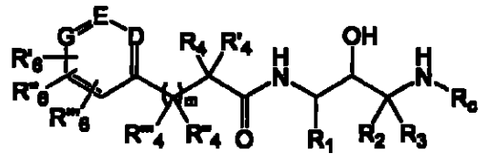
C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210}, and wherein

each heterocyclyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210};

R_{265} at each occurrence is independently -O-, -S- or -N(C_1-C_6 alkyl)-;

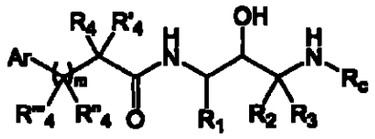
R_{270} at each occurrence is independently R_{205}, halogen C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, $NR_{235}R_{240}$, -OH, -C≡N, -CO-(C_1-C_4 alkyl), $-SO_2NR_{235}R_{240}$, $-CO-NR_{235}R_{240}$, $-SO_2$-(C_1-C_4 alkyl), =O, or C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl or $-(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups.

2. A compound according to claim 1 having the formula



wherein D, E and G independently represent N, N^+-O^- or CR_6, provided that not more than two of D, E and G are N and not more than one of D, E and G is N^+-O^-.

3. A compound according to claim 1 having the formula

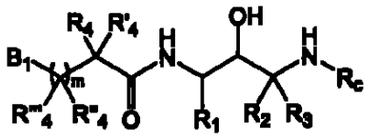


Ar is selected from 1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl, 1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl, 2,3-dihydro-1H-inden-1-yl, 2,3-

dihydro-1-benzofuran-5-yl, benzofuran-4-yl, 2,3-dihydro-1H-inden-5-yl, 6-oxopyridazin-1(6H)-yl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 3,4-dihydronaphthalen-1-yl, 1H-indol-1-yl, 2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl, 1H-pyrazol-1-yl, 2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-yl, 1H-benzimidazol-2-yl, 2-thioxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1H-benzimidazol-1-yl, [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-3-yl, 2H-tetraazol-2-yl, 1,3-benzothiazol-2-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl, 2,3-dihydro-1H-indol-1-yl, 1H-tetraazol-1-yl, 1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl, 1,3-benzodioxol-5-yl, thien-2-yl, thien-3-yl, 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-7H-purin-7-yl, 1H-indol-3-yl, benzothien-4-yl, 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-9H-purin-9-yl, 2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl, 1,3-thiazol-5-yl, 1,3-benzoxazol-5-yl, 2H-1,2,3-benzotriazol-2-yl, 1,3-thiazol-4-yl, 1H-1,2,4-triazol-1-yl, 1H-imidazol-1-yl, 2-furyl, 4H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]benzimidazol-4-yl, 1H-indol-2-yl, 3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl, 2-oxo-pyridin-1(2H)-yl, 1-benzofuran-2-yl, dibenzo[b,d]furan-2-yl, 6-oxo-pyridazin-1(6H)-yl, 3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl, 3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl, 1H-pyrrol-1-yl, 1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl, 2-thioxo-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl, isoxazol-5-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 2-oxo-2H-1,3-benzoxazin-3(4H)-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl, 1H-pyrrol-2-yl, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl, 4H-1,2,4-triazol-3-yl, 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl and 3-oxo-2,1-benzisothiazol-1(3H)-yl; and

Ar is optionally substituted with one, two, three or four groups independently selected from R_6, R'_6, R''_6.

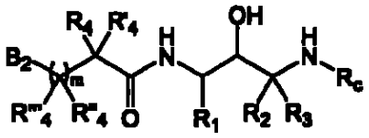
4. A compound according to claim 1 having the formula



wherein

B_1 is selected from piperazin-1-yl, piperidine-4-yl, morpholin-4-yl, 4,5,6,7,3a,7a-hexahydroisoindol-2-yl, 3-azabicyclo[3.2.2]nonan-3-yl, 1,4-diazaperhydrospin-1-yl, 1,4-thiazaperhydroin-1-yl, thiolan-3-yl, thiolan-2-yl and imidazolidin-1-yl, each of which is optionally substituted with up to eight groups selected from R_6, R_{6a}, R'_6, R'_{6a}, R''_6, R''_{6a}, R'''_6 and R'''_{6a}.

5. A compound according to claim 1 having the formula



wherein

B_2 is cycloalkyl optionally substituted with up to eight groups selected from R_6, R_{6a}, R'_6, R'_{6a}, R''_6, R''_{6a}, R'''_6 and R'''_{6a}.

6. A compound according to claim 2 wherein D, G and E are all CR_6.

7. A compound according to claim 6 wherein

R_2 and R_3 are hydrogen;

R_1 is $-C_1$-C_3 alkyl-aryl, the aryl optionally substituted with one or two groups independently selected from halogen; and

R_c is $-C_1$-C_3 alkyl-aryl, where the aryl is optionally substituted with halogen or $-C_1$-C_6 alkyl.

8. A compound according to claim 7 wherein

m is 0;

R_4 and R'_4 are hydrogen;

R_1 is phenylmethyl, where the phenyl is optionally substituted with one or two groups independently selected from halogen;
R_2 and R_3 are hydrogen; and
R_c is phenylmethyl, where the phenyl is optionally substituted with halogen or $-C_1$-C_6 alkyl.

9. A compound according to claim 3 wherein
R_2 and R_3 are hydrogen;
R_1 is $-C_1$-C_3 alkyl-aryl, the aryl optionally substituted with one or two groups independently selected from halogen; and
R_c is $-C_1$-C_3 alkyl-aryl, where the aryl is optionally substituted with halogen or $-C_1$-C_6 alkyl.

10. A compound according to claim 9 wherein
m is 0;
R_4 and R'_4 are hydrogen;
R_1 is phenylmethyl, where the phenyl is optionally substituted with one or two groups independently selected from halogen;
R_2 and R_3 are hydrogen; and
R_c is phenylmethyl, where the phenyl is optionally substituted with halogen or $-C_1$-C_6 alkyl.

11. A compound according to claim 4 wherein
R_2 and R_3 are hydrogen;
R_1 is $-C_1$-C_3 alkyl-aryl, the aryl optionally substituted with one or two groups independently selected from halogen; and
R_c is $-C_1$-C_3 alkyl-aryl, where the aryl is optionally substituted with halogen or $-C_1$-C_6 alkyl.

12. A compound according to claim 11 wherein
m is 0;
R_4 and R'_4 are hydrogen;
R_1 is phenylmethyl, where the phenyl is optionally substituted with one or two groups independently selected from halogen;
R_2 and R_3 are hydrogen; and

R_c is phenylmethyl, where the phenyl is optionally substituted with halogen or $-C_1-C_6$ alkyl.

13. A compound according to claim 5 wherein

R_2 and R_3 are hydrogen;

R_1 is $-C_1-C_3$ alkyl-aryl, the aryl optionally substituted with one or two groups independently selected from halogen; and

R_c is $-C_1-C_3$ alkyl-aryl, where the aryl is optionally substituted with halogen or $-C_1-C_6$ alkyl.

14. A compound according to claim 13 wherein

m is 0;

R_4 and R'_4 are hydrogen;

R_1 is phenylmethyl, where the phenyl is optionally substituted with one or two groups independently selected from halogen;

R_2 and R_3 are hydrogen; and

R_c is phenylmethyl, where the phenyl is optionally substituted with halogen or $-C_1-C_6$ alkyl.

15. A compound according to claim 1 which is selected from

N-{(1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(3-methoxybenzyl)amino]propyl}-3-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)propanamide;

N-{(1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(3-methoxybenzyl)amino]propyl}-3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)propanamide;

N-{(1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(3-methoxybenzyl)amino]propyl}-4-(4-fluorophenyl)-4-oxobutanamide;

N-{(1S,2R)-1-benzyl-3-[(2,3-dimethylcyclohexyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-phenylbutanamide;

N-((1S,2R)-1-benzyl-3-{[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-phenylbutanamide;

N-((1S,2R)-1-benzyl-3-{[3-(dimethylamino)-2,2-dimethylpropyl]amino}-2-hydroxypropyl)-3-phenylbutanamide;

N-{(1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(1-phenylethyl)amino]propyl}-3-phenylbutanamide;

N-{(1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(1,2,2-trimethylpropyl)amino]propyl}-2-phenylbutanamide;

N-{(1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(1,2,2-trimethylpropyl)amino]propyl}-3-phenylbutanamide;

N-{(1S,2R)-1-benzyl-3-[(1,3-dimethylbutyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-phenylbutanamide;

N-{(1S,2R)-1-benzyl-3-[(1,3-dimethylbutyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-phenylbutanamide;

N-{(1S,2R)-1-benzyl-3-[(1-ethylpropyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-phenylbutanamide;

N-{(1S,2R)-1-benzyl-3-[(1-ethylpropyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-phenylbutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-(5-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)acetamide;

2-[4-(2-amino-2-oxoethoxy)phenyl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[4-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-ylethoxy)phenyl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-4-oxo-4-pyridin-2-ylbutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-{4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethoxy]phenyl}acetamide;

2-[3-(2-amino-2-oxoethoxy)phenyl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-4-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)butanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-methyl-2-(2-methyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)propanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-3-hydroxy-4-phenoxy-3-phenylbutanamide;

2-(1,1'-biphenyl-4-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}butanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-4-(4-phenoxyphenyl)butanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-(4-phenoxyphenyl)acetamide;

2-[3-chloro-4-(1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)phenyl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}propanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-4-(2,4-dimethylphenyl)-4-oxobutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-4-(7-methoxy-2-methyl-1-benzofuran-4-yl)-4-oxobutanamide;

4'-[4-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}amino)-4-oxobutanoyl]-1,1'-biphenyl-2-carboxamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-4-{2-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}-4-oxobutanamide;

(2Z)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-phenyl-3-pyridin-4-ylprop-2-enamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[4-(1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)phenyl]propanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)butanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-(6-oxopyridazin-1(6H)-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[(methylsulfonyl)amino]-4-phenylbutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-(4-hydroxy-5-isopropyl-2-methylphenyl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[4-(2-methylprop-1-enyl)phenyl]propanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[4-(thien-2-ylcarbonyl)phenyl]propanamide;

(2R)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-(6-methoxy-2-naphthyl)propanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[4-(2-oxopyrrolidin-1-yl)phenyl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-(3,4-dihydronaphthalen-1-yl)butanamide;

N-{(1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(3-methoxybenzyl)amino]propyl}-2-(4-isopropylphenyl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(3-methoxybenzyl)amino]propyl}-2-[4-(methylthio)phenyl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(pyridin-2-ylmethyl)amino]propyl}-3-phenylpropanamide

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(2-methoxy-1-methylethyl)amino]propyl}-3-phenylpropanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(2-hydroxy-1-methylethyl)amino]propyl}-3-phenylpropanamide;

180
182

N-[(1S,2R)-3-(benzylamino)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxypropyl]-3-phenylpropanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-methoxybenzyl)amino]propyl}-3-phenylpropanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(2-furylmethyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-phenylpropanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(2-methoxy-1-methylethyl)amino]propyl}-3-(1H-indol-1-yl)propanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(2-hydroxy-1-methylethyl)amino]propyl}-3-(1H-indol-1-yl)propanamide;

N-[(1S,2R)-3-(benzylamino)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxypropyl]-3-(1H-indol-1-yl)propanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(2-furylmethyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-(1H-indol-1-yl)propanamide;

N-[(1S,2R)-3-[(cyclopropylmethyl)amino]-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxypropyl]-3-(1H-indol-1-yl)propanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-3-(1H-indol-1-yl)propanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(4-methylbenzyl)amino]propyl}-2-(4-isopropylphenyl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(2-methoxy-1-methylethyl)amino]propyl}-2-(4-isopropylphenyl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(2-hydroxy-1-methylethyl)amino]propyl}-2-(4-isopropylphenyl)acetamide;

N-[(1S,2R)-3-(benzylamino)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxypropyl]-2-(4-isopropylphenyl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(4-methylbenzyl)amino]propyl}-2-[4-(methylthio)phenyl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(2-methoxy-1-methylethyl)amino]propyl}-2-[4-(methylthio)phenyl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(2-hydroxy-1-methylethyl)amino]propyl}-2-[4-(methylthio)phenyl]acetamide;

N-[(1S,2R)-3-(benzylamino)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxypropyl]-2-[4-(methylthio)phenyl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-methoxybenzyl)amino]propyl}-2-(4-isopropylphenyl)acetamide;

N-[(1S,2R)-3-(butylamino)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxypropyl]-2-(4-isopropylphenyl)acetamide;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-{[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-(4-isopropylphenyl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-(4-isopropylphenyl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-methoxybenzyl)amino]propyl}-2-[4-(methylthio)phenyl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(2-furylmethyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[4-(methylthio)phenyl]acetamide;

N-[(1S,2R)-3-(butylamino)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxypropyl]-2-[4-(methylthio)phenyl]acetamide;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-{[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-[4-(methylthio)phenyl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[4-(methylthio)phenyl]acetamide;

3-[2-(benzyloxy)-4,6-dimethylphenyl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-3-methylbutanamide;

2-[4-(benzyloxy)phenyl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-3-(2-fluorophenyl)propanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-4-(7-methoxy-2,3-dihydro-1-benzofuran-4-yl)-4-oxobutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[2-(dipropylamino)pyridin-4-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3-hydroxyphenyl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3,5-dimethoxyphenyl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3-thien-2-yl-1H-pyrazol-1-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-yl)propanamide;

3-(1H-benzimidazol-2-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-hydroxypropanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(4-morpholin-4-ylphenyl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2-thioxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-(3-pyridin-2-yl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2-ethyl-1H-benzimidazol-1-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(5-hydroxy-7-methyl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-3-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-2-phenylacetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[5-(2-methylphenyl)-2H-tetraazol-2-yl]acetamide;

3-(1,3-benzothiazol-2-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-methoxypropanamide;

1-acetyl-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-phenylprolinamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2-methyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yl)propanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-(6-ethoxy-1H-benzimidazol-2-yl)propanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-4-oxobutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-yl)butanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(5-phenyl-1H-tetraazol-1-yl)acetamide;

2-[5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2H-tetraazol-2-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}hexanamide;

3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}propanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)propanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-oxo-4-phenylbutanamide;

2-(5-acetylthien-2-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-thien-2-ylacetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-7H-purin-7-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(3-hydroxyphenyl)-4-oxobutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(3-methoxyphenyl)-4-oxobutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(1H-indol-3-yl)-4-oxobutanamide;

2-(1-benzothien-4-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(1,3-dimethyl-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-9H-purin-9-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-hydroxy-2-phenyl-2-thien-2-ylacetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(1-oxidopyridin-3-yl)acetamide;

2-(4-chloro-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2H)-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2,4-dihydroxy-1,3-thiazol-5-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[2-(4-fluorophenyl)-1,3-benzoxazol-5-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2-pyridin-4-yl-1,3-benzoxazol-5-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2-methyl-1,3-benzoxazol-5-yl)acetamide;

2-(2H-1,2,3-benzotriazol-2-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}butanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-2-hydroxybutanamide;

2-[2-(acetylamino)-1,3-thiazol-4-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2-pyridin-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}-4-oxobutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}propanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-5-(1H-pyrazol-1-yl)pentanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)pentanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)propanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(1H-imidazol-1-yl)butanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2,6-dihydroxypyrimidin-4-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-oxobutanamide;

3-(2-chlorophenyl)-2-cyano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}propanamide;

N-acetyl-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-D-phenylalaninamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(4-methylphenyl)-4-oxobutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-4-oxobutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-oxo-4-thien-2-ylbutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(2-naphthyl)-4-oxobutanamide;

4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}butanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(3-pyridin-2-yl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)butanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]propanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(2-furyl)-4-oxobutanamide;

4-(1,3-benzothiazol-2-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}butanamide;

N-acetyl-4-chloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}phenylalaninamide;

2-(acetylamino)-2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2-ethyl-4H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]benzimidazol-4-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-methyl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(5-pyrrolidin-1-yl-2H-tetraazol-2-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-{[(methylamino)carbonyl]amino}-3-thien-3-ylpropanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[1-methyl-3-(methylthio)-1H-indol-2-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(3,4-dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-7-yl)-4-oxobutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-[(methoxyacetyl)amino]-3-phenylpropanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-[2-oxo-5-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl]propanamide;

2-cyano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methylpropanamide;

4-(3,4-dichlorophenyl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-oxobutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(3,4-difluorophenyl)-4-oxobutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(3,4-difluorophenyl)-2-methyl-4-oxobutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-hydroxy-4-oxo-4-thien-2-ylbutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(7-methoxy-1-benzofuran-2-yl)-4-oxobutanamide;

4-dibenzo[b,d]furan-2-yl-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-oxobutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(6-oxo-3-phenylpyridazin-1(6H)-yl)acetamide;

2-(1H,1'H-2,2'-biimidazol-1-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(3,4-dihydro-2H-chromen-6-yl)-4-oxobutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3-oxo-1,2-benzisothiazol-2(3H)-yl)acetamide;

190

4-[2-(acetylamino)-4,5-dimethylphenyl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-oxobutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(4-hydroxyphenyl)-4-oxobutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-hydroxy-4-oxo-4-thien-3-ylbutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-phenyl-2-(1H-pyrrol-1-yl)acetamide;

4-(4-chloro-2-hydroxyphenyl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-oxobutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(5-methyl-1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)butanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-methyl-2-(1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)propanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-2-oxoacetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2-thioxo-2,3-dihydro-1,3-thiazol-4-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[4-(1H-pyrrol-1-yl)phenyl]propanamide;

2-(1-benzofuran-2-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-methylpropanamide;

4-(1-benzofuran-2-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-oxobutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(6-methoxy-1,1'-biphenyl-3-yl)-4-oxobutanamide;

3-(3-chloroisoxazol-5-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}propanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-4-oxobutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-(2-oxo-2H-1,3-benzoxazin-3(4H)-yl)propanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-5-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(5-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-4-oxobutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(5-pyridin-2-yl-2H-tetraazol-2-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(5,7-dimethyl[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-[5-(methylsulfinyl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl]-4-oxobutanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-phenyl-2-(4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(5,6-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyridin-3-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-(3-oxo-2,1-benzisothiazol-1(3H)-yl)propanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-phenyl-2-(1H-tetraazol-1-yl)propanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[5-(4-methylphenyl)-2H-tetraazol-2-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3-hydroxy-4-methylphenyl)acetamide;

N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-phenyl-N,N-dipropylpentanediamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-phenylacetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3-fluoro-4-propoxyphenyl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3-methoxy-4-propoxyphenyl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(4-ethoxyphenyl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-methoxybenzyl)amino]propyl}-3-phenylpropanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-3-phenylpropanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[1-methyl-5-(4-methylbenzoyl)-1H-pyrrol-2-yl]acetamide; and

3-(1-butyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}propanamide.

16. A compound according to claim 1 which is selected from

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl)acetamide hydrochloride;

2-(4-butyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide hydrochloride;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3-oxopiperazin-1-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-benzyl-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3-oxopiperazin-1-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-(3-oxopiperazin-1-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-(4-methyl-3-oxopiperazin-1-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(4-methyl-3-oxopiperazin-1-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-(4-ethyl-3-oxopiperazin-1-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(4-ethyl-3-oxopiperazin-1-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-(3-oxo-4-propylpiperazin-1-yl)acetamide;

2-(4-butyl-3-oxopiperazin-1-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-(4-isopropyl-3-oxopiperazin-1-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-(4-isobutyl-3-oxopiperazin-1-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[(3R)-3,4-dimethyl-5-oxopiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[(3S)-3,4-dimethyl-5-oxopiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[(3R)-4-ethyl-3-methyl-5-oxopiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[(3S)-4-ethyl-3-methyl-5-oxopiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[(3R)-3-methyl-5-oxo-4-propylpiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[(3S)-3-methyl-5-oxo-4-propylpiperazin-1-yl]acetamide;

2-[(3R)-4-butyl-3-methyl-5-oxopiperazin-1-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}acetamide;

2-[(3S)-4-butyl-3-methyl-5-oxopiperazin-1-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[(3R)-3-ethyl-4-methyl-5-oxopiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[(3S)-3-ethyl-4-methyl-5-oxopiperazin-1-yl]acetamide;

2-[(3R)-3,4-diethyl-5-oxopiperazin-1-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}acetamide;

2-[(3S)-3,4-diethyl-5-oxopiperazin-1-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[(3R)-3-ethyl-5-oxo-4-propylpiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[(3S)-3-ethyl-5-oxo-4-propylpiperazin-1-yl]acetamide;

2-[(3R)-4-butyl-3-ethyl-5-oxopiperazin-1-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}acetamide;

2-[(3S)-4-butyl-3-ethyl-5-oxopiperazin-1-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[(3R)-3-isopropyl-5-oxo-4-propylpiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}-2-[(3S)-3-isopropyl-5-oxo-4-propylpiperazin-1-yl]acetamide;

2-[(3R)-4-butyl-3-isopropyl-5-oxopiperazin-1-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}acetamide;

2-[(3S-4-butyl-3-isopropyl-5-oxopiperazin-1-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-iodobenzyl)amino]propyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(4-methyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(4-ethyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2,5-dioxo-4-propylpiperazin-1-yl)acetamide;

2-(4-butyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2,5-dioxo-4-pentylpiperazin-1-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(3R)-3,4-dimethyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(3S)-3,4-dimethyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(3R)-4-ethyl-3-methyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(3S)-4-ethyl-3-methyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(3R)-3-methyl-2,5-dioxo-4-propylpiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(3S)-3-methyl-2,5-dioxo-4-propylpiperazin-1-yl]acetamide;

2-[(3R)-4-butyl-3-methyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

2-[(3S)-4-butyl-3-methyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(3R)-3-ethyl-4-methyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(3S)-3-ethyl-4-methyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl]acetamide;

2-[(3R)-3,4-diethyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

2-[(3S)-3,4-diethyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(3R)-3-ethyl-2,5-dioxo-4-propylpiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(3S)-3-ethyl-2,5-dioxo-4-propylpiperazin-1-yl]acetamide;

2-[(3R)-4-butyl-3-ethyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

2-[(3S)-4-butyl-3-ethyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(3R)-3-isopropyl-4-methyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(3S)-3-isopropyl-4-methyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(3R)-4-ethyl-3-isopropyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(3S)-4-ethyl-3-isopropyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(3R)-3-isopropyl-2,5-dioxo-4-propylpiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(3S)-3-isopropyl-2,5-dioxo-4-propylpiperazin-1-yl]acetamide;

2-[(3R)-4-butyl-3-isopropyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

2-[(3S)-4-butyl-3-isopropyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(4-methyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2,3-dioxo-4-propylpiperazin-1-yl)acetamide;

2-(4-butyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2,3-dioxo-4-pentylpiperazin-1-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(5R)-4,5-dimethyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(5S)-4,5-dimethyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(5R)-4-ethyl-5-methyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(5S)-4-ethyl-5-methyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(5R)-5-methyl-2,3-dioxo-4-propylpiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(5S)-5-methyl-2,3-dioxo-4-propylpiperazin-1-yl]acetamide;

2-[(5R)-4-butyl-5-methyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

2-[(5S)-4-butyl-5-methyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(5R)-5-ethyl-4-methyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(5S)-5-ethyl-4-methyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl]acetamide;

2-[(5R)-4,5-diethyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

2-[(5S)-4,5-diethyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(5R)-5-ethyl-2,3-dioxo-4-propylpiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(5S)-5-ethyl-2,3-dioxo-4-propylpiperazin-1-yl]acetamide;

2-[(5R)-4-butyl-5-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

2-[(5S)-4-butyl-5-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(5R)-5-isopropyl-4-methyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(5S)-5-isopropyl-4-methyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(5R)-4-ethyl-5-isopropyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(5S)-4-ethyl-5-isopropyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(5R)-5-isopropyl-2,3-dioxo-4-propylpiperazin-1-yl]acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[(5S)-5-isopropyl-2,3-dioxo-4-propylpiperazin-1-yl]acetamide;

2-[(5R)-4-butyl-5-isopropyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

201

2-[(5S)-4-butyl-5-isopropyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(4-methyl-3,5-dioxopiperazin-1-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(4-ethyl-3,5-dioxopiperazin-1-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3,5-dioxo-4-propylpiperazin-1-yl)acetamide;

2-(4-butyl-3,5-dioxopiperazin-1-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3,5-dioxo-4-pentylpiperazin-1-yl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(4-isobutyl-3,5-dioxopiperazin-1-yl)acetamide;

N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorophenyl)methyl]-3-{[(3-ethylphenyl)methyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-(1,1-dioxothiolan-2-yl)acetamide;

N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorophenyl)methyl]-3-{[(3-ethylphenyl)methyl]amino}-2-hydroxypropyl)-4-oxo-4-[4-benzyl(1,4-diazaperhydroepinyl)]butanamide;

N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorophenyl)methyl]-3-{[(3-ethylphenyl)methyl]amino}-2-hydroxypropyl)-4-(1-oxo(1,4-thiazaperhydroin-4-yl))butanamide;

N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorophenyl)methyl]-3-{[(3-ethylphenyl)methyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-(1,1-dioxothiolan-3-yl)acetamide;

N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorophenyl)methyl]-3-{[(3-ethylphenyl)methyl]amino}-2-hydroxypropyl)-4-morpholin-4-yl-4-oxobutanamide;

N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorophenyl)methyl]-3-{[(3-ethylphenyl)methyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-(1,3-dioxo(4,5,6,7,3a,7a-hexahydroisoindol-2-yl))butanamide;

N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorophenyl)methyl]-2-hydroxy-3-{[(3-iodophenyl)methyl]amino}propyl)-2-(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-yl)acetamide;

N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorophenyl)methyl]-3-{[(3-ethylphenyl)methyl]amino}-2-hydroxypropyl)-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo(1,3-diazolidinyl))-2-{[(propylbutyl)sulfonyl]methyl}propanamide;

N-((2S,1R)-1-[(3,5-difluorophenyl)methyl]-3-{[(3-ethylphenyl)methyl]amino}-2-hydroxypropyl)-3-(4,4-dimethyl-2,5-dioxo(1,3-diazolidinyl))-2-{[(propylbutyl)sulfonyl]methyl}propanamide;

2-(4-butyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide hydrochloride;

2-(4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide hydrochloride;

2-(4-butyl-3-oxopiperazin-1-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide dihydrochloride;

(2R)-2-(4-butyl-3-oxopiperazin-1-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}propanamide;

2-(1-butyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

2-(1-butyl-2-oxopiperidin-4-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

2-(4-butyl-2,5-dioxopiperazin-1-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3-oxo-4-propylcyclohexyl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(3-oxocyclohexyl)acetamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[4-(ethoxymethyl)piperidin-1-yl]hexanamide;

(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[4-(ethoxymethyl)piperidin-1-yl]hexanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[4-(ethoxymethyl)piperidin-1-yl]pentanamide;

(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[4-(ethoxymethyl)piperidin-1-yl]pentanamide;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[4-(ethoxymethyl)piperidin-1-yl]-4-(methylthio)butanamide;

(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[4-(ethoxymethyl)piperidin-1-yl]-4-(methylthio)butanamide;

2-(4-butyl-2-oxopiperazin-1-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}acetamide;

2-(4-butyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}hexanamide;

(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[4-(2-methoxyethyl)piperidin-1-yl]-4-(methylthio)butanamide;

(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[4-(2-methoxyethyl)piperidin-1-yl]hexanamide;

(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-[4-(2-methoxyethyl)piperidin-1-yl]pentanamide;

(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-4-(methylthio)-2-(4-propoxypiperidin-1-yl)butanamide;

(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(4-propoxypiperidin-1-yl)hexanamide;

(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(4-propoxypiperidin-1-yl)pentanamide;

2-(4-butyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-{[1-(3-ethylphenyl)cyclopropyl]amino}-2-hydroxypropyl)hexanamide;

(2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-{[1-(3-ethylphenyl)cyclopropyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-[4-(ethoxymethyl)piperidin-1-yl]-4-(methylthio)butanamide;

(2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-{[1-(3-ethylphenyl)cyclopropyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-[4-(ethoxymethyl)piperidin-1-yl]hexanamide;

(2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-{[1-(3-ethylphenyl)cyclopropyl]amino}-2-hydroxypropyl)-2-[4-(ethoxymethyl)piperidin-1-yl]pentanamide; and

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-3-[(3-ethylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl}-2-(2,3-dioxo-4-pentylpiperazin-1-yl)acetamide.

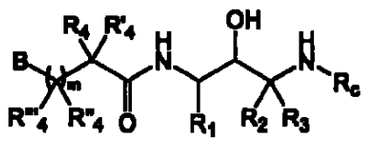
17. A method of treating a patient who has, or in preventing a patient from getting, a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, for helping prevent or delay the onset of Alzheimer's disease, for treating patients with mild cognitive impairment (MCI), for treating Down's syndrome, for treating humans who have Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, for treating cerebral amyloid angiopathy, for treating other degenerative dementias, diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease and who is in need of such treatment which

comprises administration of a therapeutically effective amount of a compound of claim 1.

18. A method of treatment according to claim 1 where the therapeutically effective amount for oral administration is from about 0.1 mg/day to about 1,000 mg/day; for parenteral, sublingual, intranasal, intrathecal administration is from about 0.5 to about 100 mg/day; for depo administration and implants is from about 0.5 mg/day to about 50 mg/day; for topical administration is from about 0.5 mg/day to about 200 mg/day; for rectal administration is from about 0.5 mg to about 500 mg.

19. Use of a compound of claim 1 for the manufacture of a medicament for use in treating a patient who has, or in preventing a patient from getting, a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, for helping prevent or delay the onset of Alzheimer's disease, for treating patients with mild cognitive impairment (MCI), for treating Down's syndrome, for treating humans who have Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, for treating cerebral amyloid angiopathy, for treating other degenerative dementias, diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease.

20. A method for making a compound of the formula:



m is 0-5;

B is aryl or heteroaryl optionally substituted with one, two, three or four groups independently selected from R_6, R'_6, R''_6 and R'''_6, or

B is cycloalkyl or heterocycloalkyl optionally substituted with one, two, three, four, five, six, seven or eight groups independently selected from R_{6a}, R_{6b}, R'_{6a}, R'_{6b}, R''_{6a}, R''_{6b}, R'''_{6a} and R'''_{6b};

R_4 and R'_4 independently are H, -NRR', -SR, -CN, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-CO_2R$, $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), -N(R)(SO_2R'), $-SO_2R$, -C(=O)R, $-NO_2$, halogen, $-(CH_2)_{0-4}$-aryl, $-(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl, or

C_1-C_8 alkyl, C_2-C_7 alkenyl or C_2-C_7 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups selected from -NRR', -SR, -CN, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-CO_2R$, $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), -N(R)(SO_2R'), $-SO_2R$, -C(=O)R, $-NO_2$, halogen, $-(CH_2)_{0-4}$-aryl, and $-(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl, or

R_4 and R'_4 together are oxo;

R''_4 and R'''_4 independently are H, -OR, -NRR', -SR, -CN, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-CO_2R$, $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), -N(R)(SO_2R'), $-SO_2R$, -C(=O)R, $-NO_2$, halogen, $-(CH_2)_{0-4}$-aryl, $-(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl, or

C_1-C_8 alkyl, C_2-C_7 alkenyl or C_2-C_7 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups selected from -OR, -NRR', -SR, -CN, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-CO_2R$, $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), -N(R)(SO_2R'), $-SO_2R$, -C(=O)R, $-NO_2$, halogen, $-(CH_2)_{0-4}$-aryl, and $-(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl, or

R''_4 and R'''_4 together are oxo;

R and R' independently are -H, $-(C_1$-$C_{10})$ alkyl, $-(CH_2)_{0-4}$-R_{aryl}, $-(CH_2)_{0-4}$-$R_{heteroaryl}$, $-(CH_2)_{0-4}$-$R_{heterocyclyl}$, or

C_2-C_7 alkenyl or C_2-C_7 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group consisting of halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, mono- or dialkylamino, and C_1-C_6 alkyl, or

$-(CH_2)_{0-4}$- C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with one, two or three substituents selected from the group

consisting of halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, mono- or dialkylamino, and C_1-C_6 alkyl;

R_1 is $-(CH_2)_{1-2}-S(O)_{0-2}-(C_1-C_6$ alkyl), or

C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, =O, -SH, -C≡N, $-CF_3$, $-C_1$-C_3 alkoxy, amino, mono- or dialkylamino, -N(R)C(O)R'-, -OC(=O)-amino and -OC(=O)-mono- or dialkylamino, or

C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, or

aryl, heteroaryl, heterocyclyl, $-C_1$-C_6 alkyl-aryl, $-C_1$-C_6 alkyl-heteroaryl, or $-C_1$-C_6 alkyl-heterocyclyl, where the ring portions of each are optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-NR_{10}R'_{10}$, $-CO_2R$, -N(R)COR', or $-N(R)SO_2R'$, $-C(=O)-(C_1-C_4)$ alkyl, $-SO_2$-amino, $-SO_2$-mono or dialkylamino, -C(=O)-amino, -C(=O)-mono or dialkylamino, $-SO_2-(C_1-C_4)$ alkyl, or

C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with 1, 2, or 3 groups which are independently selected from halogen, or

C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH,

-SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, -C_1-C_6 alkyl and mono- or dialkylamino, or

C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, -C_1-C_3 alkoxy, amino, mono- or dialkylamino and -C_1-C_3 alkyl, or

C_2-C_{10} alkenyl or C_2-C_{10} alkynyl each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, C_1-C_6 alkyl and mono- or dialkylamino; and the heterocyclyl group is optionally further substituted with oxo;

R_6, R'_6, R''_6, R'''_6, R_{6a}, R_{6b}, R'_{6a}, R'_{6b}, R''_{6a}, R''_{6b}, R'''_{6a} and R'''_{6b} independently are -OR, -NO_2, halogen, -CO_2R, -C≡N, -NRR', -SR, -SO_2R, -C(=O)R, -OCF_3, -CF_3, -CONRR', -SO_2NRR', -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)(COR'), -N(R)(SO_2R'), -$(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_7R'_7$, -$(CH_2)_{0-4}$-O-$(CH_2)_{0-4}$-CONRR', -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_1-C_{12} alkyl), -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkenyl), -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkynyl), -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_3-C_7 cycloalkyl), -$(CH_2)_{0-4}$-R_{aryl}, -$(CH_2)_{0-4}$-$R_{heteroaryl}$, -$(CH_2)_{0-4}$-$R_{heterocyclyl}$, -$(CH_2)_{0-4}$-CO-R_{aryl}, -$(CH_2)_{0-4}$-CO-$R_{heteroaryl}$, -$(CH_2)_{0-4}$-CO-$R_{heterocyclyl}$, -$(CH_2)_{0-4}$-CO-R_{10}, -$(CH_2)_{0-4}$-CO-O-R_{11}, -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-$NR_7R'_7$, -$(CH_2)_{0-4}$-SO-(C_1-C_8 alkyl), -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_1-C_{12} alkyl), -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(C_3-C_7 cycloalkyl), -$(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{11})-CO-O-R_{11}, -$(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{11})-CO-N(R_{11})$_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{11})-CS-N(R_{11})$_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-N(-H or R_{11})-CO-R_7, -$(CH_2)_{0-4}$-$NR_7R'_7$, -$(CH_2)_{0-4}$-R_{10}, -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-(C_1-C_6 alkyl), -$(CH_2)_{0-4}$-O-P(O)-(O-R_{aryl})$_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-N(R_{11})$_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-O-CS-N(R_{11})$_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{11}), -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{11})-COOH, -$(CH_2)_{0-4}$-S-(R_{11}), C_3-C_7 cycloalkyl, -$(CH_2)_{0-4}$-N(-H or R_{11})-SO_2-R_7, or -$(CH_2)_{0-4}$- C_3-C_7 cycloalkyl, or

C_1-C_8 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_6 alkyl, -F, -

Cl, -Br, -I, -OR, $-NO_2$, -F, -Cl, -Br, -I, $-CO_2R$, -C≡N, -NRR', -SR, $-SO_2R$, -C(=O)R, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)(COR'), $-N(R)(SO_2R')$, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_1-C_{12} alkyl), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkenyl), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_2-C_{12} alkynyl), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(C_3-C_7 cycloalkyl), $-(CH_2)_{0-4}-R_{aryl}$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{heteroaryl}$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{heterocyclyl}$, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_{aryl}, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-$R_{heteroaryl}$, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-$R_{heterocyclyl}$, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_{10}, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-O-R_{11}, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}$-SO-(C_1-C_8 alkyl), $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$(C_1-C_{12} alkyl), $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$(C_3-C_7 cycloalkyl), $-(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{11})-CO-O-R_{11}, $-(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{11})-CO-$N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-N(H or R_{11})-CS-$N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-N(-H or R_{11})-CO-R_7, $-(CH_2)_{0-4}-NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{10}$, $-(CH_2)_{0-4}$-O-CO-(C_1-C_6 alkyl), $-(CH_2)_{0-4}$-O-P(O)-$(O-R_{aryl})_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-O-CO-$N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-O-CS-$N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{11}), $-(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{11})-COOH, $-(CH_2)_{0-4}$-S-(R_{11}), C_3-C_7 cycloalkyl, $-(CH_2)_{0-4}$-N(-H or R_{11})-SO_2-R_7, or $-(CH_2)_{0-4}$- C_3-C_7 cycloalkyl, or

C_2-C_7 alkenyl or C_2-C_7 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen or -OH, or

C_2-C_7 alkenyl or C_2-C_7 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen, C_1-C_3 alkyl, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino, or

$-(CH_2)_{0-4}$-O-(C_1-C_6 alkyl), where the alkyl portion is optionally substituted with one, two, three, four, or five of halogen, or

any two of R_{6a}, R_{6b}, R'_{6a}, R'_{6b}, R''_{6a}, R''_{6b}, R'''_{6a} and R'''_{6b} together are oxo;

R_7 and R'_7 are the same or different and represent -H, $-C_3$-C_7 cycloalkyl, -(C_1-C_2 alkyl)-(C_3-C_7 cycloalkyl), -(C_1-C_6

alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl), -C_2-C_6 alkenyl, -C_2-C_6 alkynyl, -C_1-C_6 alkyl chain with one double bond and one triple bond, or -C_1-C_6 alkyl optionally substituted with -OH or -NH_2; or;

-C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from halogen; or

heterocyclyl optionally substituted with halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, -SO_2-NH_2, -SO_2-NH-C_1-C_6 alkyl, -SO_2-N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -SO_2-(C_1-C_4 alkyl), -CO-NH_2, -CO-NH-C_1-C_6 alkyl, oxo and -CO-N(C_1-C_6 alkyl)$_2$; or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two or three of halogen;

aryl or heteroaryl, each of which is optionally substituted with halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, -SO_2-NH_2, -SO_2-NH-C_1-C_6 alkyl, -SO_2-N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -SO_2-(C_1-C_4 alkyl), -CO-NH_2, -CO-NH-C_1-C_6 alkyl, and -CO-N(C_1-C_6 alkyl)$_2$; or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two or three of halogen;

R_{10} is heterocyclyl optionally substituted with one, two, three or four groups independently selected from C_1-C_6 alkyl;

R_{11} is C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_7 cycloalkyl, $-(CH_2)_{0-2}-R_{aryl}$, or $-(CH_2)_{0-2}-R_{heteroaryl}$;

R_{aryl} is aryl optionally substituted with halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-C_1-C_6$ alkyl, $-SO_2-N(C_1-C_6\ alkyl)_2$, $-SO_2-(C_1-C_4\ alkyl)$, $-CO-NH_2$, $-CO-NH-C_1-C_6$ alkyl, or $-CO-N(C_1-C_6\ alkyl)_2$; or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two or three of halogen;

$R_{heteroaryl}$ is heteroaryl, each of which is optionally substituted with halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-C_1-C_6$ alkyl, $-SO_2-N(C_1-C_6\ alkyl)_2$, $-SO_2-(C_1-C_4\ alkyl)$, $-CO-NH_2$, $-CO-NH-C_1-C_6$ alkyl, or $-CO-N(C_1-C_6\ alkyl)_2$; or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH,

210
212

-SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two or three of halogen;

$R_{heterocyclyl}$ is heterocyclyl optionally substituted with halogen, amino, mono- or dialkylamino, -OH, -C≡N, -SO_2-NH_2, -SO_2-NH-C_1-C_6 alkyl, -SO_2-N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -SO_2-(C_1-C_4 alkyl), -CO-NH_2, -CO-NH-C_1-C_6 alkyl, =O or -CO-N(C_1-C_6 alkyl)$_2$; or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with one, two or three of halogen;

R_2 is

-H; or-$(CH_2)_{0-4}$-R_{aryl} and -$(CH_2)_{0-4}$-$R_{heteroaryl}$; or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl or -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl, each of which is optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino;

R_3 is -H, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, -$(CH_2)_{0-4}$-R_{aryl}, or -$(CH_2)_{0-4}$-$R_{heteroaryl}$; or

C_1-C_6 alkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl,

213

halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

$-(CH_2)_{0-4}$- C_3-C_7 cycloalkyl optionally substituted with one, two or three groups independently selected from C_1-C_3 alkyl, halogen, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_3 alkoxy, amino, and mono- or dialkylamino; or

R_2 and R_3 taken together with the carbon atom to which they are attached form a carbocycle of three, four, five, six, or seven carbon atoms, where one atom is optionally a heteroatom selected from the group consisting of -O-, -S-, $-SO_2-$, and $-NR_8-$;

R_C is hydrogen, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocyclyl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heteroaryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-heterocyclyl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-aryl-aryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-aryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heterocyclyl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroaryl-heteroaryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocyclyl-heteroaryl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocyclyl-heterocyclyl, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterocyclyl-aryl, $-[C(R_{255})(R_{260})]_{1-3}$-CO-N-$(R_{255})_2$, $-CH(aryl)_2$, $-CH(heteroaryl)_2$, $-CH(heterocyclyl)_2$, $-CH(aryl)(heteroaryl)$, $-(CH_2)_{0-1}$-$CH((CH_2)_{0-6}$-OH)-$(CH_2)_{0-1}$-aryl, $-(CH_2)_{0-1}$-$CH((CH_2)_{0-6}$-OH-$(CH_2)_{0-1}$-heteroaryl, -CH(-aryl or -heteroaryl)-CO-O(C_1-C_4 alkyl), -$CH(-CH_2$-OH)-CH(OH)-phenyl-NO_2, (C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_6 alkyl)-OH; $-CH_2$-NH-CH_2-$CH(-O-CH_2-CH_3)_2$, $-(CH_2)_{0-6}$-$C(=NR_{235})(NR_{235}R_{240})$, or

C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, $-OC=ONR_{235}R_{240}$, $-S(=O)_{0-2}$(C_1-C_6 alkyl), -SH, $-NR_{235}C=ONR_{235}R_{240}$, $-C=ONR_{235}R_{240}$, and $-S(=O)_2NR_{235}R_{240}$, or

$-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_8)$ cycloalkyl wherein the cycloalkyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups independently selected from the group consisting of R_{205}, $-CO_2H$, and $-CO_2-(C_1-C_4$ alkyl), or

cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl ring fused to aryl, heteroaryl, or heterocyclyl wherein one, two or three carbons of the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl is optionally replaced with a heteroatom independently selected from NH, NR_{215}, O, or $S(=O)_{0-2}$, and wherein the cyclopentyl, cyclohexyl, or cycloheptyl group can be optionally substituted with one or two groups that are independently R_{205}, =O, $-CO-NR_{235}R_{240}$, or $-SO_2-(C_1-C_4$ alkyl), or

C_2-C_{10} alkenyl or C_2-C_{10} alkynyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups, wherein

each aryl and heteroaryl is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{200}, and wherein each heterocyclyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210};

R_{200} at each occurrence is independently selected from -OH, $-NO_2$, halogen, $-CO_2H$, C≡N, $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1-C_{12}$ alkyl), $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$ alkenyl), $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2-C_{12}$ alkynyl), $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3-C_7$ cycloalkyl), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$aryl, $-(CH_2)_{0-4}-CO-$heteroaryl, $-(CH_2)_{0-4}-CO-$heterocyclyl, $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{215}$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1-C_8$ alkyl), $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1-C_{12}$ alkyl), $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3-C_7$ cycloalkyl), $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ or $R_{215})-CO-O-R_{215}$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ or $R_{215})-CO-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ or $R_{215})-CO-$

R_{220}, $-(CH_2)_{0-4}-NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1-C_6$ alkyl), $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{240})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})-COOH$, $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{215})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(C_1-C_6$ alkyl optionally substituted with 1, 2, 3, or 5 -F), C_3-C_7 cycloalkyl, $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ or $R_{215})-SO_2-R_{220}$, $-(CH_2)_{0-4}-C_3-C_7$ cycloalkyl, or

C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups, or

C_2-C_{10} alkenyl or C_2-C_{10} alkynyl, each of which is optionally substituted with 1 or 2 R_{205} groups, wherein

the aryl and heteroaryl groups at each occurrence are optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or

C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210}, and wherein

the heterocyclyl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{210};

R_{205} at each occurrence is independently selected from C_1-C_6 alkyl, halogen, -OH, -O-phenyl, -SH, -C≡N, $-CF_3$, C_1-C_6 alkoxy, NH_2, $NH(C_1-C_6$ alkyl) or $N-(C_1-C_6$ alkyl)$(C_1-C_6$ alkyl);

R_{210} at each occurrence is independently selected from halogen, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, $-NR_{220}R_{225}$, OH, C≡N, $-CO-(C_1-C_4$ alkyl), $-SO_2-NR_{225}R_{240}$, $-CO-NR_{225}R_{240}$, $-SO_2-(C_1-C_4$ alkyl), =O, or

C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl or C_3-C_7 cycloalkyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups;

R_{215} at each occurrence is independently selected from C_1-C_6 alkyl, -$(CH_2)_{0-2}$-(aryl), C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_7 cycloalkyl, and -$(CH_2)_{0-2}$-(heteroaryl), -$(CH_2)_{0-2}$-(heterocyclyl), wherein

the aryl group at each occurrence is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210}, and wherein

the heterocyclyl and heteroaryl groups at each occurrence are optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{210};

R_{220} and R_{225} at each occurrence are independently selected from -H, -C_3-C_7 cycloalkyl, -(C_1-C_2 alkyl)-(C_3-C_7 cycloalkyl), -(C_1-C_6 alkyl)-O-(C_1-C_3 alkyl), -C_2-C_6 alkenyl, -C_2-C_6 alkynyl, -C_1-C_6 alkyl chain with one double bond and one triple bond, -aryl, -heteroaryl, and -heterocyclyl, or

-C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with -OH, -NH_2 or halogen, wherein

the aryl, heterocyclyl and heteroaryl groups at each occurrence are optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{270} groups

R_{235} and R_{240} at each occurrence are independently H, or C_1-C_6 alkyl;

R_{245} and R_{250} at each occurrence are independently selected from -H, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkylaryl, C_1-C_4 alkylheteroaryl, C_1-C_4

hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, and phenyl; or

R_{245} and R_{250} are taken together with the carbon to which they are attached to form a carbocycle of 3, 4, 5, 6, or 7 carbon atoms, where one carbon atom is optionally replaced by a heteroatom selected from -O-, -S-, -SO_2-, and -NR_{220}-;

R_{255} and R_{260} at each occurrence are independently selected from -H, -$(CH_2)_{1-2}$-$S(O)_{0-2}$-(C_1-C_6 alkyl), -(C_1-C_4 alkyl)-aryl, -(C_1-C_4 alkyl)-heteroaryl, -(C_1-C_4 alkyl)-heterocyclyl, -aryl, -heteroaryl, -heterocyclyl, -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-aryl, -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heteroaryl, -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heterocyclyl, or

C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl or -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{205} groups, wherein

each aryl or phenyl is optionally substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205}, R_{210}, or

C_1-C_6 alkyl substituted with 1, 2, or 3 groups that are independently R_{205} or R_{210}, and wherein

each heterocyclyl is optionally substituted with 1, 2, 3, or 4 R_{210};

R_{265} at each occurrence is independently -O-, -S- or -N(C_1-C_6 alkyl)-;

R_{270} at each occurrence is independently R_{205}, halogen C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, $NR_{225}R_{240}$, -OH, -C≡N, -CO-(C_1-C_4 alkyl), -SO_2-$NR_{225}R_{240}$, -CO-$NR_{225}R_{240}$, -SO_2-(C_1-C_4 alkyl), =O, or

C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl or -$(CH_2)_{0-4}$-C_3-C_7 cycloalkyl, each of which is optionally substituted with 1, 2, or 3 R_{265} groups.

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/22255 219

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C233/35 A61K31/164 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 200 406 A (KISSEI PHARMACEUTICAL) 5 November 1986 (1986-11-05) abstract; claim 1	1-19
X	GB 2 184 730 A (SQUIBB & SONS INC) 1 July 1987 (1987-07-01) claims 1,19,20	1-19
X	EP 0 580 402 A (SQUIBB & SONS INC) 26 January 1994 (1994-01-26) claims 1,22,24	1-19
X	US 6 211 183 B1 (MARLOWE CHARLES K ET AL) 3 April 2001 (2001-04-03) claims 1-3	1-19

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

'E' earlier document but published on or after the international filing date

'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

'&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 November 2002	14/11/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Janus, S

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/US 02/22255

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,L, X	WO 02 02512 A (UPJOHN CO ;ELAN PHARM INC (US)) 10 January 2002 (2002-01-10) the whole document	1-19

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-18(part), 20

The initial phase of the search revealed a very large number of documents (over 80) potentially relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claims is impossible.

In addition, claim 1 relates to an extremely large number of possible compounds. In fact, the claim contains so many options, variables, possible permutations and provisos that a lack of clarity and conciseness within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible.

Consequently, the search for the compound claims has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear and concise, namely the compounds of formula defined in claim 1 for which a medical indication is known.

Finally, claim 20 relates to a process for the preparation of the compounds of claim 1, but does not include any process features; this leads to a lack of clarity to such an extent that the claim cannot be searched at all.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/22255

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 17 and 18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.

2. [X] Claims Nos.: 1-18(part), 20
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/22255

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0200406 A	05-11-1986	JP 1829704 C	15-03-1994
		JP 61236770 A	22-10-1986
		EP 0200406 A2	05-11-1986
GB 2184730 A	01-07-1987	CA 1297631 A1	17-03-1992
		DE 3643977 A1	02-07-1987
		FR 2592048 A1	26-06-1987
		IT 1213574 B	20-12-1989
		JP 62164658 A	21-07-1987
		US 4757050 A	12-07-1988
EP 0580402 A	26-01-1994	US 5559256 A	24-09-1996
		AU 677194 B2	17-04-1997
		AU 4165993 A	27-01-1994
		CA 2100894 A1	21-01-1994
		CN 1085546 A	20-04-1994
		EP 0580402 A2	26-01-1994
		FI 933277 A	21-01-1994
		HU 67090 A2	30-01-1995
		HU 9500679 A3	28-11-1995
		JP 6206857 A	26-07-1994
		NO 932620 A	21-01-1994
		US 5760036 A	02-06-1998
		US 5776933 A	07-07-1998
		BG 97961 A	31-03-1995
		CZ 9301437 A3	15-02-1995
		MX 9304351 A1	28-02-1994
		PL 299738 A1	05-04-1994
		SK 76093 A3	05-10-1994
		ZA 9305243 A	17-02-1994
US 6211183 B1	03-04-2001	AU 747531 B2	16-05-2002
		AU 6962398 A	11-11-1998
		EP 0975625 A1	02-02-2000
		JP 2002513412 T	08-05-2002
		NZ 500354 A	30-11-2001
		WO 9846591 A1	22-10-1998
WO 0202512 A	10-01-2002	AU 7168601 A	14-01-2002
		AU 7309401 A	14-01-2002
		AU 7311301 A	14-01-2002
		AU 7313201 A	14-01-2002
		AU 7313701 A	14-01-2002
		WO 0202505 A2	10-01-2002
		WO 0202518 A2	10-01-2002
		WO 0202506 A2	10-01-2002
		WO 0202520 A2	10-01-2002
		WO 0202512 A2	10-01-2002
		US 2002143177 A1	03-10-2002
		US 2002128255 A1	12-09-2002
		US 2002016320 A1	07-02-2002

PATENT COOPERATION TREATY

224

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:
McDONNELL BOEHNEN HULBERT
& BERGHOFF
Attn. Docter, Stephen H.
300 South Wacker Drive
Suite 3200
Chicago, IL 60606
UNITED STATES OF AMERICA

DOCKETED
NOV 25 2002
DUE DATE: 1/14/03
BY: AB 2/14/03

	Date of mailing *(day/month/year)* 14/11/2002
Applicant's or agent's file reference 01-1733-C	**FOR FURTHER ACTION** See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US 02/22255	International filing date *(day/month/year)* 11/07/2002
Applicant ELAN PHARMACEUTICALS, INC.	

30

1 [X] The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. [ ] The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. [ ] **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

[ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

[ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Further action(s):** The applicant is reminded of the following:

Shortly after **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within **19 months** from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within **20 months** from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Sandrine Parriche

Form PCT/ISA/220 (July 1998)

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

225

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

BNSDOCID <XBISA220NOENP4_1 >

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

(i) the claim is unchanged;

(ii) the claim is cancelled;

(iii) the claim is new;

(iv) the claim replaces one or more claims as filed;

(v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."

2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."

3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."

4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

BNSDOCID <XBSA220NOENP4_1_>

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
01-1733-C		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US 02/ 22255	11/07/2002	11/07/2001

Applicant

ELAN PHARMACEUTICALS, INC.

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   [ ] the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

   b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

   [ ] contained in the international application in written form.

   [ ] filed together with the international application in computer readable form.

   [ ] furnished subsequently to this Authority in written form.

   [ ] furnished subsequently to this Authority in computer readble form.

   [ ] the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

   [ ] the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. [X] **Certain claims were found unsearchable** (See Box I).

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box II).

4. With regard to the title,

   [X] the text is approved as submitted by the applicant.

   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

   [X] the text is approved as submitted by the applicant.

   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

   [ ] as suggested by the applicant.

   [ ] because the applicant failed to suggest a figure.

   [ ] because this figure better characterizes the invention.

   [X] None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/22255 228

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C233/35 A61K31/164 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	EP 0 200 406 A (KISSEI PHARMACEUTICAL) 5 November 1986 (1986-11-05) abstract; claim 1 ---	1-19
X	GB 2 184 730 A (SQUIBB & SONS INC) 1 July 1987 (1987-07-01) claims 1,19,20 ---	1-19
X	EP 0 580 402 A (SQUIBB & SONS INC) 26 January 1994 (1994-01-26) claims 1,22,24 ---	1-19
X	US 6 211 183 B1 (MARLOWE CHARLES K ET AL) 3 April 2001 (2001-04-03) claims 1-3 ---	1-19
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 November 2002	14/11/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Janus, S

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/US 02/22255 229

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
P,L, X	WO 02 02512 A (UPJOHN CO ;ELAN PHARM INC (US)) 10 January 2002 (2002-01-10) the whole document	1-19

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

International Application No. PCT/US 02 22255

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-18(part), 20

The initial phase of the search revealed a very large number of documents (over 80) potentially relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claims is impossible.

In addition, claim 1 relates to an extremely large number of possible compounds. In fact, the claim contains so many options, variables, possible permutations and provisos that a lack of clarity and conciseness within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible.

Consequently, the search for the compound claims has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear and concise, namely the compounds of formula defined in claim 1 for which a medical indication is known.

Finally, claim 20 relates to a process for the preparation of the compounds of claim 1, but does not include any process features; this leads to a lack of clarity to such an extent that the claim cannot be searched at all.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/22255 231

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1 [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 17 and 18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.

2. [X] Claims Nos.: 1-18(part), 20
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3 [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 02/22255

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0200406	A	05-11-1986	JP	1829704 C	15-03-1994
			JP	61236770 A	22-10-1986
			EP	0200406 A2	05-11-1986
GB 2184730	A	01-07-1987	CA	1297631 A1	17-03-1992
			DE	3643977 A1	02-07-1987
			FR	2592048 A1	26-06-1987
			IT	1213574 B	20-12-1989
			JP	62164658 A	21-07-1987
			US	4757050 A	12-07-1988
EP 0580402	A	26-01-1994	US	5559256 A	24-09-1996
			AU	677194 B2	17-04-1997
			AU	4165993 A	27-01-1994
			CA	2100894 A1	21-01-1994
			CN	1085546 A	20-04-1994
			EP	0580402 A2	26-01-1994
			FI	933277 A	21-01-1994
			HU	67090 A2	30-01-1995
			HU	9500679 A3	28-11-1995
			JP	6206857 A	26-07-1994
			NO	932620 A	21-01-1994
			US	5760036 A	02-06-1998
			US	5776933 A	07-07-1998
			BG	97961 A	31-03-1995
			CZ	9301437 A3	15-02-1995
			MX	9304351 A1	28-02-1994
			PL	299738 A1	05-04-1994
			SK	76093 A3	05-10-1994
			ZA	9305243 A	17-02-1994
US 6211183	B1	03-04-2001	AU	747531 B2	16-05-2002
			AU	6962398 A	11-11-1998
			EP	0975625 A1	02-02-2000
			JP	2002513412 T	08-05-2002
			NZ	500354 A	30-11-2001
			WO	9846591 A1	22-10-1998
WO 0202512	A	10-01-2002	AU	7168601 A	14-01-2002
			AU	7309401 A	14-01-2002
			AU	7311301 A	14-01-2002
			AU	7313201 A	14-01-2002
			AU	7313701 A	14-01-2002
			WO	0202505 A2	10-01-2002
			WO	0202518 A2	10-01-2002
			WO	0202506 A2	10-01-2002
			WO	0202520 A2	10-01-2002
			WO	0202512 A2	10-01-2002
			US	2002143177 A1	03-10-2002
			US	2002128255 A1	12-09-2002
			US	2002016320 A1	07-02-2002

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line

IPEA/ EP

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND

Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 01-1733-C
International application No. PCT/US02/22255	International filing date *(day/month/year)* 11 July 2002 (11.07.02)	(Earliest) Priority date *(day/month/year)* 11 July 2001 (11.07.01)

Title of invention
N-(3-amino-2-hydroxy-propyl) Substituted Alkylamide Compounds

Box No. II APPLICANT(S)

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*	Telephone No.
ELAN PHARMACEUTICALS, INC. 800 Gateway Boulevard South San Francisco, California 94080 US	Facsimile No.
	Teleprinter No.
	Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: US	State *(that is, country)* of residence: US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY
301 Henrietta Street
Kalamazoo, Michigan 49007
US

State *(that is, country)* of nationality: US	State *(that is, country)* of residence: US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*
GAILUNAS, Andrea
1080 Eddy Street #501
San Francisco, California 94109
US

State *(that is, country)* of nationality: US	State *(that is, country)* of residence: US

☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/US02/22255

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

HOM, Roy
82 Ina Drive
San Francisco, California 94112
US

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

JOHN, Varghese
1722 18th Avenue
San Francisco, California 94112
US

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

MAILLARD, Michel
219 Shorebird Circle
Redwood Shores, California 94065
US

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

CHRUSCIEL, Robert Alan
519 Cherryview Drive
Portage, Michigan 49024
US

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Sheet No. 3.

International application No.
PCT/US02/22255

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

FISHER, Jed
3517 Old Colony Road
Kalamazoo, Michigan 49008
US

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

JACOBS, Jon
103 Merriweather Lane
Kalamazoo, Michigan 49006
US

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

FRESKOS, John N.
7572 York Drive
Clayton, Missouri 63105
US

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

BROWN, David L.
15504 Twingate
Chesterfield, Missouri 63017
US

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

International application No. PCT/US02/22255 236

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

FOBIAN, Yvette M.
580 Eagles Nest Court\
Wildwood, Missouri 63011
US

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

International application No. PCT/US02/22255 237

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative

and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official The address must include postal code and name of country.)*

SHALTOUT, Raafat M.
MCDONNELL BOEHNEN HULBERT & BERGHOFF
300 South Wacker Drive, Suite 3200
Chicago, Illinois 60606
US

Telephone No.
(312) 913 0001

Facsimile No.
(312) 913 0002

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office
45,092

☐ **Address for correspondence:** Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 34

the claims ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34

the drawings ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.
☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.
☐ which is the language of publication of the international application.
☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Sheet No. 6.

International application No.
PCT/US02/22255 238

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:			For International Preliminary Examining Authority use only: received	not received
1. translation of international application	:	sheets	☐	☐
2. amendments under Article 34	:	sheets	☐	☐
3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19	:	sheets	☐	☐
4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19	:	sheets	☐	☐
5. letter	:	sheets	☐	☐
6. other *(specify)*	:	sheets	☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

1. ☒ fee calculation sheet
2. ☐ original separate power of attorney
3. ☐ original general power of attorney
4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:
5. ☐ statement explaining lack of signature
6. ☐ sequence listings in computer readable form
7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings
8. ☒ other *(specify)*: Form 1037

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

Raafat M. Shaltout

Raafat M. Shaltout, Agent

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:
2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):
3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

239

Europäisches Patentamt | European Patent Office | Office européen des brevets

Einsender / Sender / Expéditeur

SHALTOUT, Raafat M.
McDonnell Boehnen Hulbert & Berghogg
300 South Wacker Drive, Suite 3200
Chicago, Illinois 60606
United States of America

Fax No.: (312) 913 0002

D-80298 München
(+49-89) 2399-0
Tx 523 656 epmu d
Fax (+49-89) 23 99-44 65

P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
(+31-70) 340-2040
Tx 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

D-10958 Berlin
(+49-30) 25901-0
Fax (+49-30) 25901-840

Bestätigung über den Eingang nachgereichter Unterlagen für Patentanmeldungen/Patente beim Europäischen Patentamt

Datum und Ort des Eingangs sind aus der Perforation dieser Eingangsbestätigung ersichtlich
(M + Datum = Einreichungsort München; H + Datum = Einreichungsort Den Haag; Datum + B = Einreichungsort Berlin)

Acknowledgement of receipt for subsequently filed items relating to patent applications/patents at the European Patent Office

Date and place of receipt are shown by the perforation appearing on this receipt
(M + date = Munich as place of receipt; H + date = The Hague as place of receipt; date + B = Berlin as place of receipt)

Accusé de réception à l'Office européen des brevets de pièces produites postérieurement au dépôt d'une demande de brevet/ à la délivrance d'un brevet européen

La date et le lieu de réception sont indiqués par la perforation du présent accusé de réception
(M + date = pièces reçues à Munich; H + date = pièces reçues à La Haye; date + B = pièces reçues à Berlin)

Eingereichte Unterlagen Anmeldungs- (und Direktions-*) Nr./Patent Nr. Application (and Directorate*) No./Patent No. N° de la demande (et de la direction*)/n° du brevet	Items filed Ihr Zeichen Your reference Votre référence	Pièces envoyées ggfs. Art und Datum der Unterlagen** Nature and date of items (optional)** Nature et date des pièces (facultatif)**
1 PCT/US02/22255	01-1733-C	PCT Chapter II Demand
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		

* falls bereits bekannt
** Der Eingang der angegebenen Unterlagen wird bestätigt.
Enthält diese Spalte keine Eintragungen, so wird lediglich bestätigt, daß eine Sendung zu dem angegebenen Aktenzeichen eingegangen ist.

* if already known
** The receipt of the items indicated is confirmed
If this column does not contain any entries, it is only confirmed that an item has been received for the indicated file.

* si déjà connu
** La réception des pièces indiquées est confirmée.
Faute de mention dans cette colonne, le présent accusé de réception se rapporte à une pièce quelconque envoyée sous la référence indiquée.

EPA/EPO/OEB Form 1037.1 03.89
Eingangsbestätigung für Einsender
Acknowledgement of receipt for sender
Accusé de réception expéditeur

DOCKETED

APR 0 9 2003

PATENT COOPERATION TREATY

240

DUE DATE BY: 4/15/03 PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

DOCTER, Stephen, H.
McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff
300 South Wacker Drive, Suite 3200
Chicago, IL 60606
United States of America

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)	
24 March 2003 (24.03.03)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
01-1733-C	
International application No.	**International filing date (day/month/year)**
PCT/US02/22255	11 July 2002 (11.07.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
GAILUNAS, Andrea 1080 Eddy Street, #501 San Francisco, CA 94109 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[ ] the person [ ] the name [X] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
GAILUNAS, Andrea 1105 Baywater Avenue, Apartment #1 Burlingame, CA 94010 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[X] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Jean-Marie MCADAMS (Fax 338 7010)
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338 9913

Form PCT/IB/306 (March 1994)

005540824

DOCKETED

APR 0 9 2003

DUE DATE:
BY:

PATENT COOPERATION TREATY

241

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

DOCTER, Stephen, H.
McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff
300 South Wacker Drive, Suite 3200
Chicago, IL 60606
United States of America

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 24 March 2003 (24.03.03)	
Applicant's or agent's file reference 01-1733-C	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US02/22255	International filing date (day/month/year) 11 July 2002 (11.07.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[X] the person [ ] the name [ ] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
MICKELSON, John 580 Eagles Nest Court Wildwood, Missouri 63011 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:
Additional inventor/applicant for US only.

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[X] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Jean-Marie MCADAMS (Fax 338 7010)
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338 9913

240
242

Europäisches Patentamt | European Patent Office | Office européen des brevets

Einsender / Sender / Expéditeur:
SHALTOUT, Raafat M.
McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff
300 South Wacker Drive, Suite 3200
Chicago, Illinois 60606
United States of America

Fax No.: (312) 913 0002

RECEIVED
FEB 18 2003
BY:

D-80298 München
(+49-89) 2399-0
Tx 523 656 epmu d
Fax (+49-89) 23 99-44 65
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
(+31-70) 340-2040
Tx 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016
D-10958 Berlin
(+49-30) 25901-0
Fax (+49-30) 25901-840

Bestätigung über den Eingang nachgereichter Unterlagen für Patentanmeldungen/Patente beim Europäischen Patentamt

Datum und Ort des Eingangs sind aus der Perforation dieser Eingangsbestätigung ersichtlich
(M + Datum = Einreichungsort München;
H + Datum = Einreichungsort Den Haag;
Datum + B = Einreichungsort Berlin)

Acknowledgement of receipt for subsequently filed items relating to patent applications/patents at the European Patent Office

Date and place of receipt are shown by the perforation appearing on this receipt

(M + date = Munich as place of receipt;
H + date = The Hague as place of receipt;
date + B = Berlin as place of receipt)

Accusé de réception à l'Office européen des brevets de pièces produites postérieurement au dépôt d'une demande de brevet/ à la délivrance d'un brevet européen

La date et le lieu de réception sont indiqués par la perforation du présent accusé de réception
(M + date = pièces reçues à Munich;
H + date = pièces reçues à La Haye;
date + B = pièces reçues à Berlin)

Eingereichte Unterlagen Anmeldungs- (und Direktions-*) Nr./Patent Nr. Application (and Directorate*) No./Patent No. N° de la demande (et de la direction*)/N° du brevet	Items filed Ihr Zeichen Your reference Votre référence	Pièces envoyées ggfs. Art und Datum der Unterlagen** Nature and date of items (optional)** Nature et date des pièces (facultatif)**
1 PCT/US02/22266	01-1733-C	PCT Chapter II Demand
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		

* falls bereits bekannt

** Der Eingang der angegebenen Unterlagen wird bestätigt.
Enthält diese Spalte keine Eintragungen, so wird lediglich bestätigt, daß eine Sendung zu dem angegebenen Aktenzeichen eingegangen ist.

* if already known

** The receipt of the items indicated is confirmed.
If this column does not contain any entries, it is only confirmed that an item has been received for the indicated file.

* si déjà connu

** La réception des pièces indiquées est confirmée.
Faute de mention dans cette colonne, le présent accusé de réception se rapporte à une pièce quelconque envoyée sous la référence indiquée.

EPA/EPO/OEB Form 1037.3 03.99
Zum Vordruck kein Einsender
No remarks by sender
Cadre expéditeur

Empfangszeit 7.Feb. 23:23

DOCKETED

APR 0 9 2003

DUE DATE: PCT
BY:

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

DOCTER, Stephen, H.
McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff
300 South Wacker Drive, Suite 3200
Chicago, IL 60606
United States of America

Date of mailing (day/month/year)	
24 March 2003 (24.03.03)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
01-1733-C	
International application No.	**International filing date (day/month/year)**
PCT/US02/22255	11 July 2002 (11.07.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[X] the person [ ] the name [ ] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
TENBRINK, Ruth 5725 DE Avenue East Kalamazoo, Michigan 49004 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:
Additional inventor/applicant for US only.

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[X] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338 9813

Jean-Marie MCADAMS (Fax 338 7010)

Form PCT/IB/308 (March 1994)

005540931

DOCKETED

APR 0 9 2003

DUE DATE:
BY:

PATENT COOPERATION TREATY

244

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

DOCTER, Stephen, H.
McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff
300 South Wacker Drive, Suite 3200
Chicago, IL 60606
United States of America

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year)	
24 March 2003 (24.03.03)	
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
01-1733-C	
International application No.	**International filing date (day/month/year)**
PCT/US02/22255	11 July 2002 (11.07.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[X] the person [ ] the name [ ] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
TUCKER, John, A. 37 Creekridge Court San Mateo, CA 94402 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:
Additional inventor/applicant for US only.

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[X] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Jean-Marie MCADAMS (Fax 338 7010)
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338 9913

Form PCT/IB/308 (March 1994)

005540827

245

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US02/22255 .24032003

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

DOCTER, Stephen, H.
McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff
300 South Wacker Drive, Suite 3200
Chicago, IL 60606
United States of America

Date of mailing (day/month/year)	
24 March 2003 (24.03.03)	
Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTIFICATION
01-1733-C	
International application No.	International filing date (day/month/year)
PCT/US02/22255	11 July 2002 (11.07.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
JACOBS, Jon, S. FRESKOS, John, N. BROWN, David, L. FOBIAN, Yvette, M.	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[X] the person [ ] the name [ ] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:
The above-mentioned persons have been deleted from the application.

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[X] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Jean-Marie MCADAMS (Fax 338 701
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338 9813

DOCKETED

APR 0 9 2003

DUE DATE: _____

BY: _____

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

246

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

DOCTER, Stephen, H.
McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff
300 South Wacker Drive, Suite 3200
Chicago, IL 60606
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 24 March 2003 (24.03.03)	
Applicant's or agent's file reference 01-1733-C	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US02/22255	International filing date (day/month/year) 11 July 2002 (11.07.02)

1. The following indications appeared on record concerning:

[X] the applicant [X] the inventor [ ] the agent [ ] the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
HOM, Roy JOHN, Varghese MAILLARD, Michel CHRUSCIEL, Robert, Alan FISHER, Jed	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

[X] the person [ ] the name [ ] the address [ ] the nationality [ ] the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:
The above-mentioned persons have been deleted from the application.

4. A copy of this notification has been sent to:

[X] the receiving Office
[ ] the International Searching Authority
[ ] the International Preliminary Examining Authority
[X] the designated Offices concerned
[ ] the elected Offices concerned
[ ] other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Jean-Marie MCADAMS (Fax 338.7010)
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338 9813

Form PCT/IB/306 (March 1994)

005540940

247

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/US 02/22255

A. Clasificación de la materia de asunto

IPC 7 C07C233/35 A61K/164 A61P25/28

De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o a ambos, clasificación nacional e IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación)

ICP 7 C07C

La documentación mínima buscada no es otra que la documentación mínima para que el alcance de tales documentos se incluya en los campos buscados

La base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y,

donde la búsqueda practicable de los términos de búsqueda se utiliza)

EPO - Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS A SER IMPORTANTES

Categoría *	Citación del documento, indicación, donde es apropiado, de los trámites importantes	*Importancia de la reivindicación No.*
X	EP 0 200 406 A (KISSEI PHARMACEUTICAL) 5 Noviembre 1986 (1986-11-05) resumen; reivindicación 1	*1-19*
X	GB 2 184 730 a (SQUIBB & SONS INC) 1 Julio 1987 (1987-07-01) reivindicaciones 1, 19, 20	*1-19*
X	EP 0 580 402 A (SQUIBB & SONS INC) 26 enero 1994 (1994-01-26) reivindicaciones 1, 22, 24	*1-19*
X	US 6 211 183 B1 (MARLOWE CHARLES K ET AL) 3 Abril 2001 (2001-04-03) Reivindicaciones 1-3	*1-19*

☒ documentos adicionales se listan a continuación de la casilla C.

☒ Los miembros de las familias de patentes se listan en el anexo.

° Categorías especiales de documentos citados:

"A" Documentos que definen el estado general de la técnica que no se considera de particular importancia

"E" Documentos anticipados pero publicados o después de la fecha de presentación internacional

"L" Documentos que pueden arrojar dudas sobre la prioridad de la(s) reivindicación(es) o que se citen para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (como se especifique)

"O" Documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otros medios

"P" Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después que la fecha de prioridad reivindicada

"T" Documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría resaltada en la invención

250

"X" Documento de particular importancia; la invención reivindicada no puede ser considerada novedosa o no puede ser considerada que implica un nivel inventivo cuando los documentos se toman solos

"Y" Documento de particular importancia; la invención reivindicada no puede ser considerada que implica un nivel inventivo cuando el documento se combina con uno u otros más de tales documentos, tales como combinación que son obvias para un experto en la técnica

"&" Documento medio de la misma familia de patente

Fecha real de terminación de la búsqueda internacional

7 Noviembre 2002

fecha de correspondencia del reporte de búsqueda internacional

14/11/2002

Nombre y dirección de correspondencia del ISA

254

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Teléfono. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70)340-3016

Oficial autorizado

Janus, S

210
252

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/US 02/22255

C. (continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS A SER IMPORTANTES		
Categoría	Citación de documento, con indicación, donde se a apropiado de los trámites importantes	Importancia de la reivindicación No.
P, L, X	WO 02 02512 A (UP JOHN CO ;ELAN PHARM INC (US)) 110 ENERO 2002 (2002-01-10) EL DOCUMEMNTO COMPLETO	1-19

253

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/US 02/22255

Casilla I Observaciones en donde ciertas reivindicaciones se encontraron no buscables (continuación del ítem 1 de la primera hoja)

1. ☒ Reivindicaciones Nos.

Ya que ellas se relacionan a la materia objeto no requerida a ser buscada por esta autoridad, a saber:

Aunque las reivindicaciones 17 y 18 se dirigen a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se ha llevado a cabo y se basó en los efectos pretendidos de los compuestos

2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 1-18 (parte), 20

ya que ellas se relacionan a partes de la solicitud internacional que no se ajustan con los requerimientos

prescritos para tal alcance que no se puede llevar a cabo Búsqueda Internacional significativa, específicamente:

ver hoja de INFORMACIÓN ADICIONAL PCT/ISA/210

3. ☐ Reivindicaciones Nos.: ya que ellas son reivindicaciones dependientes y no son redactadas de acuerdo con la segunda y tercera sentencias de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

CONTINUACIÓN DE INFORMACIÓN ADICIONAL DE PCT/ISA/210

La autoridad de búsqueda internacional encontró múltiples invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

255

1. ☐ como todas las búsquedas adicionales requieren tasas fueron oportunamente pagadas por el solicitante, este reporte de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones buscables.

2. ☐ como todas las reivindicaciones buscables pueden ser buscadas sin esfuerzo que justifique una tasa adicional, esta Autoridad no invita al pago de ninguna tasa adicional.

3. ☐ Como solo algunas de las tasas de búsqueda adicionales requeridas fueron pagadas oportunamente por el solicitante, este reporte de búsqueda Internacional cubre solo aquellas reivindicaciones para las cuales se pagó tasa, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ no se pagaron oportunamente tasas de búsqueda adicionales requeridas por el solicitante. Consecuentemente, este reporte de búsqueda Internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; esto es cubierto por las reivindicaciones Nos.:

256

Nota de protesta

- ☐ las tasas de búsqueda adicionales se acompañaron por la protesta del solictante.
- ☐ Ninguna protesta acompañó el pago de tarifas de búsqueda adicional.

252

Solicitud Internacional No.

PCT/US 02/22255

CONTINUACIÓN DE INFORMACIÓN ADICIONAL DE PCT/ISA/210

Continuación de Casilla I.2

Reivindicaciones Nos.: 1-18(parte), 20

La fase inicial de la búsqueda reveló un número muy grande de documentos (más de 80) potencialmente importantes para el asunto de novedad. De tal forma que fueron recuperados muchos documentos que es imposible determinar qué partes de las reivindicaciones se puede decir definen la materia objeto para el cual se puede buscar legítimamente protección (Artículo 6 PCT). Por estas razones, una búsqueda significativa sobre la totalidad completa de las reivindicaciones es imposible.

Adicionalmente, la reivindicación 1 se relaciona a un número extremadamente grande de posibles compuestos. De hecho, la reivindicación contiene muchas opciones, variables, posibles premutaciones, y condiciones que una falta de claridad y concisión dentro del significado del

Artículo 6 PCT surge para tal alcance como para volver imposible una búsqueda significativa de las reivindicaciones.

Por consiguiente,. la búsqueda para las reivindicaciones del compuesto se ha llevado a cabo para aquellas partes de la solicitud que parecen ser claras y concisas, a saber los compuestos de fórmula definidos en la reivindicación 1 para el cual se conoce una indicación médica.

Finalmente, la reivindicación 20 se relaciona a un proceso para la preparación de los compuestos de la reivindicación 1, pero no incluye ninguna característica de proceso; esto indica falta de claridad de tal un alcance que la reivindicación no puede ser buscada del todo.

Se dirige la atención del solicitante al hecho de que las reivindicaciones, o parte de las reivindicaciones, se relacionan a invenciones con respecto de las cuales no se ha establecido reporte de búsqueda internacional no necesita ser sujeto de examen preliminar internacional (Regla 66.1(e) PCT). Se aconseja al solicitante que la

259

política EPO cuando actúa como Autoridad Examinadora Preliminar Internacional normalmente no lleva acabo un examen preliminar sobre la materia que no se ha buscado. Este es el caso a parte de si o no las reivindicaciones son corregidas siguiendo el recibo del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US 02/22255

Documento Patente citado en el reporte	*de*	*Fecha de publicación*	*Miembros de familia de patente(s)*	*Fecha de publicación*
EP 0200406	A	05-11-1986	JP 1829704 C	15-03-1994
			JP 61236770 A	22-10-1986
			EP 0200406 A2	05-11-1986
GB 2184730	A	01-07-1987	CA 1297631 A1	17-03-1992
			DE 3643977 A1	02-07-1987
			FR 2592048 A1	26-06-1987
			IT 1213574 B	20-12-1989
			JP 62164658 A	21-07-1987
			US 4757050 A	12-07-1988

260

EP 0580402	A	26-01-1994	US	5559256 A	24-09-1996
			AU	677194 B2	17-04-1997
			AU	4165993 A	27-01-1994
			CA	2100894 A1	21-01-1994
			CN	1085546 A	20-04-1994
			EP	0580402 A2	26-01-1994
			FI	933277 A	21-01-1994
			HU	67090 A2	30-01-1995
			HU	9500679 A3	28-11-1995
			JP	6206857 A	26-07-1994
			NO	932620 A	21-01-1994
			US	5760036 A	02-06-1998
			US	5776933 A	07-07-1998
			BG	97961 A	31-03-1995
			CZ	9301437 A3	15-02-1995
			MX	9304351 A1	28-02-1994
			PL	299738 A1	05-04-1994
			SK	76093 A3	05-10-1994
			ZA	9305243 A	17-02-1994
US 6211183	B1	03-04-2001	AU	747531 B2	16-05-2002
			AU	6962398 A	11-11-1998
			EP	0975625 A1	02-02-2000
			JP	2002513412 T	08-05-2002
			NZ	500354 A	30-11-2001
			WO	9846591 A1	22-10-1998
WO 0202512	A	10-01-2002	AU	7168601 A	14-01-2002
			AU	7309401 A	14-01-2002
			AU	7311301 A	14-01-2002
			AU	7313201 A	14-01-2002
			AU	7313701 A	14-01-2002
			WO	0202505 A2	10-01-2002
			WO	0202518 A2	10-01-2002
			WO	0202506 A2	10-01-2002
			WO	0202520 A2	10-01-2002
			WO	0202512 A2	10-01-2002
			US	2002143177 A1	03-10-2002
			US	2002128255 A1	12-09-2002
			US	2002016320 A1	07-02-2002

261

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial De Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
23 de Enero 2003 (23.01.2003)

PCT

(10) Número de Solicitud Internacional
WO 03/006423 A1

(51) Clasificación de Patente Internacional[7]:
C07C 233/35, A61K 31/164, A61P 25/28,

760
762

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/US02/22255

(22) Fecha de Presentación Internacional:

11 Julio 2002 (11.07.2002)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de publicación: Inglés

(30) Datos de Prioridad:

60/304,525	11 Julio 2001 (11.07.2001)	US
60/308,756	30 Julio 2001 (30.07.2001)	US
60/341,341	17 Diciembre 2001 (17.12.2001)	US
60/341,416	17 Diciembre 2001 (17.12.2001)	US
60/344,872	21 Diciembre 2001 (21.12.2001)	US
60/380,574	21 Diciembre 2001 (21.12.2001)	US

(71) Solicitante (*para todos los Estados designados excepto US*): **ELAN PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 800 Gateway Boulevard, South San Franciscco, Ca 94080 (US). PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henrietta, Kalamazoo, MI 49007 (US).

763

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (*solo para US*): **GAILUNAS, Andrea** [US/US]; 1080 Eddy Street, #501, San Fancisco, CA 94109 (US). **HOM, Roy** [US/US]; 82 Inalámbrico Court, San Francisco, CA 94112 (US). **JOHN, Varghese** [US/US]; 1722 18th Avenue, San Franciscco, CA 94122 (US). **MAILLARD, Michel** [US/US]; 219 Shorebird Circle, Redwood Shores, CA 94065 (US). **CHRUSIEL, Robert, Alan** [US/US]; 519 Cherryview Drive, Portgate, MI 49024 (US). **FISHER, Jed** [US/US]; 3517 Old Colony Road, Kalamazoo, Mi 49008 (US). **Jacobs, Jon** [US/US]; 103 Merriweather Lane, Kalamazoo, MI 49006 (US). **FRESKOS, John, N.** [US/US]; 7572 Yorkdrive, Clayton, MO 63105 (US). **BROWN, David, L.** [US/US]; 15504 Twingate, Chesterfield, MO 63017 (US). **FOBIAN, Yvette, M.** [US/US]; 580 Eagles Nest Ct., Wildwood, MI 63011 (US).

(74) Agente: HEISER, DOCTER, Stephen, H.; McDonnell Boehnen Hulbertb & Berghoff, 300 South Wacker Drive, Suite 3200, Chicago, IL 60606 (US).

(81) Estados Designados (*nacional*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,

LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (*regional*): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- *Con reporte de búsqueda internacional*
- *Antes de la expiración del límite de tiempo para corregir las reivindicaciones y ser republicado en el momento de recibo de las correcciones.*

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "guía de notas sobre códigos y abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada publicación regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: COMPUESTOS DE ALQUILAMIDA N-(3-AMINO-2-HIDROXI-PROPIL) SUSTITUIDOS

(57) Resumen: Se describen compuestos de la fórmula (I): útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades similares. Estos compuestos incluyen inhibidores de la enzima betasecretasa que son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades caracterizadas por la deposición de un péptido beta A en un mamífero. Los compuestos de la invención son útiles en composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento para reducir una formación de péptido beta A.

Compuestos de alquilamida sustituídos N-(3-amino-2-hidroxi-propil)

Esta solicitud reclama el beneficio de la solicitud de patente provisional estadounidense No. 60/304,525, presentada en Julio 11, 2001; la solicitud de patente provisional estadounidense No. 60/308,756, presentada en Julio 30, 2001; la solicitud de patente provisional estadounidense No. 60/341,341, presentada en Diciembre 17, 2001; la solicitud de patente U.S No. 60/341,416, presentada en Diciembre 17, 2001; la solicitud de patente provisional estadounidense No. 60/344,872, presentada en Diciembre 21, 2001; y la solicitud de patente provisional estadounidense No. 60/380,574, presentada en Diciembre 21, 2001.

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

La invención se relaciona con compuestos de N- (3-amino-2-hidroxi-propil)-aril-, heteroaril-, cicloalquil- y heterociclil-alquilamida y tales compuestos que son útiles para el tratamiento de Alzheimer. Más

específicamente, la invención se relaciona con tales compuestos que son capaces de inhibir la beta-secretasa, una enzima que rompe la proteína precursora amiloide para producir el beta péptido amiloide (A beta), un componente mayor de las placas amiloides encontradas en los cerebros de las personas que sufren el Alzheimer.

2. Descripción del Arte Relacionado

La enfermedad de Alzheimer (AD) es una enfermedad progresiva degenerativa del cerebro principalmente asociada con la edad. La presentación clínica de la AD se caracteriza por la pérdida de la memoria, cognición, razonamiento, juicio, y orientación. A medida que la enfermedad progresa, las habilidades motoras, sensoriales y lingüísticas también son afectadas hasta que existe un deterioro o empeoramiento de las funciones cognitivas múltiples. Estas pérdidas cognitivas ocurren gradualmente, pero típicamente conllevan a un deterioro severo y muerte eventual en el rango de cuatro a doce años.

La enfermedad de Alzheimer está caracterizada por dos observaciones patológicas en el cerebro: Marañas

neurofibrilares y placas beta amiloide (o neuríticas), que comprenden predominantemente un agregado de un fragmento de péptido conocido como A beta. Los individuos con AD exhiben depósitos característicos de beta-amiloide en el cerebro (placas de beta amiloide) y en los vasos sanguíneos cerebrales (angiopatía beta amiloide) lo mismo que marañas neurofibrilares. Las marañas neurofibrilares ocurren no solamente en la enfermedad de Alzheimer sino también en otros desórdenes inducidos por demencia. En la autopsia gran número de estas lesiones se encuentran generalmente en las áreas del cerebro humano importantes para la memoria y el conocimiento.

Números más pequeños de estas lesiones en una distribución anatómica mas restringida se encuentran en los cerebros de los humanos de mayor edad que no sufren de un AD clínico. Las placas amiloidogénicas y la angiopatía vascular amiloide también caracteriza el cerebro de los individuos con trisomía 21 (Síndrome de Down), hemorragia cerebral hereditaria con Amiloidosis del tipo Holandés (HCHWA-D), y otros desórdenes neurodegenerativos. La Beta-amiloide es un rasgo que define el AD, y se cree ahora que es el precursor causativo en el desarrollo de la enfermedad. La

deposición de A beta en áreas del cerebro responsable por las actividades cognitivas es un factor principal en el desarrollo de AD. Las placas Beta-amiloides están predominantemente compuestas del péptido amiloide beta (A beta, también algunas veces designado como betaA4). Un péptido beta es derivado por proteólisis de la proteína precursora amiloide (APP) y comprende entre 39-42 aminoácidos. Las diversas proteasas llamadas secretasas están involucradas en el procesamiento del APP.

El rompimiento del APP en el terminal-N del péptido A beta por la beta-secretasa y el terminal-c por una o mas gama-secretasas constituye un trayecto o camino beta-amiloidogénico, es decir el trayecto por el cual el A beta se forma. El rompimiento del APP por el Alfa-secretasa produce alfa-sAPP, una forma secretada de APP que no resulta en la formación de de placa beta-amiloide. Este trayecto alterno precede la formación del péptido A beta. Una descripción de los fragmentos procesadores proteolíticos del APP se encuentra, por ejemplo, en la patente estadounidense No. 5, 441,870; 5, 721, 130; y 5, 942, 400.

Una proteasa de aspartilo ha sido identificada como la enzima responsable por el procesamiento del APP y el rompimiento del beta-secretasa. La enzima beta-secretasa ha sido descrita usando una nomenclatura variada, incluyendo BACE, Asp, y Memapsina. Ver, por ejemplo Sindha et al., 1999, *Nature* 402:537-554 (p501) y la solicitud PCT publicada W00/17369.

Diversas líneas de evidencia indican que la deposición progresiva cerebral del péptido beta-amiloide (A beta) juega un papel seminal en la patogénesis del AD y pude preceder los síntomas cognitivos por años o décadas. Ver, por ejemplo, Selkoe, 1991, Neuron 6:487. La liberación de A beta de las células neuronales crecidas en cultivo y en la presencia de A beta en un fluído cerebroespinal (CSF) tanto de individuos normales como en pacientes con AD ha sido demostrada. Ver, por ejemplo, Seubert et al., 1992, *Nature* 359:325-327.

Se ha propuesto que el péptdio A beta se acumula como un resultado del procesamiento del APP por la beta-secretasa, de este modo la inhibición de esta actividad de la enzima es deseable para el tratamiento del AD. El procesamiento in vivo del APP en el sitio de rompimiento

de la beta-secretasa se piensa que es una etapa de paso limitado en la producción de A beta, y por lo tanto es un objetivo terapéutico para el tratamiento del AD. Ver por ejemplo, Sabbagh, m., et al., 1997, *Alz. Dis. Rev. 3, 1-19*.

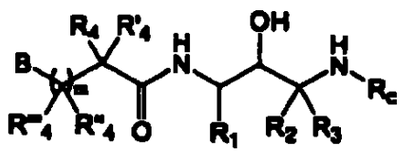
Ratones destruidos por BACE1 fallaron en producir A beta, y presentaron un fenotipo normal. Cuando se cruzaron con ratones transgénicos que sobre expresaban APP, la progenie mostró cantidades reducidas de A beta en los extractos de cerebro en comparación a los animales de control (Luo et al., 2001 *Nature Neuroscience* 4:231-232). Esta evidencia soporta adicionalmente la propuesta de que la inhibición de la actividad de beta-secretasa y la reducción de A beta en el cerebro suministra un método terapéutico para el tratamiento de AD y de otros desórdenes por beta-amiloide.

Al momento no hay tratamientos efectivos para detener, prevenir, o reversar la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de agentes farmacéuticos capaces de ralentizar el progreso de la enfermedad de Alzheimer y/o prevenirla en primer lugar.

Los compuestos que son inhibidores efectivos de beta-secretasa, que inhiben el rompimiento de la APP mediada por beta-secretasa, que son inhibidores efectivos de la producción de A beta, y/o son efectivos para reducir los depósitos o placas beta amiloide, son necesarios para el tratamiento y prevención de la enfermedad caracterizada por depósitos beta amiloides, tales como la AD.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención suministra compuestos de fórmula (I):



(I)

En donde

m es 0 - 5;

B es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados de R_6, R'_6, R''_6 y R'''_6, o

B es cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho grupos independientemente seleccionados de R_{6a}, R_{6b}, R'_{6a}, R'_{6b}, R''_{6a}, R''_{6b}, R'''_{6a} y R'''_{6b};

R_4 y R'_4 independientemente son H, -NRR', -SR, -CN, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-CO_2R$, $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), $-N(R)(SO_2R')$, $-SO_2R$, -C(=O)R, $-NO_2$, halógeno, arilo-$(CH_2)_{0-4}$, heteroarilo-$(CH_2)_{0-4}$, o

alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_7 o alquinilo C_2-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de -NRR', -SR, -CN, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-CO_2R$, $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), $-N(R)(SO_2R')$, $-SO_2R$, -C(=O)R, $-NO_2$, halógeno, -arilo $(CH_2)_{0-4}$, y heteroarilo $(CH_2)_{0-4}$, o

R_4 y R'_4 juntos son oxo;

R''_4 y R'''_4 independientemente son H, -OR, -NRR', -SR, -CN, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-CO_2R$, $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), $-N(R)(SO_2R')$, $-SO_2R$, -C(=O)R, $-NO_2$, halógeno, arilo $(CH_2)_{0-4}$, heteroarilo $(CH_2)_{0-}$

$_4$, o

alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_7 o alquinilo C_2-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de -OR, -NRR', -SR, -CN, -OCF_3, -CF_3, CONRR', -CO_2R, -SO_2NRR', -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), -N(R)(SO_2R'), -SO_2R, -C(=O)R, -NO_2, halógeno, arilo $(CH_2)_{0-4}$, y heteroarilo $(CH_2)_{0-4}$, o

R''$_4$ y R'''$_4$ juntos son oxo;

R y R' independientemente son -H, alquilo (C_1-C_{10}), -$(CH_2)_{0-4}$-R_{arilo}, -$(CH_2)_{0-4}$-$R_{heteroarilo}$, -$(CH_2)_{0-4}$-$R_{heterociclilo}$, o

alquenilo C_2-C_7 o alquinilo C_2-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_3, amino, mono- o dialquilamino, y alquilo C_1-C_6, o

-$(CH_2)_{0-4}$- cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_3,

amino, mono- o dialquilamino, y alquilo C_1-C_6;

R_1 es $-(CH_2)_{1-2}-S(O)_{0-2}-$(alquilo C_1-C_6), o

alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, -OH, =O, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, mono- o dialquilamino, -N(R)C(O)R'-, -OC(=O)-amino y -OC(=O)-mono- o dialquilamino, o

alquenilO C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino, o

arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquil-arilo C_1-C_6, alquil-heteroarilo C_1-C_6, o alquil-heterociclilo C_1-C_6, en donde las porciones de anillo de cada uno están opcionalmente sustituidas con 1, 2, 3, o 4 grupos independientemente seleccionados de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-NR_{105}R'_{105}$, $-CO_2R$, -N(R)COR', o $-N(R)SO_2R'$, -c(=O)-alquilo (C_1-C_4), $-SO_2$-amino, $-SO_2$ -mono o dialquilamino, -C(=O)-amino, -C(=O)-mono o dialquilamino, $-SO_2$-alquilo

(C_1-C_4), o

alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2,o 3 grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, o

cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, alquilo C_1-C_6 y mono y mono- o dialquilamino, o

alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, mono- o dialquilamino y alquilo C_1-C_3, o

alquenilo C_2-C_{10} o alquinilo C_2-C_{10} cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, alquilo C_1-C_3 y mono- o dialquilamino; y el grupo heterociclilo está además opcionalmente sustituido con oxo;

R_6, R'_6, R''_6, R'''_6, R_{6a}, R_{6b}, $R'6_a$, R'_{6b}, R''_{6a}, R''_{6b}, R'''_{6a}, y R'''_{6b} independientemente son -OR, $-NO_2$,

halógeno, $-CO_2R$, $-C\equiv N$, $-NRR'$, $-SR$, $-SO_2R$, $-C(=O)R$, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-CONRR'$, $-SO_2NRR'$, $-O-P(=O)(OR)(OR')$, $-N(R)(COR')$, $-N(R)(SO_2R')$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(CH_2)_{0-4}-CONRR'$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquilo C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquenilo C_2-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquinilo C_2-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(cicloalquilo C_3-C_7), $-(CH_2)_{0-4}-R_{arilo}$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{heteroarilo}$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{heterociclilo}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{arilo}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{heteroarilo}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{heterociclilo}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{10}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{11}$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}-SO-$(alquilo C_1-C_8), $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$(alquilo C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$(cicloalquilo C_3-C_7), $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ o $R_{11})-CO-O-R_{11}$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ o $R_{11})-CO-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ o $R_{11})-CS-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ o $R_{11})-CO-R_7$, $-(CH_2)_{0-4}-NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{10}$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-$(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(O-R_{arilo})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{11})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{11})-COOH$, $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{11})$, cicloalquilo C_3-C_7, $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ o $R_{11})-SO_2-R_7$, o $-(CH_2)_{0-4}-$cicloalquilo C_3-C_7, o

alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_6, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OR$, $-NO_2$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CO_2R$, $-C\equiv N$, $-NRR'$, $-SR$, $-SO_2R$, $-C(=O)R$, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-CONRR'$, $-SO_2NRR'$, $-O-P(=O)(OR)(OR')$, $-N(R)(COR')$, $-N(R)(SO_2R')-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquilo C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$

(alquenilo C_2-C_{12}), -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(alquinilo C_2-C_{12}), -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(cicloalquilo C_3-C_7), -$(CH_2)_{0-4}$-R_{arilo}, -$(CH_2)_{0-4}$-$R_{heteroarilo}$, -$(CH_2)_{0-4}$-$R_{heterociclilo}$, -$(CH_2)_{0-4}$-CO-R_{arilo}, -$(CH_2)_{0-4}$-CO-$R_{heteroarilo}$, -$(CH_2)_{0-4}$-$R_{heterociclilo}$, -$(CH_2)_{0-4}$-CO-R_{10}, -$(CH_2)_{0-4}$-CO-O-R_{11}, -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-$NR_7R'_7$, -$(CH_2)_{0-4}$-SO-(alquilo C_1-C_8), -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(alquilo C_1-C_{12}), -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(cicloalquilo C_3-C_7), -$(CH_2)_{0-4}$-N(H o R_{11})-CO-O-R_{11}, -$(CH_2)_{0-4}$-N(H o R_{11})-CO-N(R_{11})$_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-N(H o R_{11})-CS-N(R_{11})$_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-N(-H o R_{11})-CO-R_7, -$(CH_2)_{0-4}$-$NR_7R'_7$, -$(CH_2)_{0-4}$-R_{10}, -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-(alquilo C_1-C_6), -$(CH_2)_{0-4}$-O-P(O)-(O-R_{aril})$_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-N(R_{11})$_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-O-CS-N(R_{11})$_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{11}), -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{11})-COOH, -$(CH_2)_{0-4}$-S-(R_{11}), cicloalquilo C_3-C_7, -$(CH_2)_{0-4}$-N(-H o R_{11})-SO_2-R_7, o -$(CH_2)_{0-4}$- cicloalquilo C_3-C_7, o

alquenilo C_2-C_7 o alquinilo C_2-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno o -OH, o

alquenilo C_2-C_7 o alquinilo C_2-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino, o

-$(CH_2)_{0-4}$-O-(alquilo C_1-C_6), en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno, dos, tres, cuatro, o cinco de halógeno, o

cualquiera de dos de R_{6a}, R_{6b}, R'_{6a}, R'_{6b}, R''_{6a}, R''_{6b}, R'''_{6a} y R'''_{6b} juntos son oxo;

R_7 y R'_7 son iguales o diferentes y representan -H, cicloalquilo -C_3-C_7, -(alquilo C_1-C_2)-(cicloalquilo C_3-C_7), -(alquilo C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_3), alquenilo -C_2-C_6, alquinilo -C_2-C_6, cadena alquilo -C_1-C_6 con un enlace doble y un triple enlace, o alquilo -C_1-C_6 opcionalmente sustituido con -OH o -NH_2; o; alquilo -C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno; o

heterociclilo opcionalmente sustituido con halógeno, amino, mono- o dialquilamino, -OH, -C≡N, -SO_2-NH_2, -SO_2-NH- alquilo C_1-C_6, -SO_2-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -SO_2-(alquilo C_1-C_4), -CO-NH_2, -CO-NH- alquilo C_1-C_6, oxo y -CO-N(alquilo C_1-C_6)$_2$; o

alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3,

halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de halógeno;

arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, amino, mono- o dialquilamino, -OH, -C≡N, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ alquilo $-C_1-C_6$, $-SO_2-N$(alquilo $C_1-C_6)_2$, $-SO_2-$(alquilo C_1-C_4), $-CO-NH_2$, -CO-NH alquilo $-C_1-C_6$, y $-CO-N$(alquilo $C_1-C_6)_2$; o

alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales

está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de halógeno;

R_{10} es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_6;

R_{11} es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, -$(CH_2)_{0-2}$-R_{arilo}, o -$(CH_2)_{0-2}$-$R_{heteroarilo}$;

R_{arilo} es arilo opcionalmente sustituido con halógeno, amino, mono- o dialquilamino, -OH, -C≡N, -SO_2-NH_2, -SO_2-NH-alquilo C_1-C_6, -SO_2-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -SO_2-(alquilo C_1-C_4), -CO-NH_2, -CO-NH- alquilo C_1-C_6, o -CO-N(alquilo C_1-C_6)$_2$; o

alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_3, amino, y

mono- o dialquilamino; o

alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de halógeno;

$R_{heteroarilo}$ es heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, amino, mono- o dialquilamino, -OH, -C≡N, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2$-NH-alquilo C_1-C_6, $-SO_2$-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, $-SO_2$-(alquilo C_1-C_4), $-CO-NH_2$, -CO-NH alquilo-C_1-C_6, o -CO-N(alquilo C_1-C_6)$_2$; o

Alquilo c_1-c_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos

independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de halógeno;

$R_{heterociclilo}$ es heterociclilo opcionalmente sustituido con halógeno, amino, mono- o dialquilamino, -OH, -C≡N, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ alquilo $-C_1-C_6$, $-SO_2-N$(alquilo C_1-$C_6)_2$, $-SO_2-$(alquilo C_1-C_4), $-CO-NH_2$, -CO-NH- alquilo C_1-C_6, =O o $-CO-N$(alquilo C_1-$C_6)_2$; o

alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de halógeno;

R_2 es

-H; o $(CH_2)_{0-4}$-R_{arilo} y -$(CH_2)_{0-4}$-$R_{heteroarilo}$; o

alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o -$(CH_2)_{0-4}$- cicloalquilo C_3-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino;

R_3 es -H, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, -$(CH_2)_{0-4}$-R_{arilo}, o -$(CH_2)_{0-4}$-$R_{heteroarilo}$; o

alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, y

mono- o dialquilamino; o

$-(CH_2)_{0-4}-$ cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

R_2 y R_3 tomados juntos con el átomo de carbono al cual ellos están adheridos forman un carbociclo de tres, cuatro, cinco, seis, o siete átomos de carbono, en donde un átomo es opcionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de -O-, -S-, SO_2-, y $-NR_8-$;

R_C es hidrógeno, arilo $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, heteroarilo $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, heterociclilo $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, arilo-heteroarilo $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, arilo-heterociclilo $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, arilo-arilo $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, heteroarilo-arilo $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, heteroarilo - heterociclilo $(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, heteroarilo-heteroarilo $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, heterociclilo - heteroarilo $(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, heterociclilo-heterociclilo $-(CR_{24s}R_{250})_{0-4}$, heterociclilo-arilo $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, $-[C(R_{255})(R_{260})]_{1-3}-CO-N-(R_{255})_2-CH(arilo)_2-CH(heteroarilo)_2$, $-CH(heterociclilo)_2-CH(arilo)(heteroarilo)$, $-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH)-(CH_2)_{0-1}-arilo$, $-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH-(CH_2)_{0-}$

$_1$-heteroarilo, -CH(-arilo o -heteroarilo)-CO-O(alquilo C_1-C_4), -CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-fenil-NO_2, (alquilo C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6)-OH; -CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)$_2$, -$(CH_2)_{0-6}$-C(=NR_{235})($NR_{235}R_{240}$), o

alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de R_{205}, -OC=O$NR_{235}R_{240}$, -S(=O)$_{0-2}$(alquilo C_1-C_6), -SH, -NR_{235}C=O$NR_{235}R_{240}$, -C=O$NR_{235}R_{240}$, y -S(=O)$_2NR_{235}R_{240}$, o

-$(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilo -(C_3-C_8) en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de R_{205}-CO_2H, y -CO_2-(alquilo C_1-C_4), o

anillo ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo fusionado a arilo, heteroarilo, o heterociclilo en donde uno, dos o tres carbonos del ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo están opcionalmente reemplazados con un heteroátomo independientemente seleccionado de NH, NR_{215}, O, o S(=O)$_{0-2}$, y en donde el grupo ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son

independientemente R_{205}, =O, $-CO-NR_{235}R_{240}$, o $-SO_2-$(alquilo C_1-C_4), o

alquenilo C_2-C_{10} o alquinilo C_2-C_{10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R_{205}, en donde cada arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R_{200}, y en donde cada heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 R_{210};

R_{200} en cada ocurrencia se selecciona independientemente de -OH, $-NO_2$, halógeno, $-CO_2H$, C≡N, $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquilo C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquenilo C_2-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquinilo C_2-C_2), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(cicloalquilo C_3-C_7), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$arilo, $-(CH_2)_{0-4}-CO-$heteroarilo, $-(CH_2)_{0-4}-CO-$heterociclilo, $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{215}$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-SO-$(alquilo C_1-C_8), $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$(alquilo C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$(cicloalquilo C_3-C_7) $-(CH_2)_{0-4}-N$(H o R_{215})$-CO-O-R_{215}$, $-(CH_2)_{0-4}-N$(H o R_{215})$-CO-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N$(-H o R_{215}) $-CO-R_{220}$, $-(CH_2)_{0-4}-NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-$(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{240})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})-COOH$, $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{215})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-$(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1,

2, 3, o 5 -F), cicloalquilo C_3-C_7, -$(CH_2)_{0-4}$-N(H o R_{215})-SO_2-R_{220}, -$(CH_2)_{0-4}$-cicloalquilo C_3-C_7, o

alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R_{205}, o

alquenilo C_2-C_{10} o alquinilo C_2-C_{10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R_{205}, en donde

los grupos arilo y heteroarilo en cada ocurrencia están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente R_{205}, R_{210}, o

alquilo C_1-C_6 sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente R_{205}, R_{210}, y en donde

el grupo heterociclilo en cada ocurrencia está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente R_{210};

R_{205} en cada ocurrencia está independientemente seleccionado de alquilo C_1-C_6, halógeno, -OH, -O-fenilo, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_6) o N-

(alquilo C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6);

R_{210} en cada ocurrencia está independientemente seleccionado de alojen, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -$NR_{220}R_{225}$, OH, C≡N, -CO- (alquilo C_1-C_4), SO_2-$NR_{235}R_{240}$, -CO-$NR_{235}R_{240}$, -SO_2-(alquilo C_1-C_4), =O, o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 gruposR_{205};

R_{215} en cada ocurrencia está independientemente seleccionado de alquilo C_1-C_6, -$(CH_2)O_2$-(arilo), alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7 y -$(CH_2)_{0-2}$-(heteroarilo), -$(CH_2)_{0-2}$-(heterociclilo), en donde

El grupo arilo en cada ocurrencia está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente R_{205} o R_{210}, y en donde

Los grupos heterociclilo y heteroarilo en cada ocurrencia están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 R_{210};

R_{220} y R_{225} en cada ocurrencia están independientemente seleccionados de -H, cicloalquilo -C_3-C_7, -(alquilo C_1-

C_2)-(cicloalquilo C_3-C_7), -(alquilo C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_3), -alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo -C_1-C_6 de cadena con un enlace doble y un enlace triple, -arilo, -heteroarilo, y -heterociclilo, o

alquilo -C_1-C_{10} opcionalmente sustituido con -OH, -NH_2 o halógeno, en donde

los grupos arilo, heterociclilo y heteroarilo en cada ocurrencia están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos R_{270}

R_{235} y R_{240} en cada ocurrencia son independientemente H, o alquilo C_1-C_6;

R_{245} y R_{250} en cada ocurrencia están independientemente seleccionados de -H, alquilo C_1-C_4, alquilarilo C_1-C_4, alquilheteroarilo C_1-C_4, hidroxialquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, -$(CH_2)_{0-4}$- cicloalquilo C_3-C_7, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, y fenilo; o

R_{245} y R_{250} son tomados juntos con el átomo de carbono al cual ellos están adheridos para formar un carbociclo de 3, 4, 5, 6, o 7 átomos de carbono, en donde un átomo de

carbono se reemplaza opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de -O-, -S-, $-SO_2-$, y $-NR_{220}-$;

R_{255} y R_{260} en cada ocurrencia están independientemente seleccionados de -H, $-(CH_2)_{1-2}-S(O)_{0-2}-$(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_4)-arilo, -(alquilo C_1-C_4)-heteroarilo, -(alquilo C_1-C_4)-heterociclilo, -arilo, -heteroarilo, -heterociclilo, $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}-$arilo, $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}-$heteroarilo, $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}$ heterociclilo, o

alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o $-(CH_2)_{0-4}-$cicloalquilo C_3-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R_{205}, en donde

cada arilo o fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente R_{205}, R_{210}, o

alquilo C_1-C_6 sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente R_{205} o R_{210}, y en donde

cada heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 R_{210};

R_{265} en cada ocurrencia es independientemente -O-, -S- o -N(alquilo C_1-C_6)-;

R_{270} en cada ocurrencia es independientemente R_{205}, halógeno alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, NR_{235} R_{240}, -OH, -C≡N, -CO-(alquilo C_1-C_4), $-SO_2-NR_{235}R_{240}$, $-CO-NR_{235}R_{240}$, $-SO_2-$(alquilo C_1-C_4), =O, o

Alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o $-(CH_2)_{0-4}-$cicloalquilo c_3-c_7, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R_{205};

La invención también suministra intermedios y métodos útiles para preparar los compuestos de fórmula X.

La invención suministra además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula X.

La presente invención también suministra el uso de un compuesto de fórmula (X) y sales aceptables farmacéuticamente de estas para la fabricación de un medicamento.

La presente invención también suministra un método para tratar un paciente que tiene enfermedad de Alzheimer u otras enfermedades que pueden ser tratadas mediante la actividad de beta-secretasa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

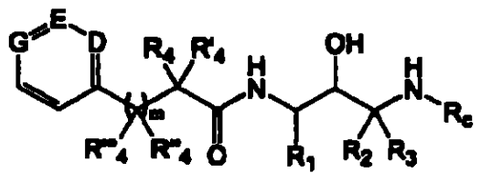
Los compuestos que acompañan la presente invención son aquellos descritos por la fórmula general (I) establecida anteriormente, y las sales farmacéuticamente aceptables y prodrgas de ella.

En una modalidad, los compuestos de fórmula (I) tienen sinestereoquímica.

En una modalidad, los compuestos de fórmula (I) tienen antiestereoquímica.

La invención también suministra intermedios y métodos útiles para preparar los compuestos de fórmula I.

En una modalidad, el compuesto tiene fórmula (Ia):

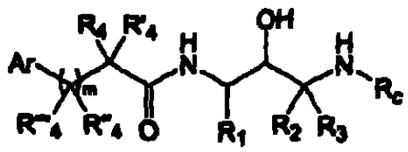


(Ia)

En donde m, R_1, R_2, R_3, R'_4, R''_4, R'''_4 y R_c son como se

definió anteriormente para (II y D, E y G independientemente representan N, N^+-O^- o CR_6 en donde R_6 es como se definió anteriormente para (I), siempre que no más de dos de D, E y G sean N y no más de uno de D, E, y G sean N^+-O^-. El anillo aromático que contiene D, E, y G también puede ser sustituido opcionalmente con hasta cuatro grupos seleccionados de R_6, R'_6, R''_6, R'''_6, según se definieron anteriormente para (I). Los compuestos preferidos para la fórmula (Ia) son aquellos en donde D, E y G son CR_6; R_2 y R_3 son hidrógeno; R_1 es -alquilo con 1 a 3 carbonos - arilo, el arilo es sustituido opcionalmente con 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de halógeno; y R_c es -alquilo C_1-C_3-arilo, y el arilo es sustituido opcionalmente con halógeno o con -alquilo C_1-C_6. Compuestos más preferidos de fórmula (Ia) son aquellos en donde m es 0; R_4 y R'_4 son hidrógeno; R_1 es fenilmetilo, en donde el fenilo es sustituido opcionalmente con uno o dos subgrupos independientemente seleccionados de halógeno; R_2 y R_3 son hidrógeno; Rc es fenilmetilo, en donde el fenilo es sustituido opcionalmente con halógeno o alquilo C_1-C_6.

En otra modalidad, el compuesto tiene una fórmula de (Ib):



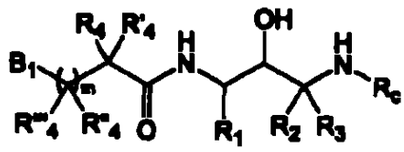
(Ib)

En donde m, R_1, R_2, R_3, R_4, R'_4, R''_4, R'''_4 y R_C son según se definió anteriormente para (I) y Ar es un sistema anillado aromático diferente del anillo aromático contenido en D, E y G de formula(Ia) anterior, y es sustituido opcionalmente con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados de R_6, R'_6, R''_6 R'''_6, según se definió anteriormente para (I); en donde Ar se selecciona de 1,1-dióxido-3-OXO-1,2-benzisotiazol-2(3H)-ilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-1-Ilo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo, benzofuran-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-5-Ilo, 6-oxopiridazin-1(6H)-ilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 3,4-dihdronafthalen-1-ilo, 1H-indol-1-ilo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 2-OXO-1, 3-benzoxazol-3(2H)-ilo, 1H-benzimidazol-2-ilo, 2-tioxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1H-benzimidazol-1-ilo, [1,2,4]triazolo [4,3-a]pirimidin-3-ilo, 2H-tetraazol-2-Ilo, 1,3-benzotiazol-2-Ilo, 2-oxo-

2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo, 1H-tetraazol-1-ilo, 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-ilo, 1H-indol-3-ilo, benzotien-4-ilo, 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-9H-purin-9-ilo, 2-OXO-1,3-benzotiazol-3(2H)-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, 2H-1,2,3-benzotriazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 2-furilo, 4H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]benzimidazol-4-ilo, 1H-indol-2-il 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-ilo, 1-benzofuran-2-ilo, dibenzo[b,d]furan-2-ilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 3,4-dihidro-2H-cromen-6-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ilo, 1H-pirrol-1-ilo, 1-OXO-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 2-tioxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 2-oxo-2H-1,3-benzoxazin-3(4H)-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-]benzoxazol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo, 4H-1,2,4-triazol-3-ilo, 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-il y 3-OXO-2,1-benzisotiazol-1(3H)-il. Los compuestos preferidos de fórmula (Ib) son aquellos en donde R_2 y R_3 son hidrógeno; R_1 es alquiló-arilo $-C_1-C_3$, el arilo es sustituido opcionalmente con uno o dos grupos

independientemente seleccionados de halógeno; y R_c es hidroxi alquiló-arilo C_1-C_6 , alquiló-arilo -C_1-C_3, el arilo es sustituido opcionalmente con halógeno o con -alquilo C_1-C_6 Compuestos mas preferidos de la fórmula (Ib) son aquellos en donde m es 0, R_4 y R'_4 son hidrógeno; R_1 es fenilmetilo, en donde el fenilo es sustituido opcionalmente con uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno; R_2 y R_3 son hidrógeno; y R_c es fenil metilo en donde el fenilo es sustituido opcionalmente con halógeno o alquilo C_1-C_6

En una modalidad, el compuesto tiene fórmula (Ic):

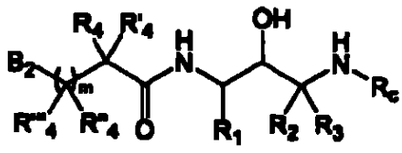


(Ic)

En donde m, R_1, R_2, R_3, R_4, R'_4, R''_4, R'''_4 y R_c son como se definio anteriormente para (I) y B_1 es seleccionado de piperazin-1-ilo, piperidina-4-ilo, morfolin-4-ilo, 4,5,6,7,3a,7a-hexahidroisoindol-2-ilo, 3-azabiciclo[3.2.2] nonan-3-ilo, 1,4-diazaperhidroepin-1-ilo, 1,4-tiazaperhidroin-1-ilo, tiolan-3-ilo, tiolan-2-il

e imidazolidin-1-ilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente hasta con ocho grupos seleccionados de R_6, R_{6a}, R'_6, R'_{6a}, R''_6, R''_{6a}, R'''_6 y R'''_{6a}. los compuestos preferidos de la fórmula (Ic) son aquellos en donde B_1 es piperazin-1-il o piperidina-4-ilo, cada uno de los cuales es sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres grupos seleccionados de oxo y alquilo C_1-C_6 a; R_2 y R_3 son hidrógeno; R_1 es - alquilo-arilo C_L-C_3, el arilo es sustituido opcionalmente con uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno; y R_C es alquilo-arilo -C_L-C_3, el arilo es sustituido opcionalmente con halógeno o con -alquilo -C_1-C_6. con los compuestos mas preferidos de la fórmula (Ic) son aquellos en donde m es 0; R_4 y R'_4 son hidrógeno; B_1 es piperazin-1-il o piperidina-4-ilo, cada una de las cuales es sustituida opcionalmente con uno, dos o tres grupos seleccionados de oxo y alquilo C_1-C_6; R_1 es fenilmetilo, en donde el fenilo es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionado de halógeno; R_2 y R_3 son hidrógeno; y R_c es fenilmetilo, en donde el fenilo es sustituido opcionalmente con halógeno o alquilo-C_1-C_6.

En otra modalidad, el compuesto tiene una fórmula de (Id):



(Id)

En donde m, R_1, R_2, R_3, R_4, R'_4, R''_4, R'''_4 y R_c son según se definió anteriormente para (I) y B_2 es cicloalquilo opcionalmente sustituido con hasta ocho grupos seleccionados de R_6, R_{6a}, R'_6, R'_{6a}, R''_6, R''_{6a}, R'''_6 y R'''_{6a}. los compuestos preferidos de (Id) son aquellos en donde B_2 es ciclohexilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de oxo y alquilo C_1-C_6 al; R_2 y R_3 son hidrógeno; R_1 es alquilo-arilo -C_L-C_3, el arilo es sustituido opcionalmente con uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógenos; R_c es-alquilo-arilo C_1-C_3, el arilo es sustituido opcionalmente con halógeno o -alquilo C_1-C_6. Los compuestos mas preferidos de fórmula (Id) son aquellos en donde m es 0; R_4 y R'_4 son hidrógeno; B_2 es ciclohexilo opcionalmente

sustituido con oxo y alquilo C_1-C_6; R_1 es fenilmetilo, en donde el fenilo es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógenos; R_2 y R_3 son hidrógeno; y R_c es fenilmetilo, donde el fenilo es sustituido opcionalmente con halógeno o -alquilo-C_1-C_6.

La presente invención también incluye un método para tratar un paciente que tiene, o para impedir a un paciente que tenga, una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de la enfermedad de Alzheimer para ayudar a impedir o retrazar el establecimiento de la enfermedad de Alzheimer, para tratar pacientes con deterioro suave cognitivo (MCI) e impedir o retrazar el establecimiento de la enfermedad de Alzheimer en aquellos en quienes progresaría MCI a AD, para tratar el síndrome de Down, para tratar humanos que tienen hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo Holandés, para tratar angiopatía cerebral amiloide e impedir sus consecuencias potenciales, es decir hemorragias lobares recurrentes y únicas, para tratar las demencias frontotemporales con Parkinsonismo (FTDP),para tratar otras demencias degenerativas, incluyendo demencias de origen vascular mezclado y

degenerativo, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, demencia asociada con palsia supranuclear progresiva, demencia asociada con degeneración basal cortical, o la enfermedad del tipo de cuerpo Lewy difuso y quien en necesidad de tal tratamiento que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una modalidad, este método de tratamiento puede ser usado en donde la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer.

En una modalidad, este método de tratamiento puede ayudar a impedir o retrazar el establecimiento de la enfermedad de Alzheimer.

En una modalidad, este método de tratamiento puede ser usado en donde la enfermedad es el deterioro cognitivo suave.

En una modalidad, este método de tratamiento puede ser usado en donde la enfermedad es el síndrome de Down.

En una modalidad, este método de tratamiento puede ser usado en donde la enfermedad es la hemorragia hereditaria cerebral con amiloidosis del tipo.

En una modalidad, este método de tratamiento puede ser usado en donde la enfermedad es la angiopatía cerebral amiloide.

En una modalidad, este método de tratamiento puede ser usado en donde la enfermedad es FTDP.

En una modalidad, este método de tratamiento puede ser usado en donde la enfermedad es la demencia degenerativa.

En una modalidad, este método de tratamiento puede ser usado en donde la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer del tipo de cuerpo Lewy difuso.

En una modalidad, este método de tratamiento puede tratar

una enfermedad existente.

En una modalidad, este método de tratamiento puede impedir que se desarrolle una enfermedad.

En una modalidad, este método de tratamiento puede emplear cantidades terapéuticamente efectivas: para administración oral entre cerca de 0,1 mg/día a cerca de 1.000 mg/día; para parenteral, sublingual, intranasal, o administración intratecal entre cerca de 0,5 acerca 100 mg/día; para administración depo e implantes entre cerca de 0,5 mg/día a cerca de 50 mg/día; para administración tópica entre cerca de 0,5 mg/día a cerca de 200 mg/día; para administración retal entre cerca de 0,5 mg a cerca de 500 mg.

En una modalidad, este método de tratamiento puede emplear cantidades terapéuticamente efectivas: para administración oral entre cerca de 1 mg/día a cerca de 100 mg/día; y para administración parenteral entre cerca de 5 a cerca de 50 mg diarios.

En una modalidad, este método de tratamiento puede emplear cantidades terapéuticamente efectivas para administración oral entre cerca de 5 mg/día a cerca de 50 mg/día.

La presente invención también incluye una composición farmacéutica que incluye una amina sustituida de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

La presente invención también incluye el uso de una amina sustituida de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma para la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de un paciente que tiene, o para impedir que un paciente obtenga, una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de la enfermedad de Alzheimer, para ayudar a impedir o retrazar el establecimiento de la enfermedad de Alzheimer, para tratar pacientes con deterioro cognitivo suave (MCI) e impedir o retrazar el establecimiento de la enfermedad Alzheimer en aquellos en quienes progresaría de MCI a AD, para tratar el síndrome de Down, para tratar humanos que tienen hemorragia hereditaria cerebral con amiloidosis del tipo Holandés, para tratar la angiopatía

cerebral amiloide y para impedir sus consecuencias potenciales, por ejemplo hemorragias lobares únicas o recurrentes, para tratar otras demencias degenerativas, incluyendo demencias de origen mezclado vascular y degenerativo, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, demencia asociada con la palsia supranuclear progresiva, demencia asociada con la degeneración basal cortical, la enfermedad de Alzheimer del tipo cuerpo Lewy difuso y para quienes estén en necesidad de tales tratamientos.

En una modalidad, el uso de una amina sustituida de fórmula (I) puede ser empleada en donde la enfermedad es la enfermedad de Alzheimer.

En una modalidad, este uso de una amina sustituida de fórmula (I) puede ayudar a impedir o retrazar el establecimiento de la enfermedad de Alzheimer.

En una modalidad, este uso de una amina sustituida de fórmula (I) puede ser empleada en donde la enfermedad es deterioro cognitivo suave.

En una modalidad, este uso de una amina sustituida de fórmula (I) puede ser empleada en donde la enfermedad es el síndrome Down.

En una modalidad, el uso de una amina sustituida de fórmula (I) puede ser empleada en donde la enfermedad es la hemorragia hereditaria cerebral con Amiloidosis del tipo Holandés.

En una modalidad, este uso de una amina sustituida de fórmula (I) puede ser empleada en donde la enfermedad es angiopatía cerebral amiloide.

En una modalidad, este uso de una amina sustituida de fórmula (I) puede ser empleada en donde la enfermedad es demencia degenerativa.

En una modalidad, este uso de una amina sustituida de fórmula (I) puede ser empleada en donde la enfermedad es

la enfermedad de Alzheimer del tipo cuerpo de Lewy difuso.

En una modalidad, este uso de una amina sustituida emplea una sal farmacéuticamente aceptablemente seleccionada del grupo que consiste de sales de los ácidos clorhídrico, hidrobrómico, hidroyódico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, TFA, metanosulfónico, $CH_3-(CH_2)_n-COOH$ en donde n es 0 a 4, HOOC- $(CH_2)_n-COOH$ donde n es como se definió anteriormente, HOOC-CH=CH-COOH, y fenil -COOH.

La presente invención también incluyen métodos para inhibir la actividad de la beta-secretasa, para inhibir el rompimiento de la proteína precursora de amiloide (APP), en una mezcla de reacción, en un sitio entre Met596 y Asp597, numerado para el isotipo del amino ácido APP-695, o en un sitio correspondiente de un isotipo o mutante del mismo; para inhibir la producción del péptido amiloide beta (A beta) en una célula; para inhibir la producción de la placa beta-amiloide en un animal; y para tratar o impedir una enfermedad caracterizada por depósitos de beta-amiloide en el cerebro que incluye la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva

de una amina sustituida de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

La presente invención también incluye un método para inhibir la actividad beta-secretasa, incluyendo exponer dicha beta-secretasa a una cantidad efectiva inhibitoria de un compuesto de la fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Preferiblemente, este método emplea un compuesto que inhibe 50% de la actividad de la enzima a una concentración de menos de 50 micromolar.

Este método mas preferiblemente emplea un compuesto que inhibe el 50% de la actividad de la enzima a una concentración de 10 micro molar o menos.

Este método aun más preferiblemente emplea un compuesto que inhibe 50% de la actividad del enzima a una concentración de 1 micromolar o menos.

En una modalidad particular, este método emplea un

compuesto que inhibe 50% de la actividad del enzima a una concentración de 10 nanomolar o menos.

En una modalidad, este método incluye exponer dicha beta-secretase a dicho compuesto in Vitro.

En una modalidad, este método incluye exponer dicha beta-secretase a dicho compuesto en una célula.

En una modalidad, este método incluye exponer dicha beta-secretasa a dicho compuesto en una célula en un animal.

En una modalidad, este método incluye exponer dicha beta-secretasa a dicho compuesto en un humano.

La presente invención también incluye un método para inhibir el rompimiento de la proteína amiloide precursora (APP), en una mezcla de reacción, en un sitio entre Met596 y Asp597, numerado para el isotipo del amino ácido APP-695; o en un sitio correspondiente de un isotipo o mutante del mismo, incluyendo exponer dicha mezcla de reacción a una cantidad e inhibitoria mente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo.

En una modalidad, este método emplea un sitio de rompimiento: entre Met652 y asp653, numerado para el isotipo APP-751; entre Met 671 y Asp 672, numerado para el isotipo APP-770; entre Leu596 y Asp597 de la mutación sueca APP-695; entre Leu652 y Asp653 de la mutación sueca APP-751; o entre Leu671 y Asp672 de la mutación sueca APP-770.

En una modalidad, este método expone dicha mezcla de reacción in Vitro.

En una modalidad, este método expone dicha mezcla de reacción en una célula.

En una modalidad, este método expone dicha mezcla de reacción en una célula animal.

En una modalidad, este método expone dicha mezcla de reacción en una célula humana.

La presente invención también incluyen un método para inhibir la producción del péptido amiloide beta (A beta) en una célula, incluyendo administrar a dicha célula una cantidad inhibitoriamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, este método incluye administrarlo a un animal.

En una modalidad este método incluye administrarlo a un humano.

La presente invención también incluye un método para inhibir la producción de la placa beta-amiloide en un animal, incluyendo administrar a dicho animal una cantidad inhibitoriamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, este método incluye administrarlo a un humano.

La presente invención también incluye un método para tratar o impedir una enfermedad caracterizada por depósitos de beta-amiloide en el cerebro incluyendo administrar a un paciente una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto hidroxietileno de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Preferiblemente, este método emplea un compuesto que inhibe el 50% de la actividad del enzima a una concentración de menos de 50 micromolar.

Este método más preferiblemente emplea un compuesto que inhibe 50% de la actividad de la enzima a una concentración de 10 micromolar o menos.

Este método aun más preferiblemente emplea un compuesto que inhibe 50% de la actividad de la enzima a una concentración de 1 micromolar o menos.

En una modalidad particular, este método emplea un compuesto que inhibe 50% de la actividad de la enzima a

una concentración 10 nanomolar o menos.

En una modalidad, este método emplea un compuesto en una cantidad terapéutica en el rango entre cerca de 0.1 a cerca de 1000 mg/día.

En una modalidad, este método emplea un compuesto en una cantidad terapéutica en el rango entre cerca 15 a cerca de 1500 mg/día.

En una modalidad, este método emplea un compuesto en una cantidad terapéutica en el rango entre cerca de 1 a cerca 100 mg/día.

En una modalidad, este método emplea un compuesto en una cantidad terapéutica en el rango entre cerca 5 a cerca 50 mg/día.

En una modalidad, este método puede ser usado en donde dicha enfermedad es la enfermedad de Alzheimer.

En una modalidad, este método puede ser usado en donde dicha enfermedad es la enfermedad es el deterioro

cognitivo suave, síndrome de Down, o la hemorragia hereditaria cerebral con Amiloidosis en el tipo Holandés.

La presente invención también incluye una composición que incluye beta-secretasa en complejo con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también incluye un método para producir un complejo de beta-secretasa que incluye exponer beta-secretas a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una mezcla de reacción bajo condiciones adecuadas para la producción de dicho complejo.

En una modalidad, este método emplea una mezcla de reacción que es una célula.

La presente invención también incluye un kit de componentes que incluye partes componentes capaces de ser ensambladas, en la cual por lo menos una parte componente incluye un compuesto de fórmula Xa encerrado en un

contenedor.

En una modalidad, este kit de componentes incluye el compuesto liofilizado, y por lo menos una parte de componente adicional que incluye un diluyente.

La presente invención también incluye un kit contenedor que incluye una pluralidad de contenedores, cada contenedor incluye una o más dosis de unidad de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, este kit contenedor incluye cada contenedor adaptado para suministro oral e incluye una tableta, gel, o cápsula.

En una modalidad, este kit contenedor incluye cada contenedor adaptado para suministro parenteral e incluye un producto de depósito, una jeringa, una ampolleta, o un frasco.

En una modalidad, esta kit contenedor incluye cada

contenedor adaptado para suministro tópico e incluye un parche, una medio almohadilla, un ungüento, o una crema.

La presente invención también incluye un kit de agente que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéutica mente aceptable del mismo; y uno o mas agente terapéuticos seleccionados del grupo que consiste de un antioxidante, un anti-inflamatorio, un inhibidor de gamma-secretasa, un agente neurotrópico, un inhibidor de acetil colinesterasa, una estatina, un péptido A beta, y un anti cuerpo anti-A beta.

La presente invención también incluye una composición que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un diluyente inerte o un vehículo comestible.

En una modalidad, esta composición incluye un vehículo que es un aceite.

La presente invención también incluye una composición que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo; y un aglomerante, excipiente, agente de desintegración, lubricante, o recubridor.

La presente invención también incluye una composición que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; dispuesta en una crema, ungüento o parche.

La presente invención suministra compuesto, composiciones, kit, y métodos para inhibir el rompimiento mediado por beta-secretasa de la proteína amiloide precursora (APP). Mas particularmente, los compuestos, composiciones, y métodos de la invención son efectivos para inhibir la producción del péptido A beta y para tratar o impedir cualquier enfermedad humana o veterinaria o condición asociada con una forma patológica del péptido A beta.

Los compuestos, composiciones, y métodos de la invención son útiles para tratar a los humanos que tienen la enfermedad de Alzheimer (AD), para ayudar a impedir o

retrazar el establecimiento de AD, para tratar pacientes con el deterioro cognitivo suave (MCI), e impedir o retrazar el establecimiento del AD en aquellos paciente que de otra manera se esperarían que progresaran desde el MCI al AD, para tratar el síndrome de Down, para tratar la hemorragia hereditaria cerebral con Amiloidosis del tipo Holandés, para tratar la angiopatía cerebral beta-amiloide e impedir sus consecuencias potenciales tales como hemorragia lobares únicas o recurrentes, para tratar otras demencias degenerativa, incluyendo demencias de origen mezclado vascular y degenerativo, para tratar demencias asociadas con la enfermedad de Parkinson, la demencia asociada con palsia supranuclear progresiva, la demencia asociada con la degeneración basal cortical, y el AD tipo de cuerpo Lewy difuso.

Los compuestos de la invención poseen la actividad inhibitoria de beta-secretasa. Las actividades inhibitorias de los compuestos de la invención son fácilmente demostrables, por ejemplo, usando uno o mas de los ensayos descriptos aquí o conocidos en la técnica.

Por "grupo protector" en la presente invención se quiere

decir cualquier grupo protector orgánico adecuado tal como el que se describe en T.W. Green y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons, 1991. Los grupos protectores preferidos en la presente invención son t-butoxicarbonilo, benziloxicarbonilo, formilo, tritilo, ftalimido, tricloroacetilo, cloroacetilo, bromoacetilo, yodoacetilo, 4-fenilbenziloxicarbonilo, 2-metilbenziloxicarbonilo, 4-etoxibenziloxicarbonilo, 4-fluorobenziloxicarbonilo, 4-clorobenziloxicarbonilo, 3-clorobenziloxicarbonilo, 2-clorobenziloxicarbonilo, 2,4-diclorobenziloxicarbonilo, 4-bromobenziloxicarbonilo, 3-bromobenziloxicarbonilo, 4-nitrobenziloxicarbonilo, 4-cianobenziloxicarbonilo, 2-(4-xenil)]isopropoxicarbonilo, 1,1-difenileth-1-iloxicarbonilo, 1,1-difenilprop-1-iloxicarbonilo, 2-fenilprop-2-iloxicarbonilo, 2-(p-toluil)prop-2-iloxicarbonilo, ciclopentaniloxicarbonilo, 1-metilcicoopentaniloxicarbonilo, ciclohexaniloxicarbonilo, 1-metilciclohexaniloxicabonilo, 2-metilciclohexaniloxicarbonilo, 2-(4-toluilsulfonil)ethoxicarbonilo, 2-(metilsulfonil)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfino)etoxicarbonilo, fluorenilmetoxicarbonilo, 2-

(trimetilsilil)etoxicarbonilo, alliloxicarbonilo, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-eniloxicarbonilo, 5-benzisoxalilmetoxicarbonilo, 4-acetoxibenziloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-etinil-2-propoxicarbonilo, ciclopropilmetoxicarbonilo, [4-(deciloxil)benziloxicarbonilo, isobrorniloxicarbonilo, 1-piperidiloxicarbonilo, carbonato 9-fluoroenilmetilo,-CH-CH=CH_2, o fenil -C (=N-)-H.

Por "alquilo" y "alquilo C_1-C_6" en la presente invención se quiere decir grupos de alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1-6 átomos de carbono, tales como, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, y 3-metilpentilo. Se debe entender que en caso en donde una cadena alquilo de un sustituyente (por ejemplo de un alquilo, alcoxi o grupo alquenilo) es mas corta o mas larga de 6 carbonos, estos será indicado en la segunda "C" como, por ejemplo se indica "C_1-C_{10}" un máximo de 10 carbonos.

Por "alcoxi" y "C_1-C_6 alcoxi" en la presente invención se quiere significar grupos alquilo con cadena recta o

ramificada que tenga 1-6 átomos de carbono, ligados por lo menos un átomo de oxigeno divalente, tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, y 3-metilpentoxi.

Por el termino "halógeno" en la presente invención se quiere significar flúor, bromo, cloro, y yodo.

"Alquenilo" y "alquenilo C_2-C_6" significa radicales de hidrocarburo rectos y ramificados que tienen entre 2 a 6 carbonos y de 1 a 3 enlaces dobles que incluyen, por ejemplo, etinilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo, y similares.

"Alquenilo" y alquilino con 2 a 6 carbonos significa radicales de hidrocarburos rectos y ramificados que tienen entre 2 a 6 átomos de carbono y 1 ó 2 enlaces triples que incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentil-2-ilo y similares.

Como se usa aquí, el termino "cicloalquilo" se refiere a radicales carbocíclicos saturados que tienen 3 a 12

átomos de carbono. El cicloalquilo puede ser monocíclico, o policíclico o un sistema fundido policíclico, y puede opcionalmente contener un enlace doble. Ejemplos de tales radicales se incluyen el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los grupos cicloalquilo aquí están no sustituidos o, como se especifique, sustituidos en uno o más posiciones sustituibles con varios grupos. Por ejemplo, tales grupos cicloalquilos pueden ser opcionalmente sustituidos con alquilo c_1-c_6 , alcoxi c_1-c_6, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono alquilamino c_1-c_6, di alquilo c_1-c_6, amino, alquenilo c_2-c_6, alquinilo c_2-c_6 , haloaquilo c_1-c_6, haloalcoxi c_1-c_6, amino alquilo c_1-c_6, mono alquilo c_1-c_6 amino alquilo c_1-c_6 o di alquilo c_1-c_6 amino alquilo c_1-c_6.

Por "arilo" se quiere decir un grupo carbocíclico aromático que tiene un anillo único (por ejemplo fenilo), anillos múltiples (por ejemplo difenilo), o anillos condensados múltiples en los cuales por lo menos uno es aromático, (por ejemplo, 1,2,3,4 tetrahidronaftilo, naftilo), que es opcionalmente mono-,di-, o trisustituido. Los grupos arilos preferidos de la presente invención son fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, tetralinilo o

6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo [a] cicloheptenilo. Los grupos arilos que aquí son no sustituidos o, como se especifica, sustituidos en una o más posiciones sustituibles con varios grupos. Por ejemplo tales grupos arilo, pueden opcionalmente estar sustituidos con, por ejemplo, alquilo c_1-c_6, alcoxi c_1-c_6, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono alquilo (c_1-c_6) amino, di alquilo (c_1-c_6) amino, alquenilo c_2-c_6, alquinilo c_2-c_6, haloalquilo c_1-c_6, haloalcoxi c_1-c_6, amino alquilo (c_1-c_6), mono alquilo (c_1-c_6) amino alquilo con (c_1-c_6), -COOH, -c(=o) o (alquilo c_1-c_6), -c(=o)NH_2, -c(=o) N (mono-o di - alquilo c_1-c_6) -s (alquilo c_1-c_6), -so_2 (alquilo c_1-c_6) , - 0- C(=o) (alquilo c_1-c_6), -NH-c(=o)-(alquilo c_1-c_6), - N(alquilo c_1-c_6)-C(=o)-(alquilo c_1-c_6), NH-SO_2 (alquilo c_1-c_6) , -N(alquilo c_1-c_6) -SO_2 (alquilo c_1-c_6), -NH-C(=O) NH_2, -NH-C(=O)N(mono- o di alquilo c_1-c_6),-NH(alquilo c_1-c_6) -C(=O)-NH_2 o -NH(c_1-c_6 alquilo)-C(=O) - N (mono- o di-alquilo c_1-c_6).

Por "heteroailo" Se quiere decir uno o más sistemas de anillo aromático de 5-6-o 7-miembros de anillo que incluyen sistemas de anillos fundidos de 9 a 11 átomos que contienen por lo menos una y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxigeno, o

azufre. Los grupos heteroarilos preferidos de la presente invención incluyen piridinilo, pirimidinilo, quilonilino, bensotianilo, indolilo, indonililo, piridacinilo, tiracinilo, isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalacinilo, imidaxolilo, izoxasolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizilino, indazolilo, bensotiazolilo, bencimidazolilo, bensofuranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tidiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxasolopiridinilo, imidazopirdinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, cinolilo, carbazolilo, beta-carbolinilo, isocromanilo, cromanilo, tatrahidroisoquilonililo, isoindolinolo, isobenzotetrafuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isoindolinilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo purinilo, benzodioxolilo, triacinilo, fenoxacinilo, fenotiacilino, peridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imatiazolilo, dihidrobencisoxatiazinilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, coumarinilo, isocoumarinilo, cromonilo, cromanonilo, piridinil-N-óxido, tetrahidroquinolinilo, dehidroquinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidrocoumarinilo, dihidroisocoumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, N-

óxido pirolilo, N-óxido pirimininilo, N-óxido piridazinilo, N-óxido pirazinilo, N-óxido quinolinilo, N-óxido indolilo, N-óxido indolinilo, N-óxido isoquinolilo, N-óxido quinazolinilo, N-óxido quinoxalinilo, N- óxido nftalazinilo, N-óxido imidazolilo, N-óxido isoxazolilo, N-óxido oxazolilo, N-óxido benzotiazolilo, N-óxido benzimidazolilo, N-óxido pirrolilo, N-óxido oxadiazolilo, N-óxido tiadiazolilo, N-óxido triazolilo, N-óxido tetrazolilo, S-óxido benzotiapiranilo, S,S-óxido dióxido. Los grupos heteroarilo aquí son no sustituidos o, como se especifique, sustituidos en uno o más en sus posiciónes sustituibles con varios grupos. Por ejemplo, tales grupos heteroarilo pueden ser opcionalmente sustituidos con alquilo c_1-c_6 alcoxi c_1-c_6 halógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, mono alquilo (c_1-c_6) amino alquenilo c_2-c_6, haloalquilo c_1-c_6, aloalcoxi c_1-c_6 , amino alquilo c_1-c_6, mono alquli (c_1-c_6) amino alquilo (c_1-c_6) o di (alquilo c_1-c_6) amino alquilo (c_1-c_6) -COOH, -C(=O) o (alquilo c_1-c_6), -C(=O) NH_2 -C(=O)N(mono- o di alquilo - c_1-c_6), -S(alquilo c_1-c_6), SO_2 (alquilo c_1-c_6), -O-C(=O) (alquilo c_1-c_6), -NH-C(=O)-(alquilo c_1-c_6), -N(alquilo c_1-c_6) -C(=O)-(alquilo c_1-c_6), -NH-C(=O)-(alquilo c_1-c_6),-N(alquilo c_1-c_6)-C(=O), -NH-SO_2-(alquilo c_1-c_6), -N(alquilo c_1-c_6) -SO_2 (alquilo c_1-c_6), -NH-C(=O)NH_2 -NH-C(=O)N(mono-o di alquilo c_1-c_6),

NH(alquilo c_1-c_6)-C(=O)- NH o -NH (alquilo c_1-c_6)-C(=O)-N-(mono- o di alquilo c_1-c_6).

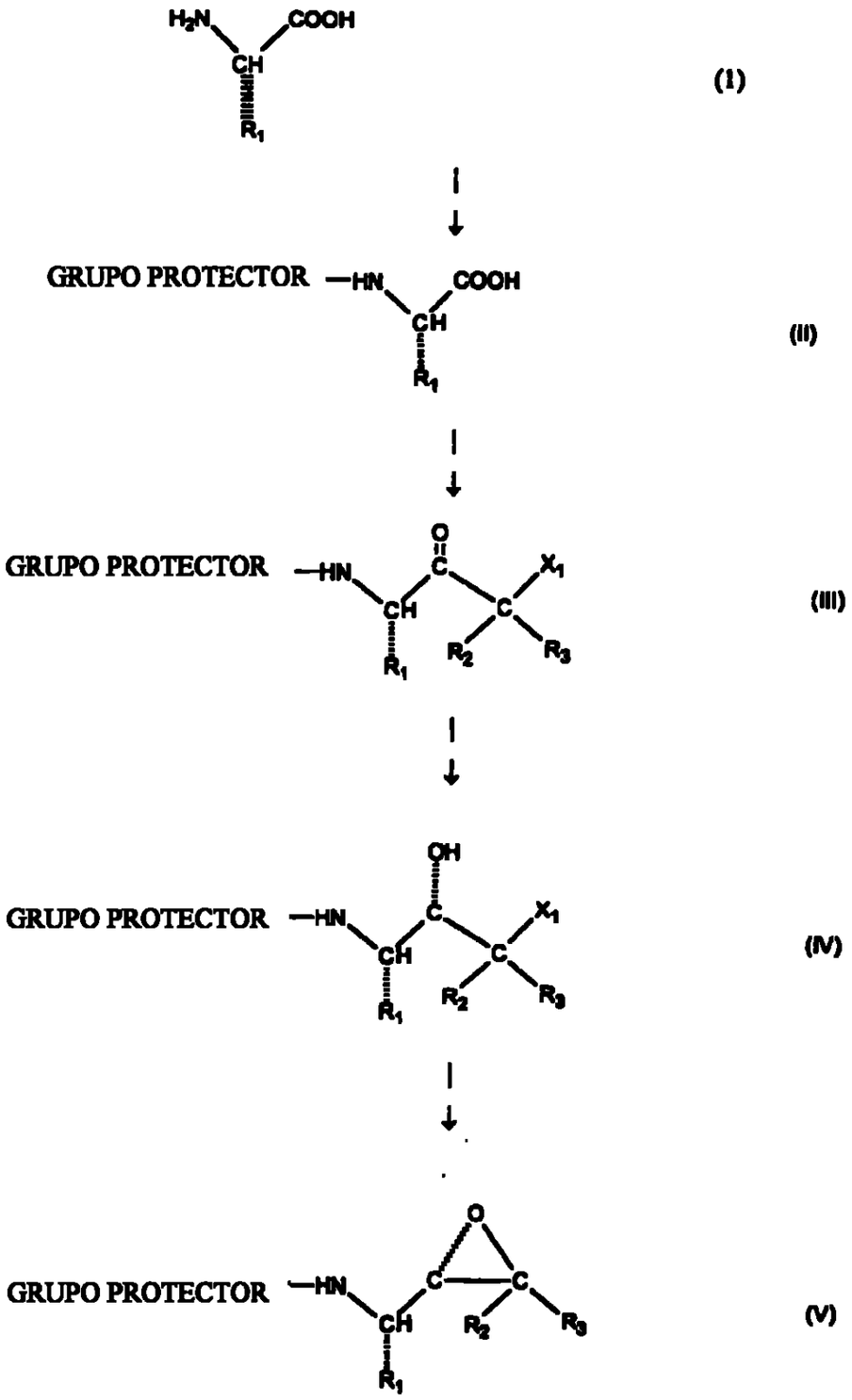
Por "heterociclo", "heterocicloalquilo" o "heterociclo" se quiere decir uno más sistemas de anillos carbocíclicos de 4,5,6, o 7 miembros de anillos que incluyen sistemas de anillos fusionados de 9 a 11 átomos que contienen por lo menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxigeno o azufre. El heterociclo puede opcionalmente contener un enlace doble. Los heterociclos preferidos de la presente invención incluyen morfolinilo, S-óxido tiomorfolinilo, , S-óxido tiomorfolinilo, S-óxido piperazinilo, pirrodinilo, pirrodinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, S,S-óxido homotiomorfolinilo, oxazolidinonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, S-óxido tetrahidrotienilo, S,S-óxido tetrahidrothenilo y S-óxido homotiomorfolinilo. Los grupos heterociclos aquí no son sustituidos o, según se especifique, sustituidos en una o más posiciones sustituibles con varios grupos. Por ejemplo, tales grupos heterociclos pueden ser sustituidos

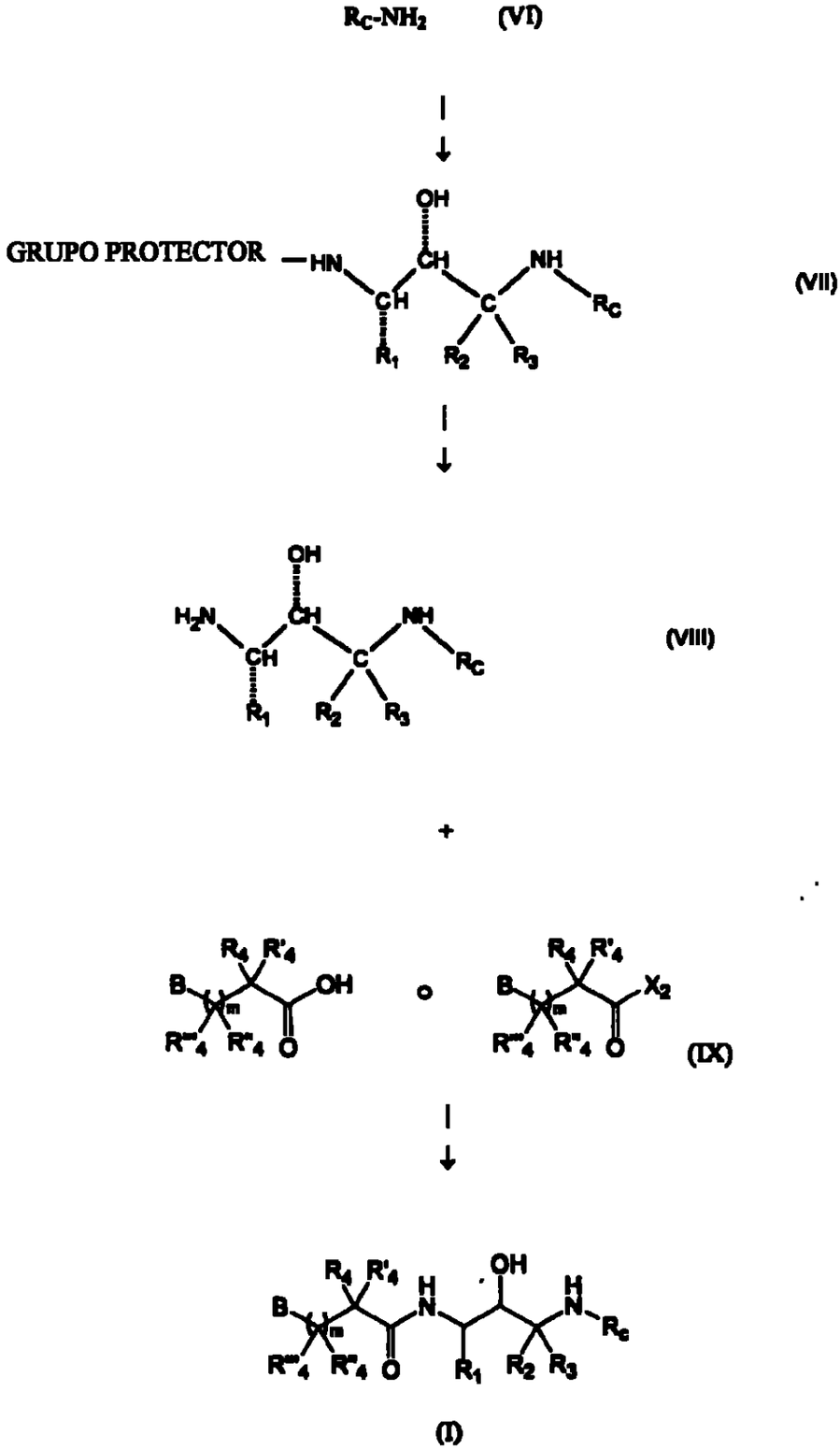
opcionalmente con alquilo c_1-c_6, alcoxi alquilo c_1-c_6 halógeno, hidroxi ciano, nitro, amino, monoalquilo (c_1-c_6) amino, di alquilo (c_1-c_6) amino, alquenilo c_2-c_6, alquinilo c_2-c_6 haloalquilo c_1-c_6, aloalcoxi c_1-c_6, amino alquilo con c_1-c_6 mono alquilo con (c_1-c_6) amino alquilo (c_1-c_6), di alquilo (c_1-c_6) amino alquilo con (c_1-c_6) o =O.

Síntesis.

La presente invención son las aminas (I) que son útiles en el tratamiento y la prevención de la enfermedad de Alzheimer. Las aminas sustituidas (I) anti-Alzheimer son hechas por métodos bien conocidos por aquellos versados en la técnica a partir de compuestos de partida conocidos por aquellos versados en la técnica. La química del proceso es bien conocida para aquellos versados en la técnica. El proceso más general para preparar los compuestos de formulas (I).(1a) y (1b) de la presente invención se establece en la ESQUEMA A que sigue; en donde m, B, R_1, R_2, R_3 R_4 R'_4 R''_4 R'''_4 R_6 R'_6 R''_6, R'''_6 y R_c son como se definió anteriormente para (I). X_2 y X_3 son grupos orgánicos funcionales definidos en más detalle más adelante.

ESQUEMA A


(I)
GRUPO PROTECTOR
(II)
GRUPO PROTECTOR
(III)
GRUPO PROTECTOR
(IV)
GRUPO PROTECTOR
(V)


R_C-NH_2 (VI)
GRUPO PROTECTOR
(VII)
(VIII)
+
(IX)
(I)

La química es recta hacia adelante y en resumen involucra las etapas de un material de partida de un aminoácido (I) N-Protegido para producir el aminoácido correspondiente protegido (II), con diasometano seguido por el trabajo para agregar un átomo de carbono para producir el compuesto protegido correspondiente (III), al alcohol correspondiente (IV), la formación del epóxido correspondiente (V), abrir el epóxido (V)con una amina con el terminal C. R_c-NH_2 (VI)para producir el alcohol protegido correspondiente (VII) el cual entonces tiene el grupo protector nitrógeno removido para producir una amina correspondiente (VIII), la cual se hace reaccionar entonces con un agente formador de amida de la fórmula (IX) para producir los compuestos anti-Alzheimer de fórmula (I). Una persona versada en técnica podrá notar fácilmente que estas son reacciones bien conocidas en la química orgánica. Un químico versado en la metería, conociendo la estructura química de los compuestos biológicamente activos de fórmula (I) de la invención seria capaz de prepararlos por métodos conocidos a partir

de materiales de partida conocidos sin ninguna información adicional. La explicación que sigue por lo tanto no es necesaria pero se cree que ayuda a aquellos versados en la técnica que desean hacer los compuestos de la presente invención.

La estructura principal de los compuestos de la presente invención es una parte de hidroxietilamina, -NH-CH(R)-CH (OH)-. Esta puede ser fácilmente preparada por los métodos descritos en la literatura y conocidos por aquellos versados en técnica. Por ejemplo, *J. Med.* Quem., 36, 288-291 (1992), *Tetrahedron Letters,* 28, 5569-5572 (1987) *J. Med. Chem.*, 38, 581-584 (1994) y *Tetrahedron Letters,* 38, 619-620 (1997) todos describen procesos para preparar compuestos del tipo hidroxioetilamina.

EL ESQUEMA A establece un método general usado en la presente invención para preparar los compuestos de fórmula (I). Los compuestos anti-Alzheimer de fórmula (I) pueden ser preparados iniciando con el aminoácido correspondiente (I). Los aminoácidos (I) son bien conocidos por aquellos versados en la técnica o pueden ser fácilmente preparados a partir de compuestos conocidos por métodos bien conocidos por aquellos

versados en la técnica. Los compuestos de fórmula (I) tienen por lo menos 2 centros en enantiómeros los cuales dan 4 enantiómeros. El primero de estos centros enantiómeros deriva del material de partida de aminoácido (I). Se prefiere obtener comercialmente o produce el enantiómeros deseado (S) en vez de producir una mezcla enantiómeros impura y entonces tener que separar los enatiómeros o el enantiómeros deseado (S). Se prefiere iniciar el proceso con el (S)-aminoácido (I) enantiómeros puro de la misma configuración de aquel de los compuestos de fórmula (I). Para los aminoácidos (I), R_1 es según se definió anteriormente para la fórmula (I).

Es preferible que R_1 sea $-(CH_2)_{0-1}-$ arilo o $-(CH_2)_{0-1}$ heteroarilo. Es más preferido que R_1 sea $-(CH_2)$ - arilo o $-(CH_2)_{0-1}-$ heteroarilo. Todavía es más preferido que el arilo sea fenilo, y aun es más preferido que el fenilo sea sustituido con 2-F. Es adicionalmente preferido que la sustitución -F sea 3,5 difluorobencilo.

Cuando R_1 es hetereoalilo o heterocíclico, el enlace desde el grupo heteroelrilo o hetereociclilo al grupo $-(CH_2)-$ puede ser desde cualquier átomo del anillo que tenga una valencia disponible siempre que tal enlace no

resulte en la formación de especies cargadas o de valencia inestable. Esto significa que el grupo hetereoalilo o heterocíclico este ligado a $-(CH_2)-$ por cualquier átomo de anillo del grupo hetereoalilo o heterocíclico pariente que este sustituido por hidrógeno tal que el nuevo enlace al grupo hetereoalilo o heterocíclico reemplace el átomo de hidrógeno y su enlace.

En la primera etapa del proceso es la de proteger el grupo amino libre del (S)- aminoácido (I) con un grupo protector amino para producir (S)-aminoácido protegido (II) por métodos bien conocidos por aquello versados en la técnica. Los grupos protectores aminos son bien conocidos por aquellos versados en la técnica. Ver por ejemplo "Protecting Groups in Organic Synthesis", Jhon Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981, Capítulo 7; "Protecting Groups in Organic Chemistry", Plenum press, New York, N.Y., 1973, Capítulo 2. La función del grupo protector amino es la de proteger la funcionalidad amino libre (NH_2) durante reacciones subsecuentes sobre el (S)-aminoácido (I) el cual no procedería bien, sea por que el grupo amino reaccione y sea funcionarizado de una manera que sea inconsistente, con su necesidad de ser libre para

reacciones subsecuentes o que el grupo amino libre interfiera en la reacción. Cuando el grupo protector amino no se requiera ya este es removido por métodos bien conocidos por aquello versados en la técnica. Por definición el grupo protector amino puede ser removido fácilmente como es conocido por aquellos versados en la técnica.

El (S)-aminoácido protegido (II) es transformado en el (S)-compuesto protegido (III) correspondiente por dos métodos diferentes dependiendo de la naturaleza de R_2 y R_3. R_2 y R_3 son como se definió anteriormente para la fórmula (I).

Es preferido que R_2 y R_3 ambos sean -H. si R_2 y R_3 no son iguales, un centro enantiómeros adicional es agregado a la molécula. Si es deseado que ambos R_2 y R_3 sean -H, entonces el paréntesis (S)- aminoácido protegido (II) se hace reaccionar con diazometano, como es bien conocido por aquello versados en la técnica, seguido por la reacción con un compuesto de fórmula H-X_1 para producir el (S)-compuesto protegido (III).X_1 incluye -CL, -Br,-I, -O, -tosilato, -O- mesilato, -O nosilato.., es preferido que -X_1 sea -Br o -Cl. Las condiciones de reacción

adecuada incluyen correr la reacción en disolventes inertes, tales como pero no limitados a éter, tetrahidrofurano y similares. Las reacciones a partir del (S)- aminoácido protegido (II) Al (S)-compuesto protegido (III) se llevan acabo durante un periodo de tiempo entre 10 minutos y un día y a temperaturas que varían entre -78 grados a 20 25 grados C. es preferido conducir las reacciones durante un periodo de tiempo entre una a cuatro horas y a temperaturas entre -30 grados a -10 grados C. este proceso agrega un grupo metileno.

Alternativamente, el (S)-compuesto protegido de fórmula (III) pueden ser preparados primero convirtiendo el (S)-aminoácido protegido (II) a un éster de metilo o etilo correspondiente de acuerdo con métodos bien establecidos en la técnica, seguido por tratamiento con un reactivo de fórmula x_1 -C (R_2) (R_3)-X_1 y una base de metal fuerte. La base sirve para afectar un intercambio halógeno -metal, en donde el - X_1 que esta sometido al intercambio es un halógeno seleccionado de cloro. Bromo o yodo. La adición mucleofílica al derivado de éster da directamente el (S) compuesto protegido (III). Bases adecuadas incluyen, pero no están limitadas a alquiltios incluyendo, por ejemplo, *sec, butilitio, n-butilitio y t-butilitio*. La reacciones

son conducidas preferiblemente a baja temperatura tal como a -78 grados C. las condiciones de reacciones adecuadas se incluyen correr la solución en disolventes inertes, tales como pero no limitados a, éter, tretrahidrofurano y similares. En donde R_2 y R_3 son ambos hidrógeno, entonces ejemplos de X_1 $-C(R_2)$ $(R_3)-X_1$ incluyen dibromometano, diyodometano, coloroyodo-metano, diyodometano y bromoclorometano. La persona versada en la materia conoce las condiciones adecuadas y preferidas para conducir esta reacción. Más aún si R_2 y/o R_3 no son -H, entonces por la adición de $-C$ (R_2) $(R_3)-X_1$ a los esteres del (S)-aminoácido protegido (II) para producir el (S) -compuesto protegido (III), un centro quiral adicional será incorporado en el producto, siempre R_2 y R_3 no sean los mismos.

El (S)-compuesto protegido (III) es entonces reducido por métodos bien conocidos por aquellos versados en la técnica para reducción de una cetona a su correspondiente alcohol secundario proporcionando el alcohol correspondiente (IV). Los métodos y condiciones de reacción para reducir el (S)-compuesto protegido (III)al alcohol correspondiente (IV) incluye, por ejemplo, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borano,

hidruro de disobutalumino, y hidruro de litio aluminio. El borohidruro de sodio es el agente reductor preferido. Las reducciones se llevan a cabo durante un periodo de tiempo entre una hora y tres días a temperaturas que varías entre -78 grados C a una temperatura elevada hasta el punto de reflujo del disolvente empleado. Es preferido conducir la reacción -78 grados C y 0 grados C. Si se usa borano, este puede ser empleado como un complejo, por ejemplo de borano-sulfuro de metilom, complejo de borano -piperidina, o complejo de borano -tetrahidrofurano. Combinaciones adecuadas y preferidas de agentes redecores y condiciones de reacción son conocidos por aquellos versados en al técnica; ver por ejemplo, Larock, R.C. en Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989. la reducción del (S)-compuesto protegido (III) al alcohol correspondiente (IV) produce el segundo centro quiral (tercer centro quiral si R_2 y R_3 no son iguales). La reducción del (S)-compuesto protegido (III) produce una mezcla de enantiómeros en el segundo centro (S, R/S) alcohol (IV). Esta mezcla enantiomérica es entonces separada por los métodos para aquellos versados en la técnica de modo que la recristalisación selectiva a baja temperatura o separación cromatográfica, por ejemplo HPLC empleando columnas quirales comercialmente disponibles.

El enantiómero que es usado en el resto del proceso de la tabla A es el paréntesis (S,S) alcohol (IV) ya que este enantiómeros dará los (S;R)-compuestos anti-Alzheimer biológicamente activos deseados de fórmula (I).

El (S,S)- alcohol (IV) es transformado en el epóxido (V) correspondiente por métodos conocidos por aquéllos basados en la técnica. La estereoquímica del centro (S) - (IV) es mantenida en la formación del epóxido (V). Un método preferido es por reacción por base, por ejemplo pero un limitado a, hidróxido generado del hidróxido de sodio, hidróxido del potasio, hidróxido del litio y similares. Las condiciones de reacción incluyen el uso de disolventes de alcohol con unos 6 carbonos, el preferido el etanol. Único disolvente común tal por ejemplo acetato de etilo también puede ser empleado. Las reacciones son conducidas a temperaturas que varían entre -45 grados C hasta la temperatura de reflujo del alcohol empleado, los rangos de temperatura preferidos están entre -20 grados C y 20 a 25 grados C.

El epóxido (V) se hace entonces reaccionar con la amina de terminal C apropiadamente sustituida, R_c-NH_2 (V) por métodos conocidos para aquellos versados en la técnica

que abre le epóxido para producir el (S.R) -alcohol protegido (VII) enantioméricamente puro. Las aminas sustituidas en el terminal C, R_c-NH_2 (VI) de esta invención son comercialmente disponibles o son conocidas por aquellos versados en la técnica y pueden ser preparadas fácilmente a partir de compuestos conocidos. R_c es como se definió anteriormente para la fórmula (I). Se prefiere que R_c sea - alquilo con $-c_1-c_8$ $-(CH_2)_{0-3}$ - cicloalquilo, $-(C_3-C_7)$, $-(CR_{12}R_{13})_{0-4}-R_{arilo}$, $-(CR_{12}R_{13})_{0-4}R_{heteroarilo}$ $-(CR_{12}R_{13})_{0-4}$ $R_{heterociclo}$, -anillo -ciclopentilo o - ciclo exilo fundido a R_{arilo} o $R_{etarilo}$ o $R_{eterociclo}$.

Es más preferido que R_c sea-$(CH_2)_{0-3}$-(C_3-C_7)cicloalquilo,-$(CR_{12}C_{13})_{0-4}-R_{arilo}$, $-(CR_{12}CR_{13})_{0-4}-R_{c-heteroarilo}$, $-(CR_{12}CR_{13})_{0-4}$-$R_{heterociclo}$, anillo de guión ciclopentilo o -ciclohexilo fundido a un R_{arilo} o $R_{heterociclo}$.

Aún es más preferido que R_c sea - $(CR_{12}R_{13})_{0-4}-R_{arilo}$, - $(CR_{12}CR_{13})_{0-4}-R_{c-heteroarilo}$, un anillo de -ciclopentilo c - ciclohexilo fundido a un R_{arilo} o $R_{heteroarilo}$ o $R_{heterociclo}$.

Todavía es más preferido es que R_c sea seleccionado del grupo que consiste de $-(CR_{12}C_{13})_{0-4}-R_{arilo}$ en donde R_{arilo} es fenilo, $-(CR_{12}CR_{13})_{0-4}-R_{c-heteroarilo}$, el anillo - ciclopentilo

o - ciclohexilo fundido a un R_{arilo} o $R_{heteroarilo}$ o $R_{heterociclo}$.

Adicionalmente es preferido que cuando R_c es fenilo, este sustituido en la posición 3,5.

Las condiciones de reacciones para abrir el epóxido (V) se incluyen correr la reacción en un rango amplio de disolventes comunes e inertes. Los disolventes de alcohol con C_1-C_6 son preferidos y se prefiere más el alcohol isopropilo. Las reacciones se pueden correr a temperaturas que varían desde 20 a 25 grados C hasta la temperatura de reflujo del alcohol empleado. El rango de temperatura preferido para conducir la reacción esta entre cincuenta grados C hasta la temperatura de reflujo del alcohol empleado. Cuando en la amina sustituida en el terminal C (VI) es una ciclohexildicarboxilato de 1-amino-3,5-cis-dimetilo esta preparada preferiblemente como sigue. Al dimetil -5-aminoisoftalato en ácido acético y metanol, se agrega rodio en alumina en una botella de alta presión. La botella esta saturada con hidrógeno a 55 psi y es agitada durante una semana de tiempo. La mezcla es entonces filtrada a trabes de una capa de tierras diatimáceas y enjuagada con metanol tres

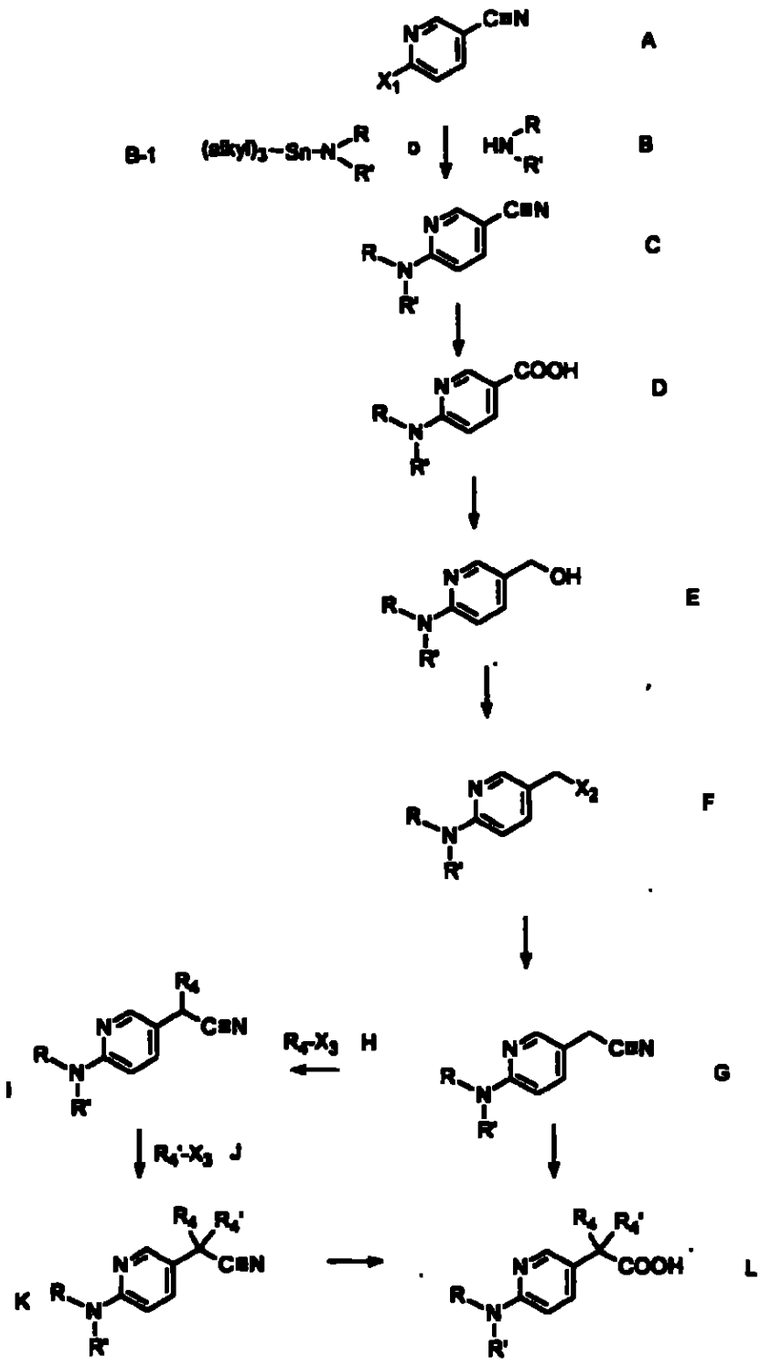
veces, los disolventes son removidos bajo presión reducida (con calor) para dar un concentrado. El concentrado es triturado con éter y filtrado nuevamente para dar la amina de terminal C deseada (VI).

Cuando la amina sustituida en terminal C (VI) es un grupo aminometilo en donde el sustituyente en el grupo metilo es un grupo arilo, por ejemplo NH_2 $-CH_2$ $-R_{c-arilo}$, no esta comercialmente disponible preparada preferiblemente como sigue. Un material de partida adecuado es el compuesto de aralquilo (apropiadamente sustituido). La primera etapa es la bromination del sustituyente del alquilo por medio de métodos conocidos por aquellos versados en la técnica, ver por ejemplo R.C Larock en Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989,p. 313. Luego el haluro de alquilo se hace reaccionar con ácida para producir el aril-(alquilo)-ácida. Por último la ácida es reducida a la amina correspondiente por hidrógeno /catalizador para dar la amina de terminal C (VI) de fórmula NH_2-CH_2-$R_{c-arilo}$. Las aminas de terminal funcionalizadas adecuadamente (VI) pueden ser fácilmente preparadas por aquellos versados en la técnica con métodos conocidos en la literatura, sin modificaciones significativas. Las referencias de literatura

seleccionada incluyen 1) *Calderwood, et al., Tet. Lett., 1997, 38, 1241,* 2) *Ciganek, j. Org. Chem., 1992, 57, 4521,* 3) *Thurkauf, et al., J. Med.Chem., 1990, 33, 1452,* 4) *Werner, et al., Org. Syn., Coll. Vol 5, 273,* 5) *J. Am. Chem. Soc., 1986, 4193,* 6) *Chem. Rev. 1995, 95, 2457,* 7) *J.Am.Chem., Soc 1986, 3150.* 8) *Felman et al., J. Med. Chem., 1992, 35 1183,* 9) *J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 3700,* 10) J. Med. Chem., 1997, 40, 2323.

Un proceso para preparar el ácido carboxílico ((IX) en el ESQUEMA A y L en el ESQUEMA 2A que sigue) usado en el ESQUEMA A se establece enseguida en el ESQUEMA 2A.

ESQUEMA 2A



El ESQUEMA 2A describe un método ilustrativo de preparar ácido carboxílico (IX y L) partiendo del halo nitrilo comercialmente disponible (A), en donde X_1 puede ser -F, -CL,- Br,- I, -I, o -Otf; preferiblemente -Cl o -Br. El Halo nitrilo (A) y la amina (B) son agitadas, con calor, con disolventes tales como DMF, THF, NMP, dioxano, tolueno y similares a temperaturas hasta el punto de ebullición del solvente, o preferiblemente el Halo nitrilo (A) y la amina (B) se calientan juntas en una vasija cerrada en ausencia de disolvente para dar amino nitrilo (C). Otro método para la conversión del halo nitrilo (A) en amino nitrilo (C) es por medio de tratar halo nitrilo (A) con la amina (B) en la presencia de un catalizador, preferiblemente un catalizador de paladio, y un aditivo de fosfina, en la presencia de una base; preferiblemente Pert-butóxido de sodio, y en un disolvente inerte, preferiblemente tolueno, a temperaturas entre 20-25 grados y la temperatura de reflujo del disolvente, tal como es conocido por aquellos versados en la técnica, ver por ejemplo, Acc. Chen. Res. 31, 805, (1998) y Ang. Chen. Int. Ed. Engl., 37, 2046 (1998).

La amina B usada aquí esta disponible comercialmente o es conocida para aquellos versados en la técnica y puede ser preparada fácilmente a partir de compuestos conocidos. R y R' son según se definió anteriormente para la fórmula (I).

Otro método para la preparación de amino nitrilo (C) es tratar el halo nitrilo (A) con un reactivo de estaño (B-1) en la presencia de un catalizador de paladio tal como tris(dibencilidenOacetona)dipaladio y un aditivo de fosfina, preferiblemente tris(2-metilfenil)fosfina y un disolvente inerte tal como tolueno a temperaturas que varían entre 50 a 110 grados, como es conocido por aquellos versados en la técnica, ver J. Am. Chem. Soc. 116, 7901 (1994), y J. Am. Chem. Soc. 116, 5969 (1994). El amino nitrilo (C) es entonces hidrolizado usando un ácido mineral o con una base de tierra alcalina por métodos bien conocidos por aquellos versados en la técnica para dar el amino ácido (D). El amino ácido (D) es entonces reducido en alcohol (E) en un disolvente inerte tal como el THF, a temperaturas entre cerca de 20 a 25 grados C hasta reflujo, usando borano en formas tales como complejo de sulfuro de borano-metilo, complejo de borano-THF o por medio de usar hidruro de litio

aluminio en disolventes etereales tales como éter o THF. El alcohol del alcohol (E) es entonces convertido a un grupo saliente X_2 (tal como yodo, bromo, cloro, tosilato, mesilato, nosilato, y similares en un disolvente (tal como THF, diclorametano, DMF, tolueno, acetato de etilo, o acetonitrilo) para dar haluro (F). el grupo saliente X_2 del haluro (F) es desplazado con el nitrilo empleando reactivos tales como el cianuro de sodio, cianuro de potacion, y trimetilsilicianuro en disolventes tales como THF, DMF, DMSO, NMP, acetonitrilo, acetato de etilo y similares para dar cianuro (G).

Si es deseado tener sustituyentes adicionales en el carbono adyacentes al grupo ácido del ácido carboxílico (IX o L), entonces el cianuro (G) es tratado con una dialquilamida de metal álcali (preferiblemente disopropilamida de litio) o un metal álcali bis(trialquilsilil) amida en disolventes inertes a temperaturas que varían entre -78 a 20-25 grados, seguido por haluro (H), para dar nitrilo monosustituido (I). El haluro (H) incluye R_4 en donde R_4 es según se definió anteriormente para la fórmula (I).

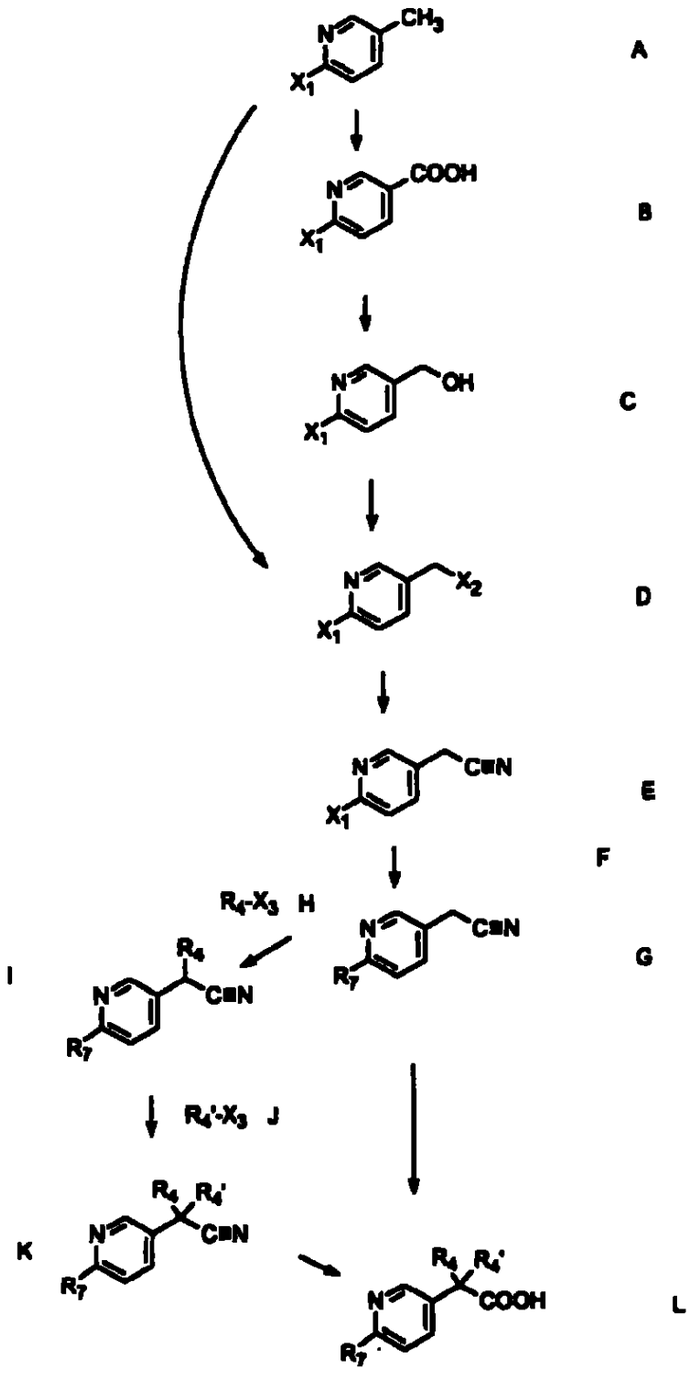
El haluro (H) también incluye X_3 tal como yodo, bromo, cloro, tosilato. Mesilato, nosilato, y similares. Los disolventes inertes que pueden ser usados en la etapa entre (G) a (I) pueden incluir, pero no estar limitados a, acetonitrilo, eteres de dialquilo (preferiblemente éter), éteres cíclicos (preferiblemente tetrahidrofurano o 1,4-dioxano), N,N- dialquilacetamidas (preferiblemente dimetilacetamida), N,N-dialquilformamidas (preferiblemente dimetilformamidas), dialquilsulfóxidos (preferiblemente dimetilsulfóxidos), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente benceno o tolueno) o halo alcanos (preferiblemente cloruro de metileno).

El tratamiento de nitrilo monosustituido (I) con base como se dijo antes y la adición de haluro (J) da nitrilo disustituido (K). El haluro (J) incluye R_4', en donde R_4', según se definió con R_4, y X_3 es según se definió anteriormente. Debe también entenderse que R_4 y R'_4 tomados juntos pueden ser doble enlace O =O la hidrólisis por los métodos discutidos anteriormente y bien conocidos por aquellos versados en la técnica da ácido carboxílico (L). Si es necesario dejar el carbón adyacente al grupo ciano del cianuro (G) sin sustituir, entonces el cianuro (G) es hidrolizado en ácido carboxílico (L) usando ácido

mineral o una base de tierra alcalina, por los métodos bien conocidos por aquellos versados en la técnica.

La tabla 2B describe un método ilustrativo de producir otros ácidos carboxílicos (L), mas particularmente unos que son sustituidos en la posición 2 por R.

ESQUEMA 2B



El ESQUEMA 2B describe un método para preparar ácido carboxílico (L) partiendo de piridina sustituída-4-metil-2(A) disponible comercialmente, en donde X_1 es halógeno preferiblemente bromo.

La piridina (A) sustituída con 4-metil-2 está oxidada a ácido de piridina (B) usando permanganato de potasio en agua y un disolvente alcohólico a temperaturas que varían entre 20-25 hasta 100 grados C o por métodos discutidos en Smith y March, "Advance Organic Chemestry", Wiley, 2001, p. 1527-1528. El ácido de piridina (B) es entonces reducido a alcohol de piridina (C) usando borano en formas tales como complejo de sulfuro de borano-metilo, complejo de borano-THF, o usando hidruro de litio aluminio en disolventes etéreos tales como éter y THF. El alcohol de alcohol de piridina (C) es entonces convertido a un grupo saliente X_2 (tal como yodo, bromo, cloro, tosilato, mesilato, nosilato, triflato, y similares) en disolvente tales como (THF, dicloro metano, DMF, tolueno, acetato de etilo, o acetonitrilo) para dar haluro de piridina (D). Alternativamente, la piridina (A) sustituída con 4-metil-2- puede ser halogenada usando agentes halogenantes bien conocidos por aquellos versados

en la técnica, incluyendo pero no limitándose a, N-alosuccinimida y halógeno, preferiblemente N-bromosuccinimida y bromo, u otros según se enseña en Smith y March "Advanced Organic Chemestry", Wiley, 2001, pp. 907-912, para dar haluro (D). El grupo saliente X_2 del haluro de piridina (D) es desplazado por nitrilo empleando reactivos tales como cianuro de sodio, cianuro de potasio o trimetilsilicianuro en disolventes tales como THF, DMF, DMSO, NMP, acetonitrilo, acetato de etilo y similares a temperaturas que varían entre 20-25 grados C hasta el punto de ebullición del disolvente para dar cianuro de piridina (E). El tratamiento del cianuro de piridina (E) con un reactivo de boro (F) tal como ácido alquilborónico, éster de ácido alquilborónico o boroxinas de alquilo en la presencia de un catalizador de metal con o sin base en un disolvente inerte da alquil piridina (G). La alquil piridina (G) incluye R_7, en donde R_7 es según se definió anteriormente para la fórmula (I).

Los catalizadores de metal adecuado para estas transformaciones incluyen, pero no están limitados a, sales o complejos de fosfina de cobre, plomo, o níquel tales como $Cu(OA)_2$, $PdCl_2$, $(PPh_3)_2$, $NiCl_2(PPh_3)_2$. Las bases pueden incluir, pero no limitarse a, carbonatos

metálicos de tierras alcalinas, bicarbonatos metálicos de tierras alcalinas, hidróxidos metálicos de tierras alcalinas, carbonatos metálicos alcali, bicarbonatos de metales alcali, hidróxidos de metal alcali, hidruros de metal alcali (preferiblemente hidruro de sodio), alcóxidos de metal alcali (preferiblemente metóxido de sodio o etóxido de sodio), hidruros de metal de tierra alcalina, dialquilamidas de metal alcali (preferiblemente diisopropilamida de litio), bis (trialquilsilil) amidas de metal alcali (preferiblemente bis(trimetilsilil) amida de sodio), trialquilaminas (preferiblemente diisopropiletilamina o trietilamina) o aminas aromáticas (preferiblemente piridinas). Los disolventes inertes, pueden incluir, pero no limitarse a, acetonitrilo, éteres de dialquilo (preferiblemente éter), éteres cíclicos (preferiblemente tetrahidrofurano o 1, 4-dioxano, N,N-dialquilacetamidas (preferiblemente dimetilacetamida), N,N-dialquilformamidas (preferiblemente dimetilformamida), dialquilsufóxidos (preferiblemente dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente benceno o tolueno) o haloalcanos (preferiblemente cloruro de metileno). Las temperaturas de reacción preferidas varían entre 20-25 grados C hasta el punto de ebullición del disolvente empleado. Los

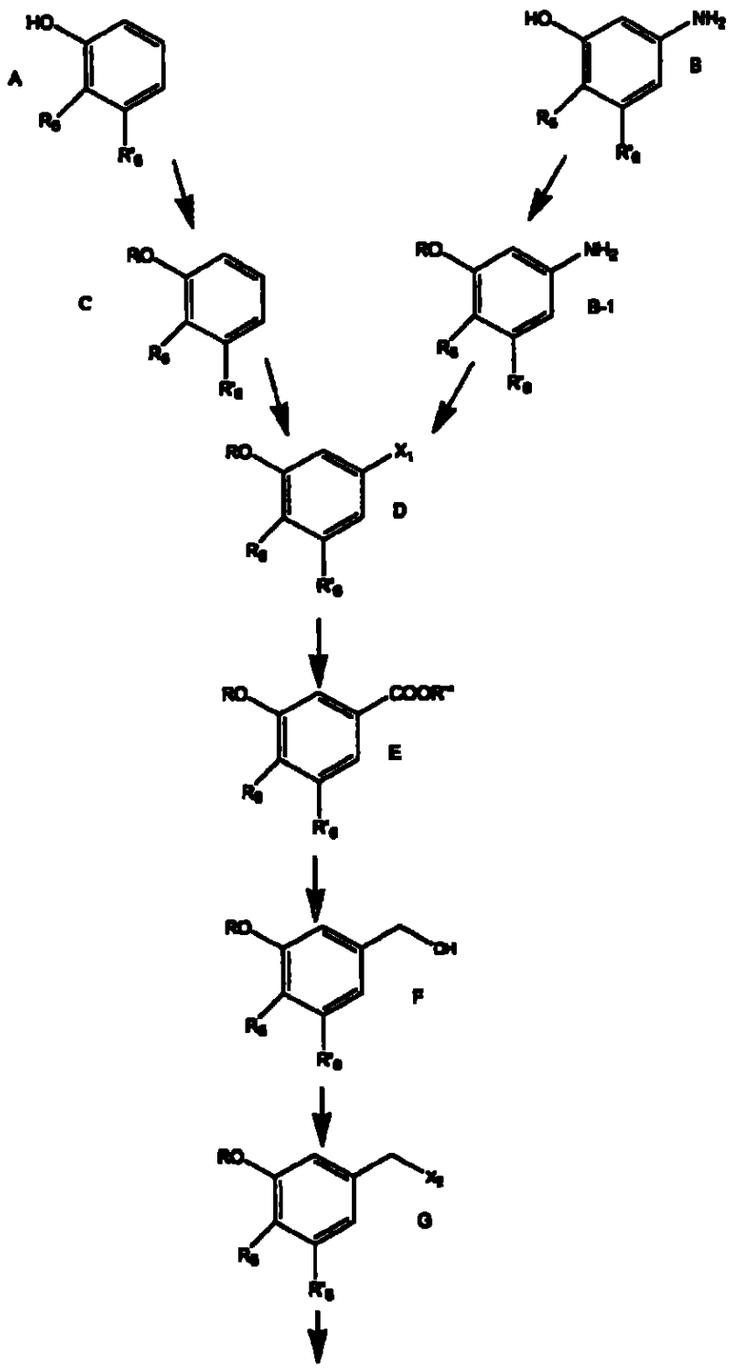
ácidos borónicos o ésteres de ácido borónico no disponibles comercialmente pueden ser obtenidos a partir del haluro de arilo opcionalmente sustituido correspondiente como se describió en *Tetrahedron*, 50, 979-988 (1994).

La alquil piridina (G) puede ser convertida directamente a ácido carboxílico (L) usando los métodos de hidrólisis como se discutió anteriormente para la tabla 2A y bien conocidos por aquellos versados en la técnica. Sí es deseable tener sustituciones adicionales sobre el carbón adyacente al ácido del ácido carboxílico (L), entonces el cianuro (G) es tratado con una dialquialamida de metal álcali (preferiblemente diisopropilamida de litio) o un bis (trialquilsilil) amida de metal álcali en disolventes inertes a temperaturas que varían entre -78 a 20-25 grados C, seguido por haluro (H) en donde R_4 y X_3 son descritos en la tabla 2A anterior, para dar nitrilo mono sustituido (I). Los disolventes inertes pueden incluir, pero no limitarse a, acetonitrilo, éteres de dialquilo (preferiblemente éter), éteres cíclicos (preferiblemente tetrahidrofurano o 1,4 dioxano), N,N-dialquilacetamidas (preferiblemente dimetilacetamida), N,N-dialquilformamidas (preferiblemente dimetilformamida),

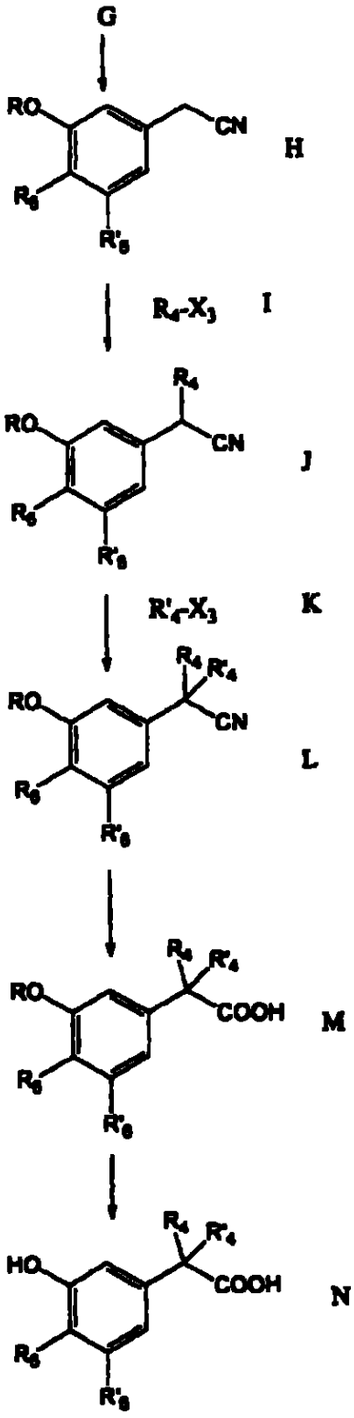
dialquilsulfóxidos (preferiblemente dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente benceno o tolueno) o haloalcanos (preferiblemente cloruro de metileno). El tratamiento del nitrilo monosustituido (I) con base según lo anterior y con la adición de haluro (J) en donde R_4' está descrito como se dio en la tabla 2A anterior, da un nitrilo disustituido (K). La hidrólisis por los métodos discutidos anteriormente y bien conocidos por aquellos versados en la técnica da el ácido carboxílico (L).

Un proceso ilustrativo para preparar el ácido carboxílico (L) cuando (G) no es Nitrógeno se establece en la tabla 2C que sigue. R_6 y R'_6 son según se definió anteriormente para la fórmula (I).

ESQUEMA 2C



ESQUEMA 2C (Continuación)



El ESQUEMA 2C discute un método de síntesis del ácido fenol (N) el cual inicia con el fenol (A) disponible comercialmente o un fenol anilina (B). R'_6 en el fenol (A) o fenol anilina (B) involucra los mismos componentes que R_6.

Cuando se inicia con el fenol (A) disponible comercialmente, el grupo protector R el fenol protegido (C) puede ser escogido de cualquiera de los grupos protectores adecuados para fenoles, tal como aquellos que se enseña en Greene y Wuts, Protected Groups in Organic Síntesis, 3rd ed., Wiley, 1999, pp. 246-292. El fenol protegido (C) es entonces halogenado para agregar X1, usando cloro o bromo, preferiblemente bromo, en la presencia de un catalizador de ácido Lewis usando los métodos conocidos por aquellos versados en la técnica y enseñados en Smith y March, Advanced Organic Chemestry, Wiley, 2001, pp. 704-707, para dar haluro (D).

Alternativamente, la anilina de un fenol anilina (B) puede primero ser protegida con un grupo protector (etapa no mostrada) y entonces el fenol de un fenol anilina (B) puede ser protegido con un grupo protector diferente R,

tal que el grupo protector sobre la anilina pueda ser removida en la presencia de un grupo protector fenol; tales estrategias de protección ortogonal son conocidos por aquellos versados en la técnica; tales grupos protectores se enseñan en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Síntesis, 3rd ed., Wiley, 1999. La remoción del grupo protector anilina da entonces una anilina protegida con fenol (B-1). La anilina protegida con fenol (B-1) es tratada con un nitrito de alquilo tal como nitrito de amilo o butilo en disolventes inertes tal como acetonitrilo a temperaturas entre -60 a 20-25 grados C, o con nitrito de sodio o nitrito de potasio en ácidos minerales acuosos tales como ácido sulfúrico acuoso a temperaturas entre -60 a 20-25 grados C (etapa no mostrada), seguida por haluro en la forma de una sal de haluro, las sales preferidas siendo el bromuro de potasio o el bromuro de cobre, para dar el haluro (D) que contiene X_1 en donde X_1 es un halógeno, preferiblemente -Br o -Cl.

El haluro (D) obtenido por la modificación del fenol (A) disponible comercialmente o de la anilina fenol (B) es luego contactado con una base de litio alquilo en donde el alquilo, representado como R''' en el ácido (E),

incluye n-butilo, s-butilo, o t-butil litio en un disolvente inerte, preferiblemente THF, a temperaturas que varían entre -78 a 0 grados C, seguida por dióxido de carbono seco, para dar el ácido (E). Alternativamente, el haluro (D) puede ser tratado con monóxido de carbono en la presencia de un catalizador, preferiblemente un catalizador de paladio, preferiblemente acetato de paladio, un aditivo de fosfina, preferiblemente trifenil fosfina o bis (difenilfosfino) propano, un alcohol tal como el metanol o etanol, y una base, preferiblemente un carbonato de metal álcali o un bicarbonato de metal álcali, a temperaturas que varían entre 20-25 grados C a la temperatura reflujo de los disolventes inertes tales como el tolueno, DMF, NMP, y dimetilacetamida para dar el ácido (E) en donde el ácido está en la forma de un éster.

El ácido (E), sea en su forma de ácido o éster, puede ser reducido a alcohol (F) usando hidruro de litio aluminio en disolventes etéreos tales como etil éter o THF, o ácido (E) puede ser hidrolizado a su forma de ácido usando los métodos bien conocidos por aquellos versados en la materia. El ácido (E) en su forma ácido puede también ser reducido a alcohol (F) usando borano en tales formas como complejo de borano-THF o complejo de sulfuro

de borano-metilo en disolventes etéreos tales como el THF a temperaturas que varían entre 50 grados C a la temperatura de reflujo del disolvente. El alcohol del alcohol (F) es entonces convertido en un grupo saliente X_2 (tales como yodo, bromo, cloro, tosilato, mesilato, nosilato, triflato, y similares) en disolvente tal como (THF, diclorometano, DMNF, tolueno, acetato de etilo o acetonitrilo) a temperaturas que varían entre -30 y 50 grados C para dar el halo fenol (G).

El grupo saliente del X_2 del halo fenol es desplazado con nitrilo empleando reactivos tales como el cianuro de sodio, cianuro de potasio o trimetisilicianuro en disolventes tales como THF, DMNF, DMF, DMSO, NMP, acetonitrilo, acetato de etilo, y similares a temperaturas entre 0 y 100 grados para dar nitrilo (H).

El nitrilo (H) puede ser convertido directamente en ácido carboxílico (M) usando los métodos de hidrólisis como se discutió anteriormente para la TABLA 2A y bien conocidos por aquellos versados en la técnica. Si se desea tener sustituciones adicionales sobre el carbón adyacente al ácido del ácido carboxílico (M), entonces el nitrilo (H) es formado con una dialquilamida (preferiblemente

diisopropilamida de litio) o una bis (trialquilsilil) amida de metal álcali en disolventes inertes tale como a temperaturas que varían entre -78 a 20-25 grados C, seguido por haluro (I), en donde R_4 y X_3 son según se discutió en referencia a la TABLA 2A, para dar nitrilo mono-sustituido (J). Los disolventes inertes usados pueden incluir, pero no estar limitados a, acetonitrilo, dialquil éteres (preferiblemente éter), éteres cíclicos (preferiblemente tetrahidrofurano o 1,4-dioxanb), N,N-dialquilacetamidas (preferiblemente dimetilacetamidas), N,N-dialquilformamidas (preferiblemente dimetilformamida), dialquilsulfóxido (preferiblemente dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente benceno o tolueno) o haloalcanos (preferiblemente cloruro de metileno).

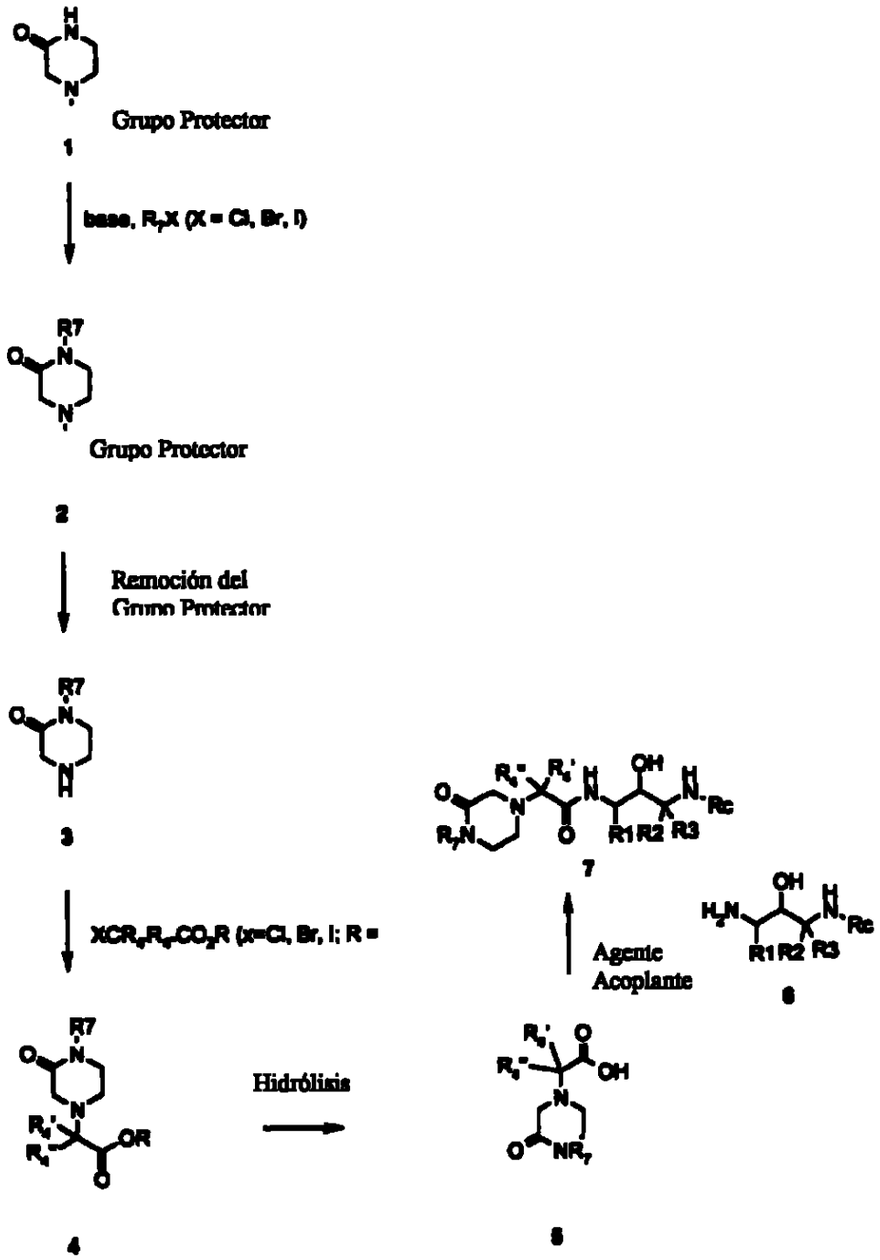
Tratamientos de nitrilo mono-sustituido (J) con base a lo anterior y adición de haluro (K), en donde R'_4 y X_3 son según se discutió con referencia a la TABLA 2A , da nitrilo disustituido (L). La hidrólisis por los métodos discutidos anteriormente y bien conocidos por aquellos versados en la técnica da el ácido carboxílico (M). La remoción del grupo protector del ácido carboxílico (M) usando, pero no limitado a, los métodos enseñados en

Green and Wuts, Protective Groups in Organic síntesis, 3rd ed., 199, pp. 246-292, da el ácido (N).

Los compuestos producidos como en las TABLAS 2A, 2B Y 2C son entonces usados en las síntesis de los compuestos de fórmula (I) como se ejemplificó por la tabla A.

Ejemplos de los procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I) de N-(3-amino-2-hidroxi-propil)-cicloalquil- y heterociclil-alquilamida, fórmula (Ic) y (Id) se establecen en las TABLAS 2A a 2E, que son descritas en mayor detalle de aquí en adelante. Para propósitos de los esquemas, R_7. R'_8 y R''_8 son según se definió anteriormente para R_6, R'_6, R''_6 en la fórmula; y R, R_1, R_2, R_3 Y R_c son como se definió anteriormente para la fórmula I.

TABLA 3A (3-Oxipiperazina; R_7)



ESQUEMA 3B (3-oxopiperazina – Disustituida; R_7, R_8)

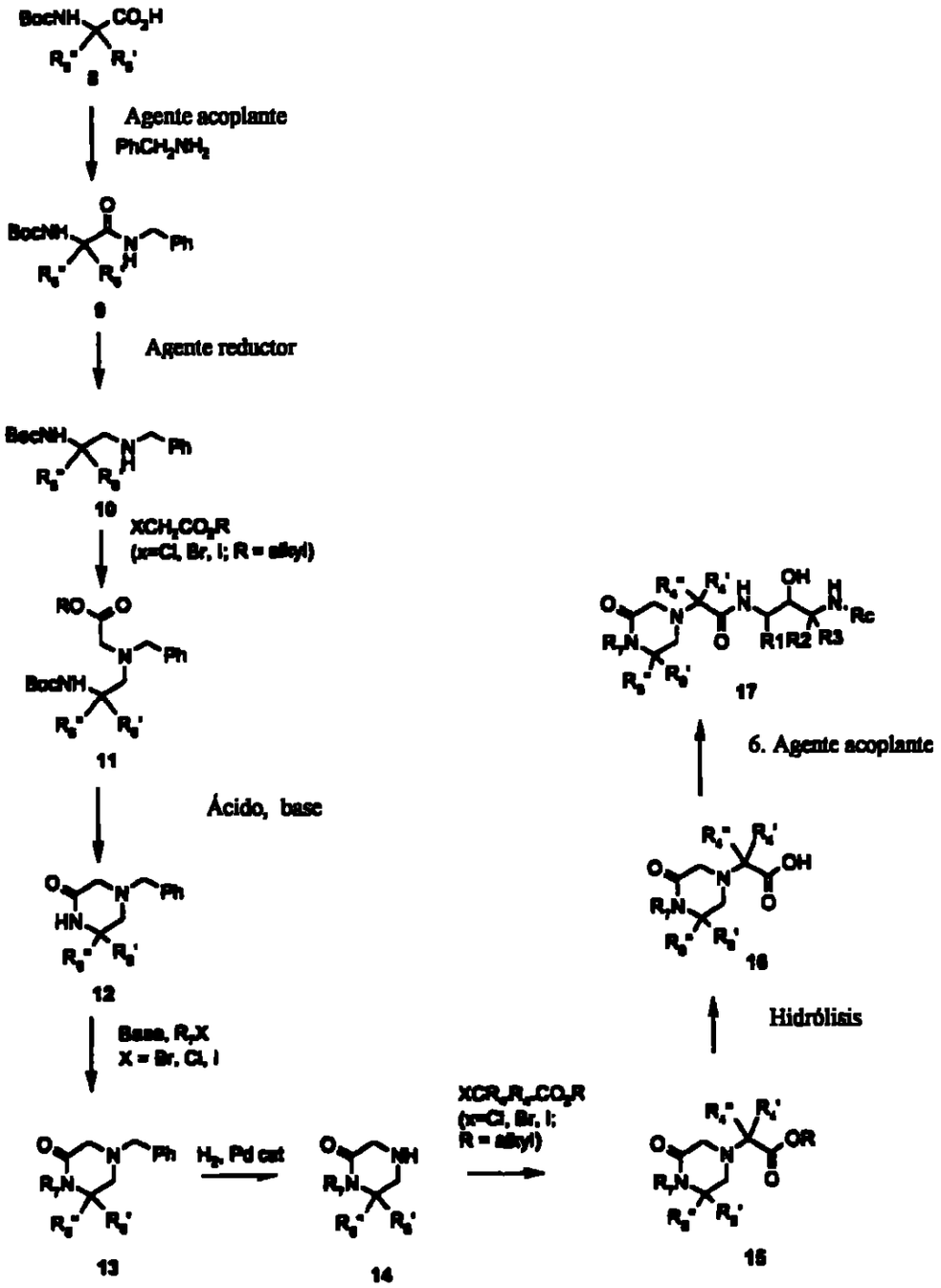


TABLA 3C (2,5-Dioxipiperazina; R_7, R_8)

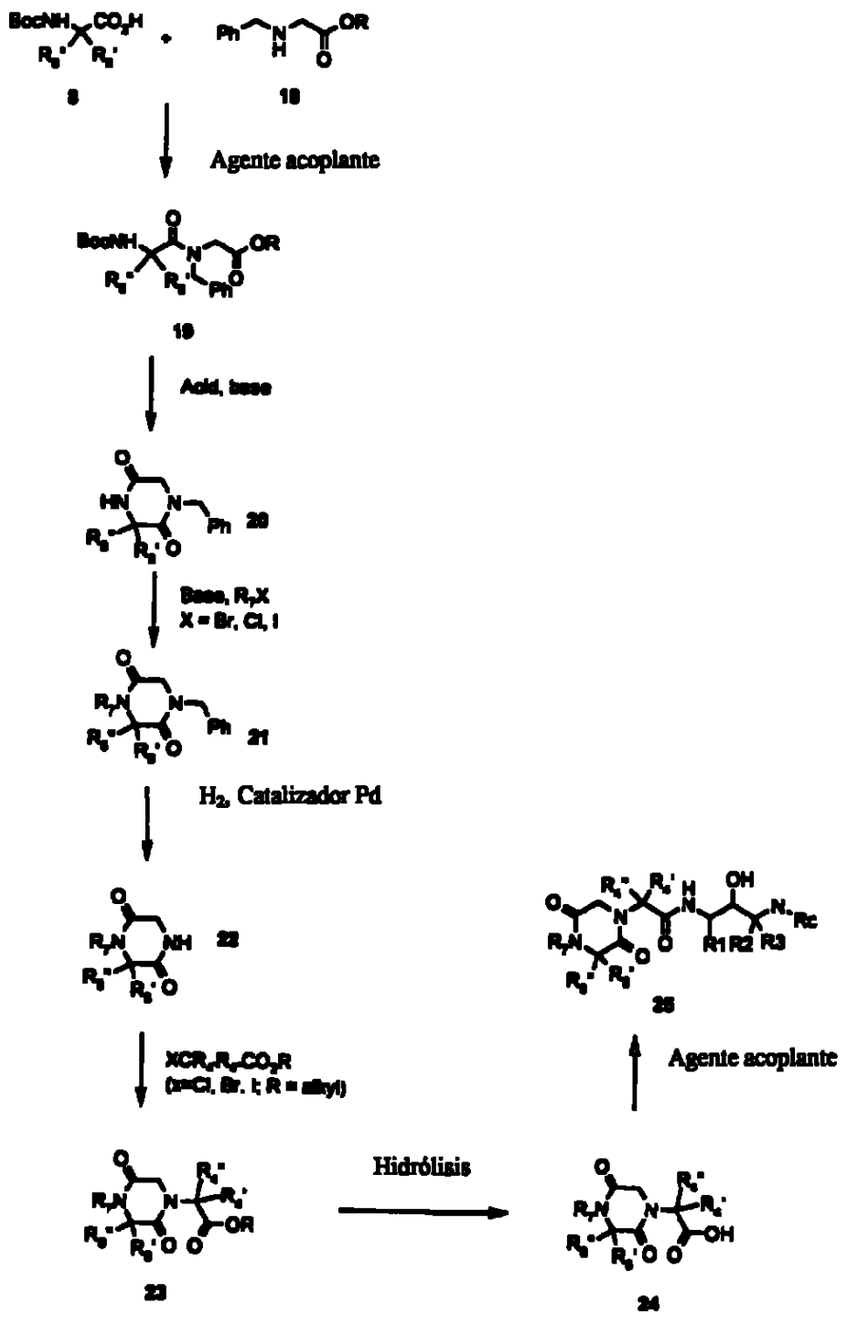


TABLA 3D (2,3-Dioxipiperazina; R_7, R_8)

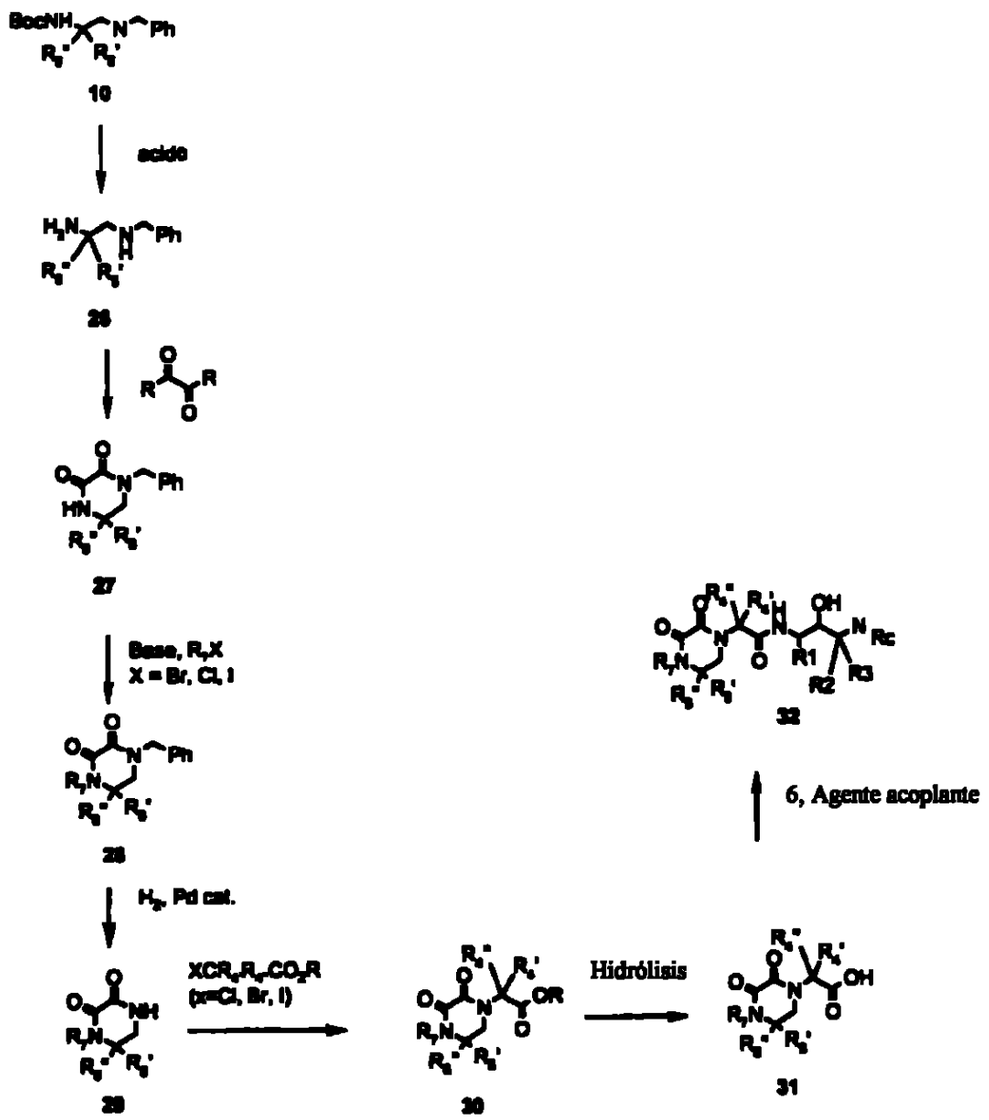
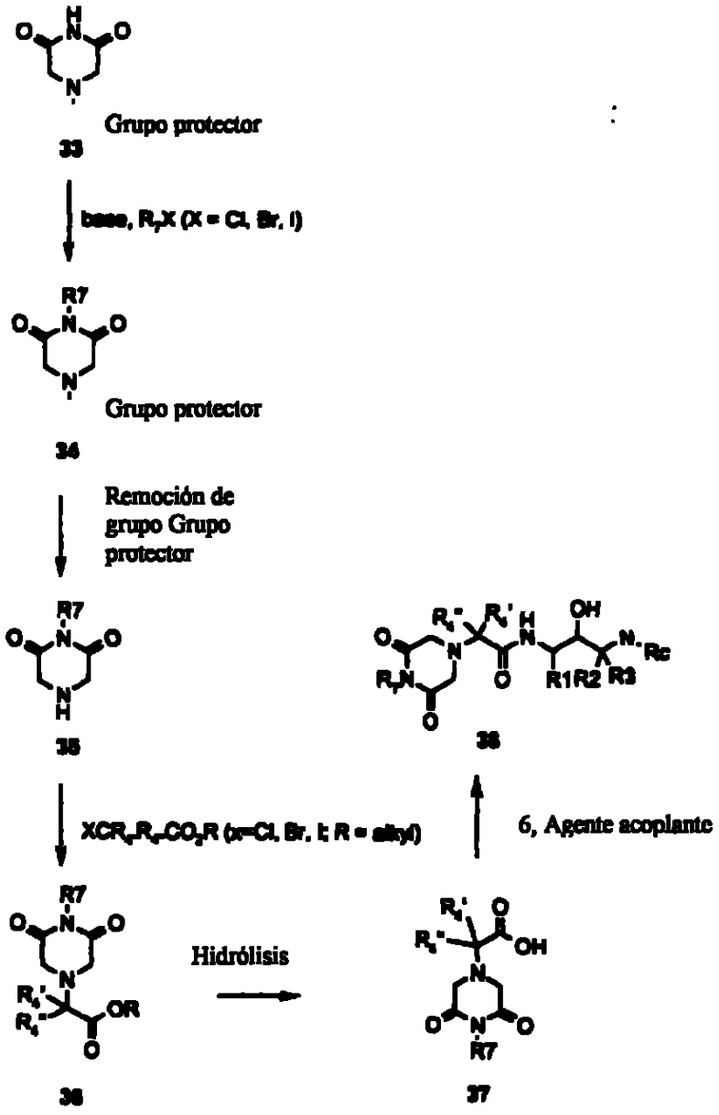


TABLA 3E (3,5-Dioxipiperazina, R_7)



El ESQUEMA 3A describe un proceso para preparar compuestos de hidroxietilamina de fórmula (I) que tienen una parte de oxopiperazina partiendo de una oxopiperazina protegida adecuadamente. La oxopiperazina (1) disponible comercialmente en donde el grupo protector es benziloxicarbonilo es tratada con una base tal como hidruro de sodio y un haluro de alquilo para suministrar piperazina (2). El grupo protector es removido, para el grupo protector del benciloxicarbonilo un catalizador de paladio e hidrógeno es usado, para dar el compuesto (3). El compuesto (3) es alquilatado con un éter α-halo alquilo para suministrar el intermedio (4), el cual es hidrolizado al ácido (5). El ácido de oxipiperazina (5) es acoplado a la amina (6) usando un agente de acoplamiento, muchas de las cuales son conocidos por aquellos versados en la técnica, para suministrar un compuesto (7), el cual tiene fórmula (I).

El ESQUEMA 3B describe un proceso para preparar compuestos de hidroxietilamina de fórmula (I) que tienen una parte de oxipiperazina partiendo de derivados de aminoácidos protegidos disponibles comercialmente, en la

literatura disponible fácilmente (una variedad de los métodos pueden ser encontrados en: Synthesis of Optically Active α-Amino Acids, Williams, M. Robert, 1989, Pergamon Press). Comercialmente disponible, en la literatura o fácilmente disponible es tratado con bencilamina y un agente de acoplamiento, muchos de los cuales son conocidos por aquellos versados en la técnica, para suministrar el derivado (9). El intermedio (9) es reducido como un reactivo reductor tal como el hidruro de litio aluminio para dar la amina (10), el cual es alquilado con un éster α-haloalquilo para suministrar (11). El tratamiento de (11) con un ácido tal como ácido trifluoracético da la oxipiperazina (129. El tratamiento (12) con una base tal como hidruro de sodio y un haluro de alquilo da la oxopiperazina (13). La remoción del grupo bencilo con hidrógeno y un catalizador de paladio suministra el intermedio (149, el cual es alquilatado con un éster de α-haloalquilo para dar el compuesto (15). La hidrólisis de (15) suministra el ácido de oxopiperazina (16). El acoplamiento del ácido (16) con la amina (6) usando un agente de acoplamiento, muchos de los cuales son conocidos por aquellos versados en la materia, da el compuesto deseado (17), el cual tiene la fórmula (I).

El ESQUEMA 3C describe un proceso para preparar compuestos de hidroxietilamina de fórmula (I) que tienen una parte de dioxopiperazina partiendo de derivados de aminoácidos comercialmente disponibles en literatura o fácilmente disponibles, (una variedad de los métodos se pueden encontrar en; Synthesis of Optically Active α-Amino Acids, Williams, M. Robert, 1989, Pergamon Press). El aminoácido (8) disponible Comercialmente, en la literatura o disponible fácilmente es tratado con éster de N-bencilglicinaetilo (18) y un agente de acoplamiento, muchos de los cuales son conocidos por aquellos versados en la técnica, para suministrar el derivado (19). El tratamiento (19) con un ácido tal como ácido trifluoroacético da dioxopiperazina (20). El tratamiento de (20) con una base tal como hidruro de sodio y haluro de alquilo da dioxopiperazina (21). La remoción del grupo bencilo con un hidrógeno y un catalizador de paladio suministra el intermedio (22), el cual es alquilatado con un éster de α-haloalquilo para dar el compuesto (23). La hidrólisis (23) suministra el ácido (24). El acoplamiento del ácido (24) con la amina (6) usando un agente de acoplamiento, muchos de los cuales son conocidos por

aquellos versados en la técnica, suministran el compuesto deseado (25), el cual tiene la fórmula (I).

El ESQUEMA 3D describe un proceso para preparar compuestos de hidroxietilamina de fórmula (I) que tienen una parte de dioxopiperazina partiendo de la amina previamente descrita (10) de la TABLA 2B. La amina (10) es tratada con ácido tal como ácido trifluoroacético para suministrar diamina (26). La condensación con un derivado de ácido oxálico da la dioxopiperazina (27). El tratamiento de (27) con una base tal como hidruro de sodio y un haluro de alquilo da la dioxopiperazina (28). La remoción del grupo bencilo con hidrógeno y un catalizador de paladio suministra el intermedio (29), el cual es alquilatado con un éster de α-haloalquilo para dar el compuesto (30). La hidrólisis (30) suministra el ácido (31). El acoplamiento del ácido (31) con la amina (6) usando un agente de acoplamiento muchos de los cuales son conocidos por aquellos versados en la técnica, suministran los compuestos deseado (32), el cual tiene la fórmula (I).

El ESQUEMA 3E describe un proceso para preparar compuestos de hidroxietilamina de formula (I) que tienen una parte de dioxopiperazina partiendo de una oxipiperazina adecuadamente protegida. La dioxopiperazina (33) comercialmente disponible, en donde el grupo protector es bencilo, es tratada con una base tal como el carbonato de potasio y un haluro de alquilo para suministrar dioxopiperazina (34). El grupo protector es removido (para el grupo protector de bencilo un catalizador de paladio e hidrógeno se usa) para dar el compuesto (35). El compuesto (35) es alquilatado con un éster de α-haloalquilo para suministrar el intermedio (36), el cual es hidrolizado al ácido de dioxidopiperacina (37). El ácido (37) es acoplado a la amina (6) usando un agente de acoplamiento, muchos de los cuales son conocidos por aquellos versados en la técnica, para suministrar el compuesto deseado (38), el cual tiene la formula (I).

Los compuestos de formula (I) son aminas, y como tales forman sales cuando reacciona con los ácidos. Las sales farmacéuticamente aceptables son preferidas sobre las aminas correspondientes de fórmula (I) ya que ellas

producen compuestos que son más solubles en agua, están más estables y/o más cristalinos. Las sales farmacéuticamente aceptables son cualquier sal que retengan la actividad del compuesto pariente y que no imparta ningún efecto deprimente o no deseado al sujeto a quien se le administre y en el contexto en el cual es administrado. Las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de adición de ácido de tantos ácidos orgánicos como e inorgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen sales de los siguientes ácidos acético, aspártico, bencenosulfónico, bensioco, bicarbónico, bisulfúrico bitartárico, butírico, Etato de calcio, cancilico, carbónico, clorobenzoico, cítrico, edético, edicílico, estólico, esilo, ecilíco, fórmico, fumárico, glicéptico, glucónico, glutámico, glicolilarsanílico, hexámico, hexilresorsinoico, hidrabamico, hiodrobrómico, hidroclórico, hidroyódico, hidroxinaftóico, iseptionico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, malónico, mendélico, metanosufónico, metilnítrico, metilsulfúrico, múcico, mucónico, napsilico, nítrico, oxálico, p-nitrometaneaslfónico, pamoico, pantoténico, fosfórico, monohidrogenfosfórico, dihidrogenfosfórico, poligalactourónico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfámico, sulfanílico,

sulfónico, sulfúrico, tánico, tartárico, teoclico y toluenosulfónico. Para otras sales aceptables ver *Int. J. Pharm.* 33, 201-217 (1986) y *J. Pharm. Sci.*, 66 (1) (1997).

Métodos de la invención

Los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para el tratamiento de humanos o animales que sufren de una condición caracterizada por una forma patológica del péptido beta-amiloide, tal como las placas beta-amiloides, y para ayudar a impedir o retrasar el establecimiento de tal condición. Por ejemplo, los compuestos son útiles para tratar la enfermedad de Alzheimer, para ayudar a impedir o retrasar el establecimiento de la enfermedad de Alzheimer, para tratar pacientes con MCI (deterioro cognitivo suave) e impedir o retrasar el establecimiento de la enfermedad de Alzheimer en quienes progresaría de MCI a AD, para tratar el síndrome de Dawn, para tratar humanos que tienen hemorragia hereditaria cerebral con amiloidosis del tipo Dutch, para tratar angiopatía cerebral amiloide e impedir sus consecuencias potenciales, es decir hemorragias

globales únicas o irrecurrentes, para tratar otras demencias degenerativas, incluyendo demencias de origen mezclado vascular y degenerativo, demencias asociadas con la enfermedad de Parkinson, demencia asociada con la placía supranuclear progresiva, demencia asociada con la degeneración basal cortical, y la enfermedad de Alzheimer tipo cuerpo de Lewy difuso. Los compuestos y composiciones de la invención son particularmente útiles para tratar e impedir la enfermedad de Alzheimer. Cuando se tratan o se impiden estas enfermedades, los compuestos de la invención pueden ser usado individualmente o en combinación, según sea mejor para el paciente.

Como son usados aquí, el termino "tratar" significa que los compuestos de la invención pueden ser usados en humanos con por lo menos un diagnostico tentativo de la enfermedad. Los compuestos de la invención retardaran o ralentizarán el progreso de la enfermedad dando así al individuo un espacio de vida más útil el termino "impedir" significa que los compuestos de la presente invención son útiles cuando son administrados a un paciente quien aún no ha sido diagnosticado como que posiblemente tenga la enfermedad en el momento de la administración, pero quien pudiera normalmente esperarse

que desarrolle la enfermedad o tenga un riesgo incrementado de tener la enfermedad.

Los compuestos de la invención ralentizarán el desarrollo de los síntomas de la enfermedad, retardaran el establecimiento de la enfermedad o impedirán que el individuo desarrolle la enfermedad. Impedir también incluye la administración de los compuestos a aquellos individuos en quienes se piensa que tiene predisposición a la enfermedad debido a la edad, historia familiar, anormalidades genéticas o cromosomales, y/o debido a la presencia de uno o más marcadores biológicos para la enfermedad tales como son la mutación genético conocida del APP o de los productos del rompimiento del APP en los tejidos cerebrales o los fluidos cerebrales.

En el tratamiento o prevención de las enfermedades anteriores, los compuestos de la invención son administrados en una cantidad terapéuticamente efectiva. La cantidad terapéutica variara dependiendo del compuesto particular usado y de la ruta de administración, como es conocido aquellos versados en la técnica.

Al tratar un paciente que muestra cualquiera de las condiciones diagnosticadas anteriores un médico puede administrar un compuesto de la invención inmediatamente y continuar la administración indefinidamente si es necesario. Al tratar pacientes a quienes no se le a diagnosticado como que tengan la enfermedad de Alzheimer, pero de quienes se cree que tienen un riesgo sustancial de adquirir la enfermedad de Alzheimer, el médico preferiblemente debería iniciar el tratamiento cuando el paciente experimente los primeros síntomas tempranos del Alzheimer tales como problemas de memoria o cognitivos asociados con la edad. En adición hay algunos pacientes a quienes se les ha determinado que tienen un riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer por medio de la detección de un marcador genético tal como el APOE4 u otros indicadores biológicos que predicen a la enfermedad de Alzheimer. En estas situaciones, aún cuando el paciente no tenga los síntomas de al enfermedad, la administración de los compuestos de la invención puede iniciarse antes de que los síntomas aparezcan, y el tratamiento puede ser utilizado indefinidamente para impedir o retrasar el establecimiento o aparición de la enfermedad.

Formas de dosificación y cantidades

Los compuestos de la invención pueden ser administrados oralmente, parenteralmente, (IV, IM, Depo-IM, SQ, y depo SQ), sublingualmente, intranasalmente (inhalación), intratecalmente, tópicamente, o rectalmente. Las formas de dosificación conocidas de aquello versados en la técnica son adecuadas para el suministro de los compuestos de la invención.

Las composiciones administradas contienen cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos de la invención los compuestos son formulados preferiblemente en preparaciones farmacéuticas adecuadas tales como tabletas, cápsulas, o elixires para administración oral o en soluciones estériles o suspensiones estériles para administración parenteral. Tipicamente los compuestos descritos anteriormente son formulados en composiciones farmacéuticas que usando técnicas y procedimientos bien conocidos en el arte.

Cerca de uno 500 mg de un compuesto o mezcla de los compuestos de la invención o una sal o éster fisiológicamente aceptable es mezclada con uń vehículo

fisiológicamente aceptable, portador, excipiente, aglomerante, preservativo, estabilizador, saborizante, etc., en una dosificación unitaria como se ha llamado para la practica farmacéutica aceptada. La cantidad de la sustancia activa en aquellas composiciones o preparaciones es tal que una dosificación adecuada en el rango indicado se obtiene. Las composiciones son formuladas por preferiblemente en una forma de dosificación unitaria cada dosificación contiene entre cerca de 2 a 100 mg más preferiblemente es cerca de 10 a 30 mg del ingrediente activo. El termino "dosificación unitaria desde" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con un excipiente adecuado farmacéuticamente.

Para preparar las composiciones, uno o más compuestos de la invención son mezclados con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Luego de mezclado con la adición de los compuestos o del compuesto la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión, o similar. Las suspensiones liposomales también son

adecuadas como los vehículos farmacéuticamente aceptables. Estas pueden ser preparadas de acuerdo con los métodos conocidos por aquellos versados en técnica. La forma de la mezcla resultante depende de un número de factores, incluyendo el modo propuesto de administración y la solubilidad desde el compuesto en el portador o en el vehículo seleccionado. La concentración efectiva es suficiente para disminuir o mejorar por lo menos uno de los síntomas de al enfermedad, desorden o condición tratada y puede ser determinado empíricamente.

Los portadores o vehículos farmacéuticos adecuados para administración de los compuestos suministrados aquí incluyen cualquier vehículo conocido por aquellos versados en la técnica que sea adecuado para el modo particular de administración. En la adición, los materiales activos pueden ser también mezclados con otros materiales activos que no deterioren la acción deseada o con materiales que suplementen la acción deseada o tengan otra acción. Los compuestos pueden ser formulados como el ingrediente farmacéuticamente activo solo enla composición o puede estar combinado con otros ingredientes activos.

En donde los compuestos exhiben solubilidad insuficiente, los métodos para solubilizar pueden ser usados. Tales métodos son conocidos e incluyen, pero no se limitan a, usar codisolventes tal dimetilsulfoxido (DMSO), usando tensoactivos como Twenn®, y disolución de bicarbonato de sodio acuoso. Los derivados de los compuestos, tales como las sales o prodrogas también pueden ser usados en la formulación de las composiciones farmacéuticas efectivas. La concentración del compuesto es efectiva para suministrar una cantidad luego de la administración que disminuya o mejore a por lo menos uno de los síntomas del desorden para lo cual el compuesto es administrado. Típicamente las composiciones son formuladas para una administración de dosificación única.

Los compuestos de la invención pueden ser preparados con portadores que los protegen contra la eliminación rápida en el cuerpo tal como una formulación en sus recubrimientos de liberación en el tiempo. Tales portadores se incluyen formulaciones de liberación controlada, de modo que, pero sin limitarse a, sistemas de suministro microencpasulados. El compuesto activo es incluido en portador farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para ejercer un efecto

terapéuticamente útil en la ausencia de efectos colaterales no deseados en el paciente tratado. La concentración terapéuticamente efectiva puede ser determinada empíricamente por medio de ensayar los compuestos en sistemas de modelado en vitro y en vivo para el desorden tratado.

Los compuestos y composiciones de la invención pueden encerrarse en contenedores de dosis única o múltiple. Los compuestos encerrados y las composiciones pueden estar provistos en kits, por ejemplo partes de componentes que incluyen que pueden ser ensamblados para su uso. Por ejemplo un inhibidor de compuesto en forma liofilizada y un diluyente adecuado pueden suministrarse como componente separados para combinarse antes de su uso. Un Kit puede incluir un compuesto inhibidor y un segundo agente terapéutico para co-administración. El inhibidor y el segundo agente terapéutico pueden ser suministrados como partes de componentes separados. Un Kit puede incluir una pluralidad de contenedores, cada contenedor contiene una o más dosis de unidad del compuesto de la invención. Los contenedores están adaptados preferiblemente para el modo deseado de administración, incluyendo, pero sin limitarse a tabletas, cápsulas de

gel, cápsulas de liberación sostenida, y similares para administración oral, productos de depósito, jeringas prellenas, ampollas, frascos y similares para administración paraenteral, y parches, almohadillas, cremas y similares para administración tópica.

La concentración del compuesto activo en la composición de la droga dependerá de la absorción, inactivación, y velocidades de excreción del compuesto activo, el programa de dosificación y la cantidad administradas lo mismo que otros factores conocidos por aquello versados en la técnica.

El ingrediente activo puede ser administrado de una sola vez, o puede ser dividido en un número de dosis más pequeñas para ser administrado a intervalos de tiempo. Debe entenderse que la dosificación precisa y duración del tratamiento es una función de la enfermedad que va ha ser tratada y puede ser determinada empíricamente usando protocolos de ensayo conocido o por extra población a partir de datos de ensayos en vivo o en vitro. Debe notarse que las concentraciones y valores de dosificación pueden también variar con la severidad de la condición que va hacer aliviada. También debe entenderse

adicionalmente que para cualquier sujeto particular, los regimenes de dosificación específicos deben ser ajustados durante el tiempo de acuerdo con las necesidades individuales y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los rangos de concentración establecidos aquí son ilustrativos solamente y no tienen el propósito de limitar el alcance o practica de las composiciones re-ivindicadas.

Si una administración oral es deseada, el compuesto de ser suministrado en una composición que lo proteja del ambiente acídico del estómago. Por ejemplo como la composición puede ser formulada en dentro de un recubrimiento entérico que mantiene su integridad en el estomago y libera el compuesto activo en el intestino. La composición puede ser también. formulada en combinación con una anti-ácido u otro de tales ingredientes.

Las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un portador comestible y pueden ser comprimidas en tabletas o encerradas en cápsulas de gelatina.para el propósito de la administración terapéutica oral, los compuestos activos pueden estar

incorporados con excipientes y ser usados en la forma de tabletas, cápsulas, o trochas. Los agentes aglomerantes farmacéuticamente compatibles y materiales ayudantes pueden ser incluidos como parte de la composición.

Las tabletas, píldoras, cápsulas, y similares pueden tener cualesquiera de los siguientes ingredientes y compuestos de una naturaleza similar: un aglomerante tal, sin limitarse a, goma tragacanto, acasi almidón de maíz o gelatina; un excipiente tal como celulosa microcristalina, almidón o lactosa; un agente de desintegración tal como pero sin limitarse a, ácido alquímico o almidón de maíz; un lubricante tal como pero sin limitarse a, mesearato de magnesio; un recubridor tal como pero sin limitarse a: dioxidocoloidal de silicio; un agente endulzante tal como la sacarosa o la sacarina; y un agente saborizante tal como la menta, salicilato de metilo o saborizante de frutas.

Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula esta puede contener, en adición al material del tipo anterior un portador líquido tal como un aceite graso. En adición, las formas unitarias de dosificación pueden contener varios de otros materiales, que modifican la

forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo recubrimientos de azúcar de otros agentes entéricos. Los compuestos también pueden ser administrados como un componente de un elixer, suspensión, jarabe, galleta. Goma de mascar o similares. Un jarabe puede contener en adición a los compuestos activos, sacarosa como un agente endulzante y ciertos preservativos tintas, colorantes y saborizantes.

Los materiales activos tan bien pueden ser mezclados con otros materiales activos que no deterioren la acción deseada, o con materiales que suplementen la acción deseada.

Las soluciones o suspensiones utilizadas para aplicación paraenteral, intradermal, subcutánea, o tópica pueden incluir cualquiera de los siguientes componentes: un diluyente estéril tal con agua para inyección, solución salina, aceite fijo, un aceite vegetal de ocurrencia natural tal como aceite de sésame, aceite de coco, aceite de mini, aceite de semilla de algodón, y similares, o un vehículo graso sintético tal como oleato de etilo, y similares polietilenglicol, glicerina propilenglicol, u otros disolventes sintético; agentes antimicrobiales tal

como bencil alcohol y metilparabenos, antioxidantes tales como; ácido ascórbico y bisulfito de sodio; agentes quelante tal como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); amortiguadores tales como acetato citratos, y fosfatos; y agentes para el ajuste de la tonicidad tal como el cloruro de sodio y la destroza. Las preparaciones paraenterales pueden estar encerradas en ampollas, jeringar desechables, o frascos de dosis múltiples hechos de vidrio, plástico u otro material adecuado. Los amortiguadores, preservativos, antioxidantes, y similares pueden estar incorporados como se requiera.

En donde la administración es intravenosa, portadores adecuados incluyen las salinas fisiológicas, las salina amortiguada con fosfato (PBS), y soluciones que contengan agentes espesantes y solubilizantes tal como glucosa, polietilenglicol, polipropilenglicol, y mezclas de ellos. Las suspensiones liposomales incluyen liposomas de tejido objetivo que también pueden ser adecuadas como vehículos farmacéuticamente aceptables. Están pueden estar preparas con métodos conocidos por ejemplo, como se describe en la patente Estaudinense número 4,522,811.

El compuesto activo puede estar preparado con vehículos que protejan el compuesto contra la eliminación rápida por parte del cuerpo, tal como formulaciones de liberación en el tiempo. Tales vehículos incluyen formulaciones de liberación controlada, tal, pero no limitados a implantes y sistemas de suministro microencpasulados, y polímetros biodegradables, biocompatibles, tales como colágeno, acetato de etinilvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido polilláctico y similares. Los métodos para la preparación de tales formulaciones son bien conocidas por aquello basados en al técnica.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados oralmente, parenteralmente, (IV, IM, depo-IM, SQ y depo-SQ), sublingulamente, intranasalmente (inhalaciones), intratecalmente, tópicamente, o rectalmente las formas de dosificación conocidas por aquellos versados en la técnica son adecuadas para el suministro de los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados enteralmente o parenteralmente. Cuando se administran oralmente los compuestos de la invención pueden ser

administrados en forma de dosificación usuales para administración oral como es bien conocido por aquello versado en la técnica. Estas formas de dosificación incluyen las formas de dosificación unitarias sólidas usuales de tabletas y cápsulas lo mismo que las formas de dosificación líquida tales como soluciones, suspensiones. Cuando las formas de dosificación sólidas son usadas se prefieren que ellas tengan, osean del tipo de liberación sostenida de modo que los compuestos de la invención requieran ser administrados una vez o dos veces diarias. Las formas de dosificación oral son administradas al paciente 1, 2, 3, o 4 veces al día. Es preferido que los compuestos de la invención sean administrados 3 o menos veces más preferiblemente 1 o 2 veces diarias. Por lo tanta es preferido que los compuestos de la invención sean administrados en forma de dosificación oral. Se prefiere que cualquiera que sea la forma de dosificación oral usada, sea diseñada de modo que se proteja a los compuestos de la invención del ambiente ácido del estomago. Las tabletas con recubrimiento entérico son bien conocidas por aquellos versados en la técnica. En adición, las cápsulas llenadas con esferas pequeñas cada una recubierta para ser protegida del ácido del estómago,

son también conocidos por aquellos versados en la técnica.

Cuando se administran oralmente, una cantidad administrada terapéuticamente efectiva para inhibir la actividad beta-secretasa para inhibir la deposición de A beta, o para tratar o impedir AD es entre cerca de 0,1 mg /día acerca de 1000 mg/día, se prefiere que la dosificación oral sea entre cerca de 1 mg/día a cerca de 100 mg/día. Más preferido es que la dosificación oral sea entre 5 mg/día a cerca de 50 mg/día. Se entiende que aun que un paciente puede ser iniciado con una dosis esta dosis puede ser variada durante el tiempo a medida que cambia la condición del paciente.

Los compuestos de la invención también pueden ser suministrados ventajosamente en una formulación de dispersión de nanocristal. La preparación de tales formulaciones se describe, por ejemplo en la patente Estaudinense 5,145,684. Las dispersiones nanocristalinas de los inhibidores de la proteasa del HIV y su método de uso de describen en la US 6,045,829. Las formulaciones nanocristalinas típicamente proporcionan una mayor biodisponibilidad de los compuestos de la droga.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados parenterlmente, por ejemplo, por IV; IM depo-IM SC, o depo-SC. Cuando se administran parenteralmente, una cantidad terapéuticamente efectiva de 0,5 a cerca de 100 mg/día, preferiblemente de cerca de 5 a 50 mg diarias debe ser suministrada. Cuando una formulación de depósito es usada por inyección una vez al mes o una vez cada dos semanas, la dosis debería ser entre 0,5 mg/día acerca de 50 mg/día, o una dosis mensual de 15 mg a cerca de 1.500 mg. En parte porque el olvido de los pacientes don la enfermedad de Alzheimer, se prefiere que dosificación parenteral sea una formulación DEEP.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados sublingualmente. Cuando se dan sublingualmente los compuestos de la invención deben ser dados 1 a 4 veces al día en las cantidades descritas anteriormente para la administración IM.

Los compuestos de la invención también pueden ser administrados intranasalmente. Cuando se dan por esta ruta, la dosificación apropiada son un rociado nasal o un polvo seco y es conocido por aquello versado en la técnica. La dosificación de los compuestos de la

invención para la administración intranasal es la cantidad descrita anteriormente para la administración IM.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados intratecalmente. Cuando se dan por esta vía la forma de dosificación apropiada puede ser un a' forma de dosificación parenteral como es bien conocido por aquellos versados en la técnica. La dosificación de los compuestos de la invención para la administración intratecal es la cantidad descrita para la administración IM.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados tópicamente. Cuando se dan por esta vía, la forma de dosificación apropiada es una crema, ungüento, o un parche. Debido a que la cantidad de los compuestos de la invención al ser administrados, el parche es preferido. Cuando se administra tópicamente la dosificación esta entre 0,5 mg/día a cerca de 200 mg/día. Debido a que la cantidad que puede ser suministrada por un parche es limitada dos o más parche pueden ser utilizados. El número y el tamaño del parche no es importante lo que es importante es que una cantidad terapéuticamente efectiva

de los compuestos de la invención sea suministrad como es conocido por aquellos versados en la técnica. Los compuestos de la invención pueden ser administrados rectalmente por supositorio como es bien conocido por aquello versado en la técnica. Cuando se administra por supositorio la cantidad terapéuticamente efectiva varia entre 0,5 mg cerca de 500 mg.

Los compuestos de la invención pueden ser administrado por implantes como bien conocidos por aquello versados el la técnica. Cuando se administra un compuesto de la invención por implante la cantidad terapéuticamente efectiva es la cantidad descrita anteriormente para la administración depot.

La invención aquí es los nuevos compuestos de la invención y nuevos métodos de usar los compuestos de la invención. Dado un compuesto particular de la invención y una forma de dosificación deseada, una persona versada en la técnica podría saber como prepara y administrar la forma de dosificación apropiada.

Los compuestos de la invención son usados en la misma manera, por las mismas rutas de administración, usando la

misma formas de dosificación farmacéutica, y en el mismo programa de dosificación que se describió anteriormente, para impedir enfermedades o tratar pacientes con MCI (deterioro cognitivo suave) e impedir o retrasar el establecimiento de la enfermedad de Alzheimer en aquellos que progresarían de MCI a AD para tratar o impedir el síndrome de Dawn, para tratar humanos que tengan hemorragia hereditaria cerebral con amiloidosis del tipo Dutc, para tratar la angiopatía cerebral amiloide e impedir sus consecuencias potenciales, es decir hemorragias globales únicas o irrecurrentes, para tratar otras demencias degenerativas, incluyendo demencia de origen mezclado vascular y degenerativo, demencias asociadas con la enfermedad de Parkinson, demencia asociada con palsia supranuclear progresiva demencia asociada con degeneración cortical basal, y la enfermedad de Alzheimer de tipo cuerpo Lewy difuso.

Los compuestos de la invención pueden ser usados en combinación con cada uno de otro y con otros agentes terapéuticos o productos usados para tratar o impedir las condiciones dadas anteriormente. Tales agentes o productos se incluyen: inhibidores de acetil colina esterasa tal como la tacrina (tretrahidroaminmoacridina,

con marca registrad COGNEX ®), hidrocloruro de donepecilo, (comercializada como Arizpt® y rivastigmina comercializado co Exelon®); inhibidores del gama-secretasa; agentes antiflamtorios tales como inhibidores de ciclooxigenasa II, antioxidantes tales como la vitamina E y guicolidas; productos inmunológicos, tales como por ejemplo inmunización con péptido A beta o administración de anticuerpos de péptido anti a beta; estatinas; y agentes neuro trapicos directos o indirectos tales como cerebrolisin® AIT-082 (emeliot, 2000, Acrh. Neurol. 57:454), y otros agentes neurotrópicos del futuro.

En adición, los compuestos de la presente invención pueden ser usados como con inhibidores de P-glicoprote (P-pg). El uso de inhibidores P-pg es conocido por aquellos versados conocedores de l técnica. Ver por ejemplo *Cancer Research*, 53, 4595-4602 (1996) Publicaciones Internacionales WO 99/64001 y WO 01/10387. La cosa importante del nivel sangre del inhibïdor P-pg sea tal que ejerza su efecto al inhibir P-pg de disminución en los niveles de sangre del cerebro de los compuestos de la presente invención. A este fin, el inhibidor de P-pg y los compuestos de la presente

invención pueden ser administrados al mismo tiempo, por vía igual o diferente de administración o a tiempos diferentes. La cosa importante no es el tiempo de administración sino tener un nivel de sangre efectivo del inhibidor de p_pg.

Los inhibidores de P-pg incluyen ciclosporina A , verapamilo, tamoxifen, quinidina, vitamina E -TGPS, ritonavir, acetato de megestrol, progesterona, rapamizina, 10,11 metanodibenzosuberano. Fenoptiacinas, derivados de acridina tales como GF120918. LY335979, PCS 102,918 y otros esteroides. Debe entenderse que los agentes adicionales serán encontrados que tiene la misma función y también son considerados útiles.

Los inhibidores de P-pg que pueden ser administrados oralmente, parenteralmente, (IV, IM, IM-depo, SQ, SQ-depo), tópicamente, sublingualmente, rectalmente, intranasalmente, intratecalmente, y por implante la cantidad terapéuticamente efectiva de los inhibidores P-pg esta cerca de 0,1 a 300 mg/kg/día preferiblemente de 0,1 a cerca de 150 mg/kg/día. Se entiende que auque un paciente puede iniciarse con una sola dosis, esta dosis

puede poder ser variada durante el tiempo amedida que cambia la condición del paciente.

Cuando se administra oralmente los inhibidores P-pg pueden ser administrados en forma de dosificación usuales para administración oral como es bien conocido por aquellos versados en la técnica. Estas formas de dosificación incluyen las formas de dosificación unitarias sólidas usuales de tabletas y cápsulas lo mismo que las forma de dosificación liquida tales como soluciones, suspensiones y elíxires. Cuando las formas de dosificación sólida son usadas se prefiere que estas sean del tipo deliberación sostenida de modo que los inhibidores P-gp requieran ser administrados una o dos veces al día. Las formas de dosificación oral son administradas ala paciente una a cuatro veces al día. Se prefiere que los inhibidores de P-gp sean administrados tres o menos veces al día más preferiblemente una o dos veces al día. Así es preferido que los inhibidores P-gp sean administrados en formas de dosificación sólida y adicionalmente se prefiere que las formas de dosificación sólidas sean formas de liberación sostenida que permitan una dosificación una o dos veces al día. Se prefiere que cualquiera que sea la forma de solidificación usada, está

este diseñada de modo que se proteja a los inhibidores de P-gP del embiente ácido del estómago tabletas cubiertas entericamente son bien conocidas por aquellos versados en la técnica. En adición, las cápsulas llenadas con pequeñas esferas cada una recubierta para protegerlas del ácido del estomago, son también conocidos por aquellos versados en las técnica.

En adición los inhibidores de P-gp pueden ser administrados parenteralmente. Cuando se administran parenteralmente ellos pueden ser administrados por IV; IM depo-IM, SQ o depo SQ.

Los inhibidores de p-gp pueden ser dados sublingualmente. Cuando se dan sublingualmente, lo inhibidores de P-gp deberían ser dados una a 4 veces al día en la misma cantidad para la administración IM.

Los inhibidores de P-gp pueden ser dados intranasalmente. Cuando se dan por esta ruta de administración, las formas de dosificación apropiadas son el spray nasal o polvo seco como es bien conocido por aquellos versados en la técnica. La dosificación de los inhibidores P-gp para

administración intranasales es la misma que para la administración IM.

Los inhibidores P-gp pueden ser dados intratecalmente. Cuando se dan por esta ruta de administración la formula de dosificación apropiada puede ser una forma de dosificación parenteral como es bien conocido por aquellos versados en la técnica.

Los inhibidores P-gp pueden ser dados tópicamente. Cuando se da por esta ruta de administración, la forma de dosificación apropiada es una crema ungüento o parche. Debido a que la cantidad de los inhibidores P-gp requerida para ser administrada el parche es el preferido. Sin embargo la cantidad que puede ser suministrad por un parche es limitada, por lo tanto, dos o más parches pueden ser requeridos. El número y el tamaño de los parches no es importante. Lo que es importante es que la cantidad terapéuticamente efectiva de los inhibidores P-gp sea suministrada como es bien conocido por aquellos versados en la técnica.

Los inhibidores P-gp pueden ser administrados rectalmente por supositorio como es bien conocido por aquello versado en la técnica.

Los inhibidores P-gp pueden ser administrados por implantes como es bien conocido por los versados en técnica.

No hay nada novedoso de la vía de administración o las formas de dosificación para administrar los inhibidores P-gp. Dado un inhibidor particular de P-gp, y una forma de dosificación deseada, un versado en la técnica podría conocer como preparar la forma de dosificación apropiada para los inhibidores P-gp.

Debería ser evidente para aquello versados en la técnica que la dosificación exacta y frecuencia de administración dependerá de los compuestos particulares de la invención administrada, las condiciones particulares hacer tratada, la severidad desde la condición, la edad, peso, condición general física del paciente particular, y otros medicamentos que el individuo pueda estar tomando como es bien conocido para los médicos de administración inversados en esta técnica.

Inhibición del Rompimiento de APP

Los compuestos de la invención inhiben el rompimiento del APP entre Met595 y Asp596 numerados para la isofroma APP695, o un mutante de la misma, o en un sitio correspondiente a una isoforma diferente tal como APP751 o APP 770, o una mutante de ellas (algunas veces referida como el "sitio beta-cecretas"). Aunque se ha deseado ligarse por una teoría particular, la inhibición de actividad de la beta- cecretasa se piensa que inhibe la producción del péptido beta amiloide (a beta). La actividad inhibitoria se demuestra en uno de una variedad de ensayos de inhibición en donde en rompimiento de un sustrato APP en la presencia de un encima b- cecretasa es analizado en la presencia del compuesto inhibitorio bajo condiciones normalmente suficientes para resultar en el rompimiento en el sitio de beta-cecretasa. La reducción del rompimiento APP en el sitio de rompimiento beta-cecretasa comparado con un control no tratado o inactivo se correlaciona con la actividad inhibitoria. Los sistemas de ensayo que pueden ser usados para demostrar la eficacia de los inhibidores de compuesto de la invención son conocidos. Los sistemas de ensayo

representativos se describen, por ejemplo, en las patentes estadounidenses No. 5,942,400, 5,744,346, así como también en el ejemplo de adelante.

La actividad enzimática de la beta-secretasa y la producción de A-beta puede ser analizada in vitro o in vivo, usando sustratos naturales, mutados y/o sintéticos de APP, en enzima natural, mutado y/o sistemática, y el compuesto de ensayo. El análisis puede involucrar células primarias o secundarias que expresan el APP y el enzima nativo, mutante y/o sintético, modelos de animales que expresan el APP y el enzima nativo, o se pueden utilizar modelos de animales transgénicos que expresan el sustrato y el enzima. La detección de la actividad enzimática puede ser por análisis de uno o mas de los productos escisión, por ejemplo, por inmunoensayo, ensayos fluorométricos o cromogénicos, HPLC, u otros medios de detección. Los compuestos inhibitorios son determinados como aquellos que tienen la habilidad para disminuir la cantidad de producto de escisión de beta-secretasa producido en comparación con un control en donde el rompimiento mediado por la beta-secretasa en el sistema de reacción es observado y medido en la ausencia de los compuestos inhibitorios.

Beta-secretasa

Varias formas del enzima beta-secretasa son conocidas, y están disponibles y útiles para el ensayo de la actividad de enzima y la inhibición de la actividad del enzima. Estos incluyen formas del enzima nativa, recombinantes y sintéticas. La beta-secretasa humana es conocida como enzima beta de rompimiento del sitio APP (BACE), Asp2, y memapsina 2, y ácido caracterizada, por ejemplo, en la patente estadounidense No. 5,744,346 y publicada en las solicitudes de patente PCT WO98/22597, WO00/03819, WO01/23533, y WO00/17369, lo mismo que en publicaciones de literatura (Hussain et. Al., 1999, Mol.Cell.Neurosci. 14:419-427; Vassar et. al., 1999 Science 286:735-741; Yan et.al., 1999, Nature 402:533-537; Sinha et.al., 1999, Nature 40:537-540; y Lin et, al., 2000, PNAS USA 97:1456-1460). Las formas sintéticas del enzima también han sido descritas (WO98/22597 y WO00/17369). La beta-secretasa puede ser extraída y purificada de tejido de cerebro humano y puede ser producida en células, por ejemplo células de mamíferos que expresan el enzima recombinante.

Los compuestos preferidos son efectivos para inhibir el 50% de la actividad enzimática de la beta-secretasa a una concentración de menos de 50 micromolar, preferiblemente una concentración de 10 micromolar o menos, mas preferiblemente 1 micromolar o menos, y mas preferiblemente 10 nanomolar o menos.

Sustrato APP

Los ensayos que demuestra la inhibicion del rompimiento medido por beta-secretasa del APP pueden utilizar cualquiera de las formas conocidas de APP, incluyendo el isotipo "normal" de amino ácido 695 descrito por Kang et.al., 1987, Nature 325:733-6, el isotipo del amino ácido 770 descrito por Kitaguchi et.al., 1981, Nature 331:530-532, y variantes tales como la mutacion sueca (KM670-1NL) (APP-SW), la mutación londinense (V7176F), y otras. Ver por ejemplo, la patente estadounidense No 5,766,846 y también Hardy, 1992, Nature Genet. 1:233-234, para una revisión de mutaciones variantes conocidas. Los sustratos adicionales útiles incluyen la modificación del amino ácido dibásico, el APP-KK descrito, por ejemplo en la WO00/17369, fragmentos de APP, y péptidos sintéticos que contienen el sitio de rompimiento del beta-secretasa,

el tipo nativo (WT) o la forma mutada, por ejemplo, SW, como se describió, por ejemplo, en la patente U.S. No 5,942,400 y WO 00/03819.

El sustrato APP que contiene el sitio de rompimiento del beta-secretasa del APP (KM-DA o NL-DA) por ejemplo, un péptido completo de APP o variante, un fragmento de APP, un APP recombinante o sintético, o un péptido de fusión. Preferiblemente, el péptido de fusión incluye el sitio de rompimiento de beta-secretasa fundido a un péptido que tiene una parte útil para el ensayo enzimático, por ejemplo, que tiene propiedades de aislamiento y/o detección. Tales partes incluyen por ejemplo, un epítopo antigénico para ligado de anticuerpo, una etiqueta u otra parte de detección, un sustrato de ligado, y similares.

Anticuerpos

Las características de los productos de rompimiento de APP pueden ser medidas por inmunoensayo usando varios anticuerpos, como se describió, por ejemplo, en Pirttila et.al., 199, Neuro.Lett. 249:21-4 y en la patente estadounidense No. 5,612,486. Los anticuerpos útiles para detectar la A-beta incluyen, por ejemplo, el anticuerpo

monocromal 6E10 (Senetek, St.Louis, MO) que específicamente reconoce un epítopo sobre los amino ácidos 1-16 del péptido A beta; anticuerpos 162 y 164 (New Yorl State Institute for Basic Research, State Island, NY) que son específicos para el A beta humano entre 1-40 y 1-42. Respectivamente; y anticuerpos que reconocen la región de unión del péptido beta-amiloide, el sitio entre los residuos 16 y 17, como se describió en la patente estadounidense No 5,593,846. Los anticuerpos elevados contra un péptido sintético de los residuos 591 a 596 del APP y el anticuerpo SW192 que se eleva contra el 590-596 de la mutación sueca son también útiles en el inmunoensayo del APP y sus productos de escisión, como se describió en la patente estadounidense No 5,604,102 y 5,721,130.

Sistemas de ensayo

Los ensayos para determinar el rompimiento o la escisión el APP en el sitio de escisión beta-secretasa son bien conocidos en la técnica. Ejemplos ilustrativos, se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense No. 5,744,346 y 5,942,400, y se describen en los ejemplos que siguen.

Ensayos de Células Libres

Ensayos ilustrativos que pueden ser usados para demostrar la actividad inhibitoria de los compuestos de la invención son descritos, por ejemplo, en la WO 00/17369, WO 00/03819, y las patentes estadounidenses No 5,942,400 y 5,744,346. Tales ensayos pueden ser llevados acabo en incubaciones de célula libre o en incubaciones celulares usando células que expresan una beta-secretasa y un sustrato de APP que tiene un sitio de escisión de beta-secretasa.

Un sustrato de APP que contiene el sitio de escisión o rompimiento del beta-secretasa del APP, por ejemplo, un APP completo o variante, un fragmento de APP, o un sustrato de APP recombinante o sintético que contiene la secuencia de amino ácido: KM-DA o NL-DA, es incubado en la presencia del enzima beta-secretasa, un fragmento de la misma, o una variante del polipéptido sintético recombinante que tiene la actividad beta-secretasa y es efectivo para romper el sitio de rompimiento beta-secretasa de APP, bajo condiciones de incubación adecuadas para la actividad de escisión del enzima. Los

sustratos adecuados opcionalmente incluyen derivados que pueden ser proteínas de fusión o péptidos que contienen los péptidos del sustrato y una modificación útil para facilitar la purificación o detección del péptido o sus productos de escisión beta-secretasa. Las modificaciones útiles incluyen la inserción de un epítopo antigénico conocido para ligar el anticuerpo; el enlace de un marcador o parte detectable, el enlace de un sustrato del ligado, y similares.

Las condiciones de incubación adecuada para una célula libre en el ensayo in vitro incluye por ejemplo: aproximadamente 200 nanomolar a 10 micromolar de sustrato, aproximadamente 10 a 200 picomolar de enzima, y aproximadamente 0,1 nanomolar a 10 micromolar del compuesto inhibidor, en solución acuosa aproximadamente un pH entre 4-7, aproximadamente 37 grado C, durante u n periodo de tiempo de aproximadamente 10 minutos a 3 horas. Estas condiciones de incubación son ilustrativas solamente, y pueden ser variadas según lo requerido para los componentes del ensayo particular y/o el sistema de medición deseado. La optimización de las condiciones de incubación para los componentes del ensayo particular deberían tener en cuenta la enzima beta-secretasa

específica usada y su pH óptimo, cualquier enzimas adicionales y/o marcadores que puedan ser usados en el ensayo y similares. Tal optimización es rutina y no requiere experimentación adicional.

Un ensayo útil utiliza un péptido de fusión que tiene una proteína que liga la maltosa (MBP) fundida a un terminal C de los Amino ácidos 125 del APP-SW. La porción MBP es capturada sobre un sustrato de ensayo por el anticuerpo de captura anti-MBP. La incubación de la proteína de fusión capturada en la presencia del beta-secretasa resulta en el rompimiento del sustrato en el sitio de rompimiento beta-secretasa. El análisis de la actividad de rompimiento puede ser, por ejemplo, por inmunoensayo de los productos de escisión. Uno de tales inmunoensayo detecta un epítopo único expuesto en el terminal carboxi de la proteína de fusión escindida, por ejemplo, usando el anticuerpo SW192. Este ensayo esta descrita, por ejemplo, en la patente estadounidense No 5,942,400.

Ensayo Celular

Numerosos ensayos con base en células pueden ser usados para analizar la actividad beta-secretasa y/o procesar el

411

procesamiento del APP para liberal el A beta. El conctato de un sustrato de APP con un enzima de beta-secretasa dentro de la célula y en la presencia o ausencia de un compuesto inhibidor de la invención puede ser usado para demostrar la actividad inhibitoria del beta-secretasa del compuesto. Preferiblemente, el ensayo en la presencia de un compuesto inhibitorio útil suministra por lo menos cerca de 30%, más preferiblemente cerca de 50% de inhibición de la actividad enzimática, cuando se compara con un control no inhibido.

En una modalidad, las células que expresan naturalmente la beta-secretasa son usadas. Alternativamente, las células son modificadas para expresar una enzima de beta-secretasa recombinante o variante sintética como se discutió anteriormente. El sustrato de APP puede ser agregado al medio de cultivo y es expresado preferiblemente en las células. Las células que expresan naturalmente la APP las formas variante o mutante del APP, o las células transformadas para expresar un isoformo una isoforma de APP, mutante o variante de APP, APP recombinante o sintético, fragmento de APP o péptido de APP sintético o proteína de fusión que contiene el sitio de escisión del APP de la beta-secretasa pueden ser

usados, siempre que el APP expresado se le permita entrar en contacto con el enzima y la actividad de escisión enzimática pueda ser analizada.

Las líneas de células humanas que normalmente procesan el A beta de APP suministran medios útiles para el ensayo de actividades inhibitorias de los compuestos de la invención. La producción y liberación de A beta y/o otros productos de escisión en el medio de cultivo puede ser medidos, por ejemplo por inmunoensayo, tal como el Western blot o el inmunoensayo de enzima ligada (EIA) tal como por ELISA.

Las células que expresan un sustrato APP y una beta-secretasa activa pueden ser incubados en la presencia de un compuesto inhibidor para demostrar la inhibición de la actividad enzimática cuando se comparo con un control. La actividad de la beta-secretasa puede ser medida por análisis de uno o más productos de escisión del sustrato de APP. Por ejemplo, la inhibición de la actividad beta-secretasa contra el sustrato de APP se esperaría que disminuya la liberación de beta-secretasa especifica e inducida por productos de escisión APP tales como la A beta. Aunque tanto las células neurales como no neurales

400
AB

procesan y liberan el A beta, los niveles de la actividad beta-secretasa endogenosa son bajos y frecuentemente difíciles de detectar por EIA. El uso de tipos de células conocidas para tener actividad beta-secretasa mejorada, el procesamiento mejorado del APP en A beta, y/o la producción mejorada de A beta son por lo tanto los preferidos. por ejemplo, la transfección de células con la forma mutante sueca de APP (APP-SW); con APP-KK; o con APP-SW-KK suministra células que tienen actividad de beta-secretasa mejorada y producen cantidades de A beta que pueden ser fácilmente medidas.

En tales ensayos, por ejemplo, las células que expresan el APP y la beta-secretasa son incubadas en un medio de cultivo bajo condiciones adecuadas para la actividad enzimática de la beta-secretasa y su sitio de escisión en el sustrato APP. Al exponer las células al compuesto inhibidor, la cantidad de A beta liberada en el medio y/o la cantidad de fragmentos CTF99 del APP en los lisatos de célula es reducido cuando se compara con el control. Los productos de escisión del APP pueden ser analizados, por ejemplo, por inmuno reacciones con anticuerpos específicos, como se discutió anteriormente.

Las células preferidas para el análisis de la actividad de beta-secretasa incluyen células neuronales humanas primarias, células neurinales de animal transgénico primarias en donde el transgen es APP, y otras células tales como aquellas de una línea de células estables 293 que expresan APP, por ejemplo, APP-SW.

Ensayos in vivo: modelos de animales

Varios modelos de animales pueden ser usados para analizar la actividad beta-secretasa y/o el procesamiento del APP para liberar A beta, como se describió anteriormente. Por ejemplo, animales transgénicos que expresan el sustrato APP y el enzima beta-secretasa pueden ser usados para demostrar la actividad inhibitoria de los compuestos de la invención. Ciertos modelos de animal transgénico que han sido descritos por ejemplo, en la patente estadounidense Nos: 5,877,399; 5,612,486; 5,387,742; 57200,936; 5,850,003; 5,877,015; y 5,811,633, y en Ganes et.al., 1995, Nature 373:523. Los preferidos son animales que exhiben características asociadas con la patofisiología del AD. La administración de los compuestos inhibidores de la invención en ratones transgénicos descritos aquí suministran un método

alternativo para demostrar la actividad inhibitoria de los compuestos. La administración de los compuestos en un vehículo farmacéuticamente efectivo y por vía de una ruta de administración que alcance el tejido objetivo en una cantidad apropiada terapéutica también se ha preferido.

La inhibición de la beta-secretasa mediada por el rompimiento del APP en el sitio de rompimiento beta-secretasa y de la liberación de A beta pueden ser analizadas en estos animales midiendo los fragmentos de rompimiento en los fluidos del cuerpo del animal tal como el fluido o tejido cerebrales. El análisis de los tejidos cerebrales para los depósitos de A beta o placas es preferido.

Al poner en contacto un sustrato APP con un enzima beta-secretasa en la presencia de un compuesto inhibitorio de la invención y bajo condiciones suficientes para permitir el rompimiento mediado enzimático del APP y/o la liberación de A beta del sustrato, los compuestos de la invención son efectivos para reducir el rompimiento mediado por la beta-secretasa del APP en el sitio de rompimiento beta-secretasa y/o el efectivo para reducir las cantidades liberadas de A beta. En donde tal contacto

es la administración de los compuestos inhibitorios de la invención en un modelo de animal, por ejemplo, como se describió anteriormente, los compuestos son efectivos para reducir la deposición de A beta en los tejidos del cerebro del animal, y para reducir el numero y/o tamaño de las placas beta-amiloide. En donde tal administración es aun sujeto humano, los compuestos son efectivos para inhibir o ralentizar el progreso de la enfermedad caracterizada por las cantidades mejoradas de A beta, para disminuir la progresión de la AD en, y/o impedir el establecimiento o desarrollo del AD en un paciente con riesgo para esta enfermedad.

Definiciones/abreviaturas

Las siguientes abreviaciones/definiciones son usadas intercambiablemente aquí:

Todas las temperaturas se dan en grados Celsius (° C).
TLC se refiere a cromatografía de capa delgada.
psi se refiere a libras/pulgada al cuadro.
h se refiere a horas.
HPLC se refiere a cromatografía de liquido a alta presión.

THF se refiere a tetrahidrofurano.

LDA se refiere a diisopropilamida de litio.

DMF se refiere a dimetilformamida.

DIPEA se refiere a diisopropiletilamina.

EDC se refiere a etil—(-dimetilaminopropil)carbodiimida o hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.

HOBf se refiere a 1-hidroxi benzotriazol.

HOAt se refiere a 1-hidroxi-7-azabenzotriazol.

HATU se refiere a O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniumhexafluorofosfato.

NMM se refiere a N-metilmorfolina.

NBS se refiere a N-bromosuccinimida.

TEA se refiere a trietilamina.

BOC se refiere a 1,1-dimetiletoxi carbonilo o t-butoxicarbonilo, $-CO-O-C(CH_3)_3$.

CBZ se refiere a benziloxicarbonilo, $-CO-O-CH_2$ fenil.

FMOC se refiere a carbonato de 9-fluorenilmetilo.

TFA se refiere a ácido trifluoracetico, CF_3-COOH.

CDI se refiere a 1,1'-carbonildiimidazol.

Salinas se refiere a una solución de cloruro de sodio acuosa saturada.

La cromatografía (columna y cromatografía flash) se refiere a purificación/separación de compuestos expresados como (soporte, eluyente). Se debe entender que las fracciones apropiadas son puestas en combinación o concentradas para dar los compuestos deseados.

CMR se refiere a espectroscopia de resonancia magnética C-13, cambios químicos son reportados en ppm (δ) downfield de TMS.

RMN se refiere a espectroscopia por resonancia magnética nuclear (protón), los cambios químicos se reportan en ppm (d) downfield de TMS.

IR se refiere a espectroscopia de infrarrojos:
-fenilo se refiere a fenilo (C_6H_5).

MS se refiere a espectrometría de masa expresada como m/e, m/z o masa/unidad de carga. MH^+ Se refiere al ion positivo de un pariente mas de un átomo de hidrógeno . EI se refiere al impacto de electrón. CI se refiere a la ionización química. FAB se refiere al bombardeo rápido atómico.

HRMS se refiere a espectrometría de masa de alta resolución.

Éter se refiere a dietil éter.

Farmacéuticamente aceptable se refiere a aquellas propiedades y/o sustancias que son aceptables al pacientes desde un punto de vista farmacológico/toxicológico y al químico farmacéutico fabricante desde un punto de vista físico/químico con respecto a la composición, formulación, estabilidad, aceptación por parte del paciente y biodisponibilidad.

Cuando los solventes pares son usados en las proporciones de los solventes usados se dan en volumen/volumen (V/V). Cuando la salubridad de un sólido en un disolvente es usada la proporción del sólido al disolvente se da en pesq/volumen (P/v).

BOP se refiere a hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio.

PBDSCl se refiere a cloruro de t-butildimetilsililo.

TBDMSOTF se refiera a éster de ácido t-butilmetilsilil-trifluorosulfonico.

Trisomida 21 se refiera al síndrome de DOWN.

APP proteína precursora de amiloide, se define como cualquier polipéptido APP, incluyendo variantes APP, mutaciones, e isoformas, por ejemplo, como se describió, el la patente estadounidense No. 5,766,846.

Un beta, pépito de amiloide beta, se definió como cualquier péptido que resulta del rompimiento mediado por beta-secretasa del APP, incluyendo los péptidos de los amino ácidos 39, 40, 41, 42, y 43, y que se extienden desde el sitio de rompimiento del beta-secretasa a los amino ácidos 39, 40, 41, 42, o 43.

Beta-secretasa (BACE1, Asp2, Memapsin 2) es una proteasa de aspartilo que media el rompimiento del APP en el borde del terminal amino del A beta. La beta-secretasa humana se ha descrito, por ejemplo en la WO00/17369.

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas propiedades y/o sustancias que son aceptables al paciente

desde un punto de vista farmacológico/ toxicológico y al químico farmacéutico fabricante desde un punto de vista físico/químico con respecto a la composición, formulación, estabilidad, aceptación del paciente y biodisponibilidad.

Una cantidad terapéuticamente efectiva se define como una cantidad efectiva para reducir o disminuir por lo menos un síntoma de la enfermedad que se esta tratado o para reducir o retarda el establecimiento de uno o mas marcadores clínicos o síntomas de la enfermedad.

La presente invención suministra compuesto, composiciones y métodos para inhibir la actividad del enzima beta-secretasa y la producción del péptido A- beta. La inhibición de la actividad de la enzima beta-secretasa detiene o reduce la producción de A beta del APP y reduce o elimina la formación de depósitos beta-amiloides en el cerebro.

A menos que se defina de otra manera todos los términos científicos y técnicos usados aquí tienen el mismo significado que se entiendo comúnmente por aquellos versados en la técnica a los cuales pertenece esta

invención. Las descripciones en esta solicitud de todos los artículos y referencias, incluyendo las patentes se incorporan aquí como referencia.

La invención es ilustrada adicionalmente por los siguientes ejemplos que no deben tomarse como limitativos de la invención en su alcance o espíritu a los procedimientos específicos descritos en ellos.

Los materiales de partida y los intermedios diversos pueden ser obtenidos de fuentes comerciales, preparados de compuestos orgánicos disponibles comercialmente, o preparados usando métodos sintéticos bien conocidos

Ejemplos

Síntesis

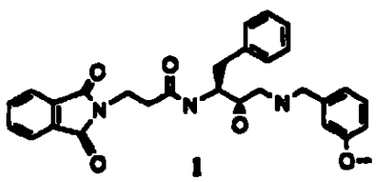
Síntesis de N-(3-amino-2-hidroxi-propil)-arilo y heteroaril-alquilamidas de fórmula (I), fórmula (Ia) y fórmula (Ib)

Los siguientes compuestos en la tabla 1 se preparan esencialmente de acuerdo a los procedimientos descritos

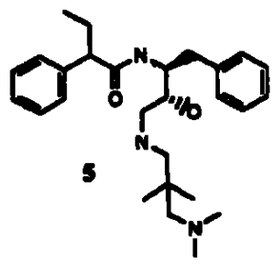
~~407~~ 410 423

en los esquemas, ejemplos y preparaciones establecidos aquí. Los nombres de todos los compuestos aquí fueron generados al menos en parte mediante el uso de un programa de nomenclatura Advanced Chemistry Development Inc. (ACD), IUAPC Name Versión 4, 4.5 o 5, o Chemdraw Ultra versions 6.0 o 6.02.

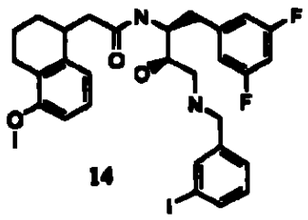
Tabla 1



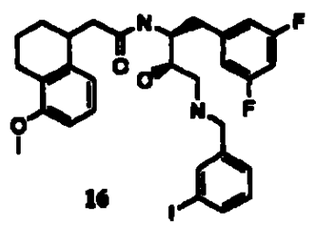
1



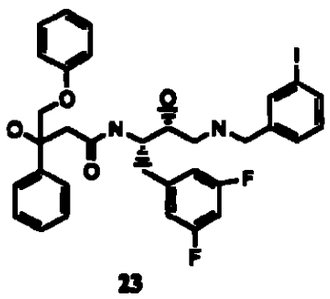
5



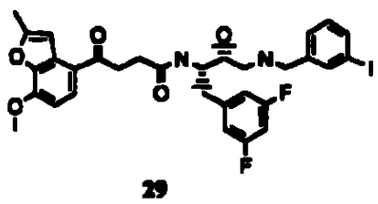
14



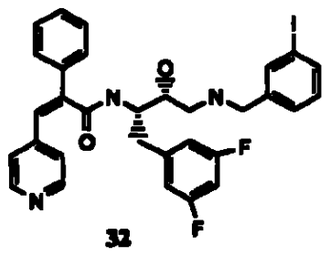
16



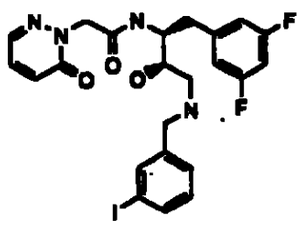
23



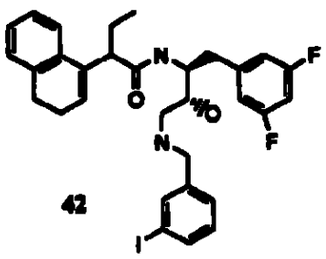
29



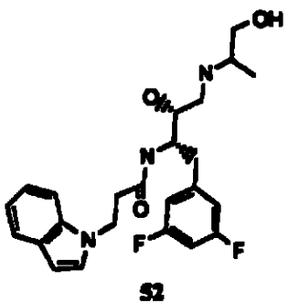
32



35

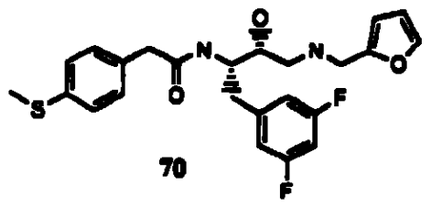


42

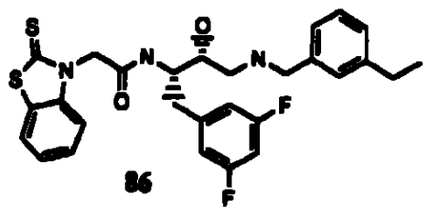


52

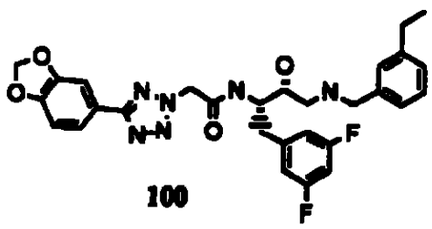
Tabla 1 - Continuación



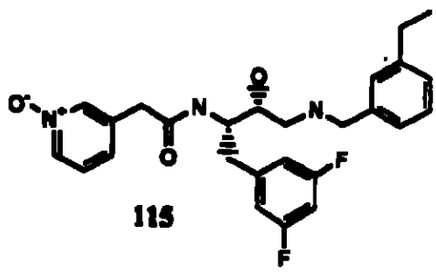
70



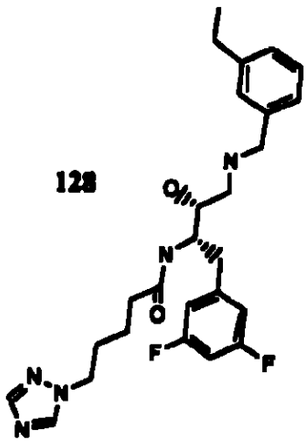
86



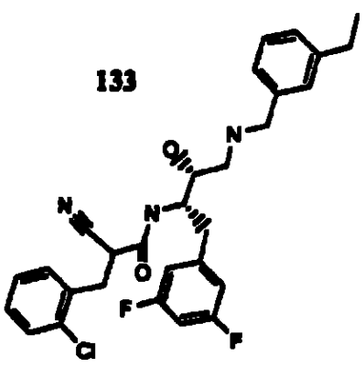
100



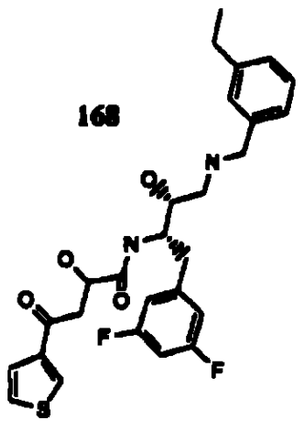
115



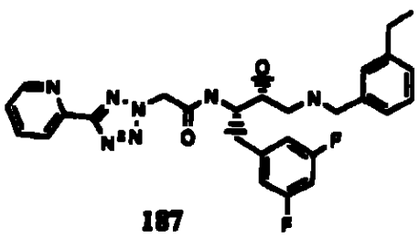
128



133



168



187

Tabla 2

Compuesto No.	Nombre del Compuesto	MS
1	Clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil amino]propil}-3-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisotiazol-2(3H)-il)propanamida	538,1994 HRMS Calculado 538,2012
2	Clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil amino]propil}-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanamida	488,2177 HRMS Calculado 488,2185
3	Clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil amino]propil}-4-(4-fluorofenil)-4-oxobutanamida	479,2325 HRMS Calculado 479,2346
4	N-{(1S,2R)-1-becil-3-[(2,3-dimetilciclohexil)amino]-2-hidroxipropil}-3-fenilbutanamide	437,3

5	N-((1S,2R)-1-becil-3-{[3-(dimetilamino-2,2-dimetilpropil]amino}-2-hidroxipropil)-2-fenilbutanamida	440,3
6	N-((1S,2R)-1-becil-3-{[3-(dimetilamino-2,2-dimetilpropil]amino}-2-hidroxipropil)-3-fenilbutanamida	440,3
7	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(1-feniletil)amino]propil}-3-fenilbutanamide	431,3
8	N-{(1S,2R)-1-bencilo-2-hidroxi-3-[(1,2,2,-trimetilpropil)amino]propil-2-fenilbutanamida	411,3
9	Compuesto N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(1,2,2,-trimetilpropil)amino]propil-3-fenilbutanamida con hidroperoxido de metilo (1:1)	411,3
10	Compuesto N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(1,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenilbutanamida con hidroperoxido de metilo (1:1)	411,3
11	N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(1,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxipropil}-3-fenilbutanamida	411,3

12	Compuesto N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(1-etilpropil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenilbutanamida con hidroperoxido de metilo (1:1)	397,3
13	N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(1-etilpropil)amino]-2-hidroxipropil}-3-fenilbutanamida	397,3
14	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(5-metoxi-1,2,3,4 tetrohidronaftaleno-1-il)acetamida	635,82
15	2-{4-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}acetamida	624.33
16	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-{4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletoxi)fenil]acetanida	678,58
17	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-{4-[(metilsulfonilo)amino]fenil}acetamida	643,86

18	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-oxo-4-piridin-2-ilbutanamida	594,34
19	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-{4-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etoxi]fenil}acetamida	693,43
20	2-[3-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}acetamida	624,82
21	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)butanamida	619,51
22	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-metilo-2-(2-metilo-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)propanamida	635,44
23	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-3-hidroxi-4-fenoxi-3-fenilbutamida	687,89

24	2-(1,1'-bifenil-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}butanamida	655,88
25	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-(4-fenoxifenil)butanamida	671,91
26	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(4-fenoxifenil)acetamida	643,85
27	2-[3-cloro-4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}acetamida	730,7
28	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-(2,4-dimetilfenilo)-4-oxobutanamida	621,78
29	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-(7-metoxi-2-metil-1-benzofuran-4-il)-4-oxobutanamida	677,83

30	4-[4-({(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}amino)-4-oxobutanamida]-1,1-bifenil-2-carboxamida	712,97
31	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4--{2-[(metilsulfonilo)amino]fenil}-4-oxobutanamida	686,89
32	(2z)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-fenil-3-piridin-4-ilprop-2-enamida	640,89
33	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]propanamida	682,87
34	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)butanamida	619,91
35	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(6-oxopiridazin-1(6H)-il)acetamida	569,67

36	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[(metilsulfonilo)amino]-4-fenilbutanamida	672,93
37	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(4-hidroxi-5-isopropil-2-metilfenil)acetamida	623,24
38	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[4-(2-metilprop-1-enil)fenil]propanamida	619,38
39	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[4-(2-tien-2-ilcarbonil)fenil]propanamida	675,74
40	(2R)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(6-metoxi-2-naftilo)propanamida	645,63
41	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]acetamida	634,68

42	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(3,4-dihidronaftalen-1-il)butanamida	631,75
43	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida compuesto con metilhidroperoxido (1:1)	461,2
44	N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-(4-metiltio)fenil]acetamida	465,2
45	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(piridin-2-ilmetil)amino]propil}-3-fenilpropanamida	440,2
46	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(2-metoxi-1-metiletil)amino]propil}-3-fenilpropanamida	421,2
47	N-{(1S,2R)-1-(3,5-diflurobencil)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]propil}-3-fenilpropanamida compuesto con metilhidroperoxido	407,3

48	N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-3-fenilpropanamida	439,3
49	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}--3-fenilpropanamida	469,3
50	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2-furilmetil)amino]2-hidroxipropil}-3-fenilpropanamida	429,3
51	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-metoxi-1-metiletil)amino]propil}-3-(1H-indol-1-il)-propanamida compuesto de metilhidroperoxido (1:2)	460,2
52	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]propil}-3-(1H-indol-1-il)-propanamida compuesto de metilhidroperoxido (1:2)	446,3

53	N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-3-1H-indol-1-il)-propanamida compuesto de metilhidroperoxido (1:2)	478,2
54	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2-furilmetil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1H-indol-1-il)-propanamida	468,2
55	N-{(1S,2R)-3-[(ciclopropilmetilo)amino]-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-3-(1H-indol-1-il)-propanamida	443,3
56	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-3-(1H-indol-1-il)-propanamida	604
57	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(4-metilbencil)amino]propil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida compuesto con metilhidroperoxido (1:1)	481,3
58	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-metoxi-1-metiletil)amino]propil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida	449,3

436

59	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]propil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida compuesto con metilhidroperoxido (1:1)	435,3
60	N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida compuesto con metilhidroperoxido (1:1	467,3
61	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(4-metilbencil)amino]propil}-2-(4-metiltio)fenil]acetamida compuesto con metilhidroperoxido (1:1)	485,2
62	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-metoxi-1-metiletil)amino]propil}-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida	453,2
63	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]propil}-2-(4-metiltio)fenil]acetamida compuesto con metilhidroperoxido (1:1)	439,2

64	N-{(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida compuesto con metilhidroperoxido (1:1)	471,2
65	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-(4-isopropifenil) acetamida compuesto con metilhidroperoxido (1:1)	497,3
66	N-{(1S,2R)-3-(butilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-2-[4-(isopropilfenil)acetamida compuesto con metilhidroperoxido (1:1)	433
67	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]amino}-2-hidroxipropil)-2-(4-isopropifenil)acetamida	477,3
68	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(4-isopropifenil)acetamida	593

438

69	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida compuesto con metil hidroperoxido (1:1)	400,8
70	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2-furilmetil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida	461,2
71	N-{(1S,2R)-3-(butilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida compuesto con metilhidroperoxido (1:1)	436,9
72	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]amino}-2-hidroxipropil)-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida	481,2
73	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-{(3-yodobencil)amino]propil}-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida	597
74	3-[2-(benciloxi)-4,6-dimetilfenil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-3-metilbutanamida	727,97

75	2-[4-(benciloxi)fenil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-acetamida	657,33
76	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-3-(2-fluorofenil)propanamida	583,79
77	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-(7-metoxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4-oxobutanamida	665,89
78	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[2(dipropilamino)piridin-4-il]acetamida	553,4
79	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acetamida	499
80	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-hidroxifenil)acetamida	469,3
81	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3,5-dimetoxifenil)acetamida	513,3

82	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-tien-2-il-1H-pirazol-1-il)acetamida	525,4
83	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)propanamida	524,5
84	3-(1H-bencimidazol-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxipropanamida	523,3
85	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-morfolin-4-ilfenil)acetamida	538,5
86	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-tioxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)acetamida	542,4
87	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(3-piridin-2-il-1,2,4-oxadizol-5-il)propanamida	536,4
88	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-etil-1H-bencimidazol-1-il)acetamida	521,4

89	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5-hidroxi-7-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-il)acetamida	525,3
90	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio]-2-fenilacetamida	566,3
91	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[5-(2-metilfenil)-2H-tetraazol-2-il]acetamida	535,5
92	3-(1,3-benzotiazol-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-metoxipropanamida	554,4
93	1-acetil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenilprolinamida	550,5
94	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]propanamida	523,4

95	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]acetamida	523,5
96	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[6-etoxi-1H-bencimidazol-2-il)propanamida	551,4
97	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-4-oxobutanamida	536.5
98	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)butanamida	538,4
99	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5-fenil-1H-tetraazol-1-il}acetamida	521,3
100	2-[5-(1,3-benzodioxol-5-il)-2H-tetraazol-2-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida	565,4

101	2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}hexanamida	550,5
102	3-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida	511,5
103	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)acetamida	522,2
104	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanamida	536,3
105	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxo-4-fenilbutanamida	495,5
106	2-(5-acetiltien-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida	501,4

107	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-tien-2-ilacetimida	459,3
108	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)acetamida	555,4
109	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3-hidroxifenil)-4-oxobutanamida	511,4
110	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3-metoxifenil)-4-oxobutanamida	525,4
111	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1H-indol-3-il)-4-oxobutanamida	534,3
112	2-(1-benzotieno-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida	509.3
113	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-9H-purin-9-il)acetamida	555,4

114	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetamida	551,4
115	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-(1-oxidopiridin-3-il)acetamida	470,3
116	2-(4-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3-(2H)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida	560,3
117	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2,4-dihidroxi-1,3-tiazol-5-il)acetamida	492,3
118	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[2-(4-fluorofenil)-1,3-benzoxazol-5-il]acetamida	588,4
119	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-piridin-4-il-1,3-benzoxazol-5-il)acetamida	571,4

120	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-metil-1,3-benzoxazol-5-il)acetamida	508,5
121	2-(2H-1,2,3-benzotiazol-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}butanamida	522,5
122	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-hidroxibutanamida	566,4
123	2-[2-(acetilamino)-1,3 tiazol-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida	517,3
124	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-piridin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida	537,4
125	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-{4-[(metilsulfonilo)amino]fenil}-4-oxobutanamida	588,4

126	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{4-[(metilsulfonilo)amino]fenil}-4-propanamida	560,4
127	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5(1H-pirazol-1-il)pentanamida	485,4
128	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5(1H-1,2,4-triazol-1-il)pentanamida	486,5
129	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanamida	536,1
130	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1H-imidazol-1-il)butanamida	471,3
131	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2,6-dihidroxipirimidin-4-il)acetamida	487,3
132	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxobutanamida	543,4

133	3-(2-clorofenil)-2-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida	526,3
134	N-acetil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-D-fenilalaninamida	524,4
135	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(4-metilfenil)-4-oxobutanamida	509,4
136	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-hidroxi-5-metilfenil)-4-oxobutanamida	525,5
137	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(4-oxo-4-tien-2-ilbutanamida	501,3
138	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-naftil)-4-oxobutanamida	545,4
139	4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-butanamida	525,5

140	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanamida	550,5
141	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanamida	565,5
142	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-furil)-4-oxobutanamida	485,4
143	4-(1,3-benzotiazol-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-butanamida	538,4
144	N-acetil-4-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-fenilalaninamida	558,3
145	2-(acetilamino)-2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-acetamida	551,4

146	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-etil-4H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]benzimidazol-4-il)acetamida	561,4
147	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanamida	472,4
148	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5-pirrolidin-1-il-2H-tetraazol-2-il)acetamida	514,4
149	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(metilamino)carnil]amino}-3-tien-3-ilpropanamida	545,4
150	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[1-metil-3-(metiltio)-1H-indol-2-il]acetamida	552,4

151	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)-4-oxabutanamida	567,5
152	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(metoxiacetil)amino]-3-fenilpropanamida	554,4
153	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]propanamida	552,5
154	2-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-metilpropanamida	566,4
155	4-(3,4-diclorofetil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida	563,3
156	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-difuorofenil)-4-oxobutanamida	531,5

157	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-difluorofenil)-2-metil-4-oxobutanamida	545,4
158	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-oxo-4-tien-2-ilbutanamida	517,6
159	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(7-metoxi-1-benzofuran-2-il)-4-oxobutanamida	565,4
160	4-dibenzo[b,d]furan-2-il-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida	586,5
161	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)acetamida	547,4
162	2-(1H,1'H-2,2'-biimidazol-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida	509,4

163	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-4-oxobutanamida	551,5
164	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-oxo-1,2-benzisotiazol-2(3H)-il)acetamida	526,4
165	4-[2-(acetilamino)-4,5-dimetilfenil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida	580,4
166	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetamida	508,5
167	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(4-hidroxifenil)-4-oxobutanamida	511,4
168	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-oxo-4-tien-3-ilbutanamida	517,4

169	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenil-2-(1H-pirrol-1-il)acetamida	518,5
170	4-(4-cloro-2-hidroxifenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida	545,4
171	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)acetamida	536,5
172	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)butanamida	536,5
173	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoidol-2-il)propanamida	536,4
174	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida	520,4

175	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-tioxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acetamida	492,4
176	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]propanamida	532,4
177	2-(1-benzofuran-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metilpropanamida	521,4
178	4-(1-benzofuran-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida	535,4
179	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(6-metoxi-1,1'-bifenil-3-il)-4-oxobutanamida	601,4
180	3-(3-cloroisoxazol-5-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida	492,4
181	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanamide	525,4

182	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-oxobutanamida	553,3
183	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-oxo-2H-1,3-benzoxazin-3(4H)-il)propanamida	538,6
184	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-il)acetamida	510,4
185	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)acetamida	509,4
186	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(5-metil-1H-pirrol-2-il)-4-oxobutanamida	498,6
187	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5-piridin-2-il-2H-tetraazol-2-il)acetamida	522,4

188	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)acetamida	523,5
189	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[5-(metilsulfinil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-4-oxobutanamida	598,4
190	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenil-2-(4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetamida	552,4
191	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5,6-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetraidropiridin-3-il)acetamida	514,3
192	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(3-oxo-2,1-benzisotialzo-1(3H)-yl)propanamida	540,4
193	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-3-fenil-2-(1H-tetraazol-1-il) propanamida	535,5

194	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[5-(4-metilfenil)-2H-tetraazol-2-il]acetamida	535,4
195	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-idroxi-4-metilfenil)acetamida	483,2
196	N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenil-N,N-dipropilpentadiamida	
197	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenilacetamida	453
198	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-fluoro-4-propoxifenil)acetamida	530
199	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-metoxi-propoxifenil)acetamida	541,8
200	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-etoxifenil)acetamida	497,6

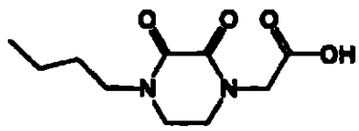
201	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acetamida	499,9
202	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxiberizil)amino]propil}-3-fenilpropanamida	469,3
203	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-3-fenilpropanamida	467,3
204	N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-il]acetamida	574,3
205	3-(1-butil-1H-pirazol-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-Difluorobenzil)-3-[(3-etilbenzil)aminol]-2-hidroxipropil}propanamida	513,3

Síntesis de N-(3-amino-2-hidroxi-propil)-cicloalquilo y heterociclil-alquilamidas de fórmula (I), fórmula (Ic) y fórmula (Id)

Ejemplo 1

Síntesis de clorhidrato de 2-(4-butil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil]acetamida (206)

Etapa A ácido (4-Butil-2,3-dioxo-piperazin-1-il)-acético



i

N-butiletilenediamina (2,0 ml, 14 mmol) y dietiloxalato (2,1 ml, 15 mmol) se agregan simultáneamente a iPrOH enfriado en hielo (30 ml) bajo nitrógeno. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y luego se calentó hasta reflujo durante 6 horas. La mezcla es luego concentrada y purificada mediante cromatografía de destello eluando con 0,10 MeOH: 0,01 7N NH_3 en MeOH: 0,89 CH_2Cl_2 para dar una piperazina sólida aceitosa blanca.

Esta piperazina (2,4 g, 14 mmol) se disuelve en DMF (25 ml), se enfría a 0 °C, y se ubica bajo nitrógeno, NaH (60% en aceite mineral, 0,62 g, 16 mmol) se agrega entonces y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 0,5 h, la mezcla se ubica de nuevo sobre hielo y t-butilbromoacetato (2,3 ml, 16 mmol) se agrega lentamente. La solución resultante se agita durante una hora a temperatura ambiente antes de que esta se apague mediante la adición de agua salobre y se diluya con EtOAc. Las fases se separan y la fase orgánica se extrae adicionalmente tres veces con agua salobre, se seca sobre Na_2SO_4, y se concentra para dar un aceite amarillo-naranja. El producto se aísla mediante cromatografía de columna eluando con heptano: EtOAc con 1% de NH_3 7N en metanol para dar el éster como un sólido cristalino blanco (1,4 g, 5,0 mmol, 36%) (M+H: 285,2). El éster es entonces convertido al ácido correspondiente i mediante la adición de ácido trifluoroacético (6 ml) a una solución enfriada con hielo del éster (0,52 g, 2,0 mmol) en 10 ml de CH_2Cl_2, después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentra bajo alto vacío para dar i.

Etapa B Síntesis de 206

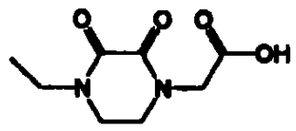
A una solución de i (0,12 g, 0,53 mmol),HATU (0,25 g, 0,66 mmol), y HOAT (0,09 g, 0,66 mmol) en 5 ml de DMF seco se agita durante una hora a temperatura ambiente antes de que se introduzca una solución de éster de bencilo de ácido [3-amino-4-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-butil]-(4-etil-bencil)-carbámico (0,20 g, 0,40 mmol) y diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,7 mmol) en 5 ml de DMF seco. La solución resultante se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se apaga entonces con la adición de HCl 1M, se diluye con EtOAc, y las fases se separan. El orgánico es extraído adicionalmente con HCl 1M 3x, $NaHCO_3$ saturado 3x, y agua salobre 3x. La fase orgánica se seca luego sobre Na_2SO_4, se concentra a un aceite naranja, y se purifica mediante cromatografía de columna elevando con heptano: EtOAc 1:1 para dar el producto N-protegido como un sólido blanco (0,06 g, 0,09 mmol, 22%). El producto N-protegido es luego combinado con 10% en peso de paladio sobre carbón activado (0,015 g, 20% en peso) en 10 ml de metanol y ubicado bajo 4 psi de H_2 durante 3 horas. La mezcla de reacción es entonces filtrada, concentrada y purificada

mediante cromatográfica de columna elevando con 0,04 MeOH: 0,01 NH_3 7N en MeOH: 0,95 CH_2Cl_2 para lograr 206 como la base libre. La sal de HCl se prepara al disolver la base libre en 1 ml de metanol y agregar 2 ml de HCl metanólico 7N y concentrar la solución para dar 206 como la sal de HCl (0,03 g, 0,052 mmol, 60%) (M+H: 545,3).

Ejemplo 2

Síntesis de clorhidrato 2-(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida (207)

Etapa A ácido (4-etil-2,3-dioxo-piperazin-1-il)-acético



ii

A una solución de N-etilpiperazin-2,3-diona (1,0 g, 7,0

mmol) en 10 ml de t-butanol sobre hielo se agrega K_2CO_3 (1,1 g, 8,0 mmol). Después de agitar unos pocos minutes se introduce gota a gota t-butilbromoacetato (1,2 ml, 8,1 mmol) la mezcla resultante se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. El t-butanol es entices azeotropado con ciclohexano y el residuo se particiona entre EtOAc y agua salobre. Las fases se separan y la fase orgánica se extrae con HCl 1M 2x, $NaHCO_3$ saturado 2x, y agua salobre 2x; se seca sobre Na_2SO_4; y se concentra para dar el éster como un sólido blanco (0,35 g, 1,4 mmol, 19%). El éster es luego convertido al correspondiente ácido ii al agregar ácido trifluoroacético (3 ml) a una solución fría de hielo del éster (0,35 g, 1,4 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2. después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente la solución de reacción se concentra bajo alto vacío para dar H en rendimiento cuantitativo.

Etapa B

Una solución de II (0,27 g, 1,3 mmol), HOBT (0,27 g,2 mmol) y EDC (0,36 g, 1,9 mmol) en 3 ml de DMF seco se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. Esta

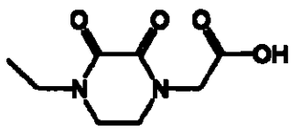
465

solución se agrega luego a una solucion de éster de bencilo de ácido [3-amino-4-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-butil]-(4-etil-bencil)-carbámico (0,63 g, 1,3 mmol) y N-metilmorfolino (0,90 ml, 8,2 mmol) en 3 ml DMF seco. La solución resultante es luego agitada durante toda ala noche a temperatura ambiente tiempo en el cual es apagada mediante la adición de $NaHCO_3$ saturado y diluida EtOAc. Las fases son separadas y la fase orgánica se extrae adicionalmente con HCl 1M 1x, $NaHCO_3$ saturado 2x, y agua salobre 2x; se seca sobre Na_2SO_4; se concentra; y se purifica mediante cromatográfica de columna eluando con heptano: EtOAc 1:1: (500 ml) luego MeOH al 10% en CH_2Cl_2 para dar el producto protegido. La base libre es luego preparada al combinar el producto protegido (0,17 g, 0,26 mmol) y un catalizador de Pearlman (0,04 g, 20% en peso) en 15 ml de metanol y ubicando la mezcla bajo 5 psi de H_2 durante 2,5 horas. La mezcla luego se filtra, corre a través de un pequeño tarugo de sílica gel, y sé concentra para dar la base libre 207. Esta se convierte a la sal de HCl 207 al disolver la base libre 207 en 1 ml de metanol, agregando 2 ml de HCl metanólico 7N, y concentrado la solución para dar 207 como un sólido blanco (0,13 g, 0,21 mmol, 93%) (M+H: 517, 26).

Ejemplo 3

Síntesis de clorhidrato de 2-(4-butil-3-oxopiperazin-1-il)-N-{(1S, 2R)-1-(3,5 difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-hidroxipropil}acetamida **(208)**

Etapa A tert-butil éster de ácido 3-oxo-piperazina-1-carboxílico

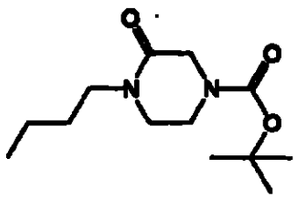


ii

Se disuelve oxopiperazina (3,38 g, 34 mmol) en 20 ml de CH_2Cl_2. se agrega Et_3N (9,5 ml, 68 mmol) seguido por Boc_2O (7,4 g, 34 mmol). La solución se le permite agitarse a temperatura ambiente durante 3 horas, tiempo durante el cual la reacción se apaga mediante la adición de agua salobre. La fases se separan y la fase orgánica se lava

con agua salobre, KH_2PO_4 acuoso 1M y se seca sobre Na_2SO_4. La mezcla se filtra y se concentra para dar iii como un sólido blanco (6,1 g, 30 mmol, 90%). (MS: M+H: 199,0).

Etapa B tert-butil éster de ácido 4-Butil-3-oxo-piperazino-1-carboxílico

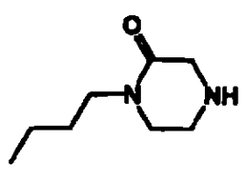


iv

Una solución de oxopiperazina iii (6,1 g, 30 mmol) y N-butil yoduro (3,5 ml, 31 mmol) en DMF anhidro 60 ml) y THF anhidro (20 ml) se agrega a una suspensión enfriada con hielo de hidruro de sodio (1,32 g, 33 mmol) en 20 ml de DMF anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno. El baño frío se remueve y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 h, tiempo en el cual se apaga mediante la adición de agua salobre y se diluye con etil acetato. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con agua

salobre y se seca sobre Na_2SO_4. La mezcla se filtra y se concentra para dar un aceite que se purifica mediante cromatografía de destello sobre BIOTAGE 40 M con un eluante con 100 ml de heptano seguido por 3/1/96: MeOH/7N NH_3 en MeOH/CH_2Cl_2 para dar iv como un aceite incoloro (6,8 g, 27 mmol, 89%). (MS: M+H: 257,4).

Etapa C 1-butil-piperazin-2-ona

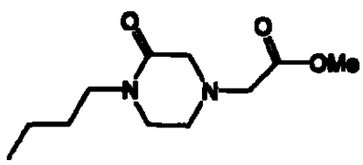


v

Oxopiperazina iv se disuelve en 10 ml de CH_2Cl_2 bajo N_2 y 15 ml de TFA se agregan, La solución se le permite agitarse a temperatura ambiente durante 16 h. La solución bajo presión reducida, se disuelve en agua, basifica mediante la adición de NaOH sólido, y se extrae con etil acetato. Los extractos combinados se secan sobre Na_2SO_4. La mezcla se filtra y se concentra para dar v como un

aceite naranja (3 g, 19 mmol, 76%). (MS: M+H: 157,3).

Etapa D metil éster de ácido (4-Butil-3-oxo-piperazin-1-il)-acético

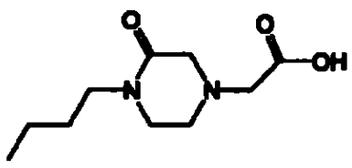


vi

Oxopiperazina v (0,4 g, 2,6 mmol) se combina con diisopropiletilamina (0,55 ml, 3,2 mmol) en 5 ml de metanol sobre hielo, bajo N_2. Se agrega metil bromoacetato (0,27 ml, 2,9 mmol) gota a gota y la solución se le permite agitarse a temperatura ambiente 2 horas, tiempo en el cual se apaga mediante la adición de KH_2PO_4 1 M y se diluye con etil acetato. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con KH_2PO_4 1 M y se satura con $NaHCO_3$ acuoso. Las fases acuosas combinadas son retro extraídas con etil acetato. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4. La mezcla se filtra y se concentra para dar un aceite que se purifica mediante

cromatográfica de destello sobre una columna BIOTAGE 40S eluando con 500 ml de heptano seguido por 1/1: heptano/EtOAc y 9/1: CH_2Cl_2/MeOH para lograr v como un aceite incoloro (0,29 g, 1,3 mmol, 50%), (MS: M+H: 229,2).

Etapa E ácido (4-butil-3-oxo-piperazin-1-il)-acético

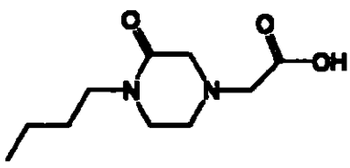


vii

Oxopiperazina vi se disuelve en 5 ml de metanol y la suspensión de monohidrato de hidróxido de litio (0,3 g, 7,1 mmol) en 5 ml de agua se agrega. La mezcla se le permite agitarse a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se concentra bajo presión reducida y se suspende en agua. La mezcla se trata con 10 ml de ácido acético y extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4. La mezcla se filtra y se

concentra para suministrar vii como un aceite incoloro (0,15 g, 0,7 mmol, 56%). (MS: M+H: 215,4)

Etapa F benciléster de ácido [3-[2-(4-butil-3-oxo-piperazin-1-il)-acetilamino]-4-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-butil]-(3-etil-bencil)-carbámico



vii

Se combina oxopiperazina vii (0,16 g, 0,75 mmol) con HOAt (0, 11 g, 0,81 mmol) y HATU (0,31 g, 0,82 mmol) en 5 ml de DMF seco a 0° C bajo N_2. Después de 0,5 h se agrega una solución de diisopropiletilamina (0,39 ml, 2,2 mmol) y bencil éster de ácido [3-amino-4-(3,5- difluoro-fenil)-2-hidroxi-butil]-(4-etil-bencil)-carbámico (0,38 g, 0,81 mmol) en 5 ml DMF anhidro. A la solución se le permite agitarse durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se apaga mediante la adición de HCl 1M y se diluye con acetato de etilo. Las fases se separan y la capa acuosa

se extrae con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavan con HCl 1M, $NaHCO_3$ saturado y se secan sobre Na_2SO_4. La mezcla se filtra y se concentra para dar un aceite que se purifica mediante cromatografía de destello sobre una columna de BIOTAGE 40S eluando con 400 ml de heptano, seguido por 1 L de 2/1: heptano/EtOAC y 97/3: CH_2Cl_2/MeOH para dar H como un aceite amarillo (0,2 g, 0,3 mmol, 40%). (MS: M+H: 665,3)

Etapa G **208**

Se disuelve oxopiperazina viii en 10 ml de metanol y se agrega hidróxido de paladio (II) (0,04 g). La mezcla se hidrogena a 3 psi durante 2 horas, se filtra y se concentra para dar un aceite incoloro que se purifica mediante cromatografía de destello sobre una columna de BIOTAGE 40S eluando con 97/3: CH_2Cl_2/MeOH seguida por 97/3: CH_2Cl_2/MeOH y 90/9/1: CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 7N en MeOH para dar un aceite incoloro. El aceite se disuelve en MeOH 3 ml y se trata con 2 ml de HCl 1N en dietiléter. Los solventes se remueven bajo presión reducida para dar 208 como la sal de bis HCl (0,030 g, 0,05 mmol, 17%). (MS:M+H: 531,0).

Ejemplo 4

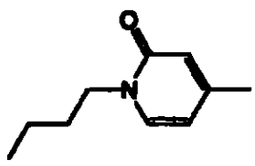
Síntesis de (2R)-2-(4-butil-3-oxopiperazin-1-il)-N-{(1S, 2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida **(209)**

El compuesto **209** se prepara utilizando los métodos descritos anteriormente en Ejemplo 3 con la sustitución de metil (s)-2-(trifluorometilsulfoniloxi) propionato por metil bromoacetato para la Síntesis de intermedio vi. (MS: M+H: 229,2).

Ejemplo 5

Síntesis de 2-(1-butil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-N-{(1s,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil) amino]-2-hidroxipropil} acetamida **(210)**

Etapa A 1-butil-4-metil-1H-piridin-2-ona

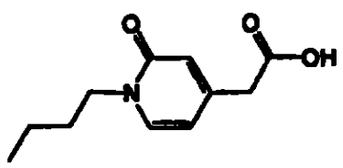


ix

Una solución de 2-bromo-4-metilpiridina (7,25 g, 42,1 mmol) y 1-yodobutano (5,8 ml, 50,6 mmol) se calienta a 100 °C durante 16 h. el residuo se titula con dietil éter para proporcional una goma amarilla oscura. Se agrega alcohol Etilo (100 ml) seguido por la adición de NaOH 1 N (50 ml). La solución se le permite agitarse durante 4 h y se agrega NaOH (1,5 g). Después de 2 h la solución se particiona entre etil acetato y H_2O y se separa. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y los orgánicos combinados se lavan con agua soluble y se sacan sobre $MgSO_4$. La mezcla se filtra y se concentra para dar un aceite oscuro que se purifica mediante cromatografía de destello (1/1: etil acetato/heptano).

Para suministrar ix como un aceite amarillo (2,95 g, 34% 2 Etapas).(MS: M+H: 166,0).

Etapa B ácido(1-butil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il)-acético



x

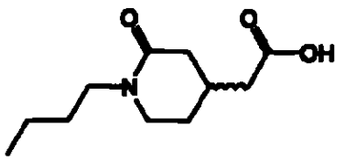
Una solución de piridinona ix (1,7 g, 10,3 mmol) en 20 ml de THF anhidro se agregan gota a gota a una solución de LDA (2 M, 5,7 ml, 6,05 mmol) en 40 ml THF anhidro a menos -78 °C, La solución se le permite agitarse durante 45 minutos seguida por la adicción de CO_2 (10 g). Después de 0,5 h la mezcla se vierte sobre H_20 y se acidifica con HCl 1 N. La solución se concentra bajo presión reducida y se extrae con acetato de etilo y CH_2Cl^2. Los orgánicos combinados se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran para dar un sólido que se purifica mediante cromatografía de destello (9/1: CH_2Cl_2/MeOH) para suministrar x como un sólido blanco (1,4 g, 66%). (MS: M + H: 210,0).

El compuesto 210 se prepara de x utilizando los procedimientos descritos anteriormente en el Ejemplo 3. (MS: M+H: 526,2).

Ejemplo 6

Síntesis de 2-(1-butil-2-oxopiperidin-4-il)-N-[(1s, 2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil)acetamida **(211)**

Etapa A ácido (1-Butil-2-oxo-piperidin-4-il)acético.



xi

Una mezcla de piridinona X (0,81g, 3,9 mmol), hidróxido de paladio (II) (0,84 g) y 15 ml de etanol se hidrogenan en 33 psi durante 4 días. La mezcla se filtra para dar un xi como un aceite incoloro (0,83 g, 100%). (MS: M+H:

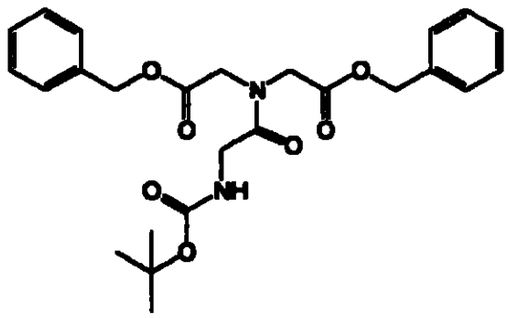
214,1).

El compuesto 211 se prepara de xi utilizando los procedimientos descriptos anteriormente en el ejemplo 3 (36% de rendimiento). (MS: M+H: 530,1).

Ejemplo 7

Síntesis de 2-(4-butil-2,5-dioxopiperazin-1-il)-N-{(1s,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida **(212)**

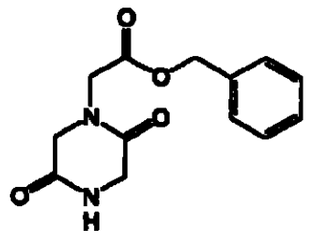
Etapa A benzil éster de ácido [benciloxicarbonilmetil-(2-tert-butoxicarbonilamino-acetilo)-amino]-acético



xii

Una solución de Boc-glicina (2 g, 11,4 mmol), de DIPEA (4 ml, 22,8 mmol) y DMF anhidro (20 ml) bajo N_2 se en fría con un baño de hielo. HATU (4,34 g, 11,4 ml) y HOAt (1,55 g, 11,4 ml) se agregan y después de 0,5 h se agrega amina R. el baño de hielo se remueve y la solución se le permite agitarse durante 16 h. La solución se particiona entre etil acetato y HCl 1 N y se separa. La capa orgánica se lava con $NaHCO_3$ acuoso, H_2O, agua soluble y se seca sobre $MgSO_4$. La mezcla se filtra y se concentra para dar xii como una goma naranja clara (5,05 g, 94%). (MS: M + H: 471,3).

Etapa B bencil éster de ácido (2,5-dioxo-piperazin-1-il)-acético

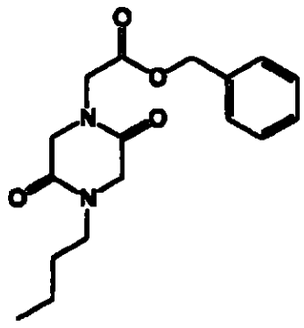


xiii

El intermedio xii (4,8 g, 10,2 mmol) se agrega a una solución de CH_2Cl_2 anhidro (10 ml) y TFA (10 ml) bajo N_2. Después de 2 h los solventes son removidos bajo presión reducida y el residuo se particiona entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ acuoso y se separa. La capa orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra para dar un sólido que es titulado con heptano para dar xiii como un sólido bronceado. (2,0 g, 75%). (MS: M + H: 263,1).

Etapa C bencil éster de ácido (4-Butil-2,5-dioxo-piperazin-1-il)-acético

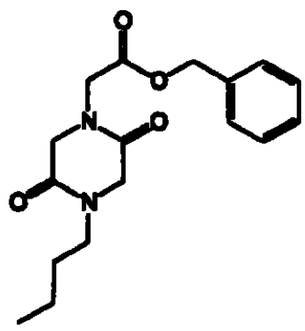
480



xiv

Se agrego dioxopiperazina xiii (1,0 g, 3,81 mmol) a una mezcla de NaH (60%, 0,18 g, 4,57 mmol) en DMF anhidro (20 ml) bajo N_2. La mezcla se volvió homogénea y se agrego 1-yodobutano (0,48 ml, 4,19 mmol). Después de 16 h la solución se particiona entre etil acetato y H_2O y se separa. La capa acuosa se extrae con etil acetato y los orgánicos combinados se lavan con H2O, agua soluble y se secan sobre $MgSO_4$. La mezcla se filtra y se concentra para dar un aceite que se purifica mediante cromatografía de destello (CH_2Cl_2 seguido por 98/2 : CH_2Cl_2/MeOH) para dar xiv como un sólido blanco (0,6 g, 50%),(MS: M+H: 319,3).

Etapa D ácido (4-butil-2,5-dioxo-piperazin-1-il)-acético



xiv

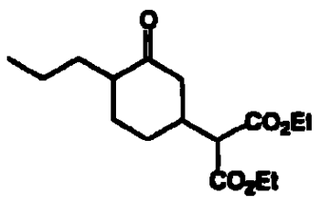
Una mezcla de dioxopiperazina xiv (0,4 g, 1,26 mmol), 10% Pd/C (0,025 g) y EtOH (10 ml) se hidrogena a 20 psi durante 8 h. La mezcla se filtra y se concentra para suministrar xv como un sólido blando apagado (0,28 g, 97%), (MS: M+H: 229,1).

El compuesto 212 se prepara de xv utilizando procedimientos descriptos anteriormente en el ejemplo 3, (MS: M+H: 545,2).

Ejemplo 8

Síntesis de N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil]-2-(3-oxo-4-propilciclohexil)acetamida **(213)**

Etapa A dietil éster de ácido 2-(3-oxo-4-propil-ciclohexil)-malónico

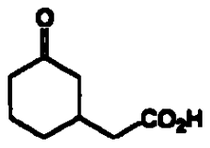


xvi

Una solución de metal de sodio (30 mg, 1,30 mmol) en etanol absoluto (4,0 ml) se agita a -10°C durante 0,5 h. se agrega Dietil malonato (3,5 ml, 23 mmol) a -10 °C seguido por adicción de una solución de 6-propil-ciclohex-2-enona (3,0 g, 21,7 mmol) en etanol absoluto (3,0 ml). La mezcla de reacción se agita 12 h adicionales a esa temperatura ambiente de cuarto. La mezcla de

reacción se acidifica entonces a un pH 3,0 con una solución de cloruro de hidrógeno al 10% luego se extrae varias veces con dietil éter. Los extractos de éter combinados se lavan con agua, y cloruro de sodio saturado, se secan (sulfato de sodio), se filtran, y se concentran bajo presión reducida para producir un aceite amarillo. La purificación mediante cromatografía de columna de destello (sílica, 83: 17 hexanos/etil acetato) dan diester xvi (5,07 g, 91%) como un aceite amarillo claro: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCL_3$) δ 4,21 (q,J=7,0 Hz, 2H), 4,20 (q,J=7,0 Hz, 2H), 3,30 (s, 0,5H), 3,28 (s, 0,5H), 2,67-1,55 (m, 8H), 1,43-1,11 (m, 10H), 0,90 (T,J=7,0 Hz, 1,5H), 0,90 (t,J=7,0 Hz, 1,5H).

Etapa B ácido (3-oxo-ciclohexil)-acético



xvii

A una solución de diéster xvi (2,37 g, 7,94 mmol) en hidróxido de potasio 1 N (16,27 ml, 16,27 mmol) se

calienta a reflujo durante 2 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con cloruro de metileno. La fase acuosa de acidifica a un pH 1-2 con una solución de cloruro de hidrógeno 6 N y luego se calienta a reflujo durante 2 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se extrae varias veces con cloruro de metileno. La fase orgánica combinada se lava con agua, cloruro de sodio saturado, se seca (sulfato de sodio), se filtra, y se concentra bajo presión reducida para producir un aceite amarillo claro. La purificación mediante cromatografía de columna de destello (sílica, 2:1 hexanos/etil acetato con ácido acético glacial 1%) da ácido carboxílico xvii (1,42 g, 91%) como un sólido blanco: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCL_3$)δ 2,71-1,12 (m, 14H), 1,11-0,82 (m, 3H); ESI MS M/Z197 M-H]$^-$.

Etapa C 213

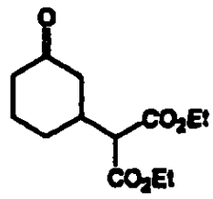
A una solución agitada de ácido xvii (244 mg, 1,23 mmol) y N,N-diisopropil etilamina (214 µL, 1,23 mmol) en cloruro de metileno (7,0 ml) se agrega HBTU (513 mg, 1,35 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 0,5 h. a la solucion anterior se agrega una solucion de 3-amino-4-

(3, 5-difluoro-fenil)-1-(3-etil-bencilamino)-butan-2-ol (500 mg, 1,35 mmol) (preparado de acuerdo con el procedimiento encontrado en la solicitud de patente estadounidense 09/895,871, presentada en junio 29,2001) y N,N-diisopropiletilamina (428 µL, 2,46 mmol) en cloruro de metileno (7,0 ml) y la mezcla de reacción se agita bajo el nitrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción es entonces diluida con cloruro de metileno adicional y lavada con bicarbonato de sodio saturado, solución de cloruro de hidrógeno 0,5 N, cloruro de sodio saturado, secada, (sulfato de sodio), filtrada, y concentrada bajo presión reducida para producir un residuo aceitoso. La purificación mediante cromatografía de columna de destello (sílica, 7:93 metanol/ cloruro de metileno) da 213 (360 mg, 33%) como un sólido blanco: pf 52-54 °C; IR (ATR) 2960, 2932, 1698, 1627, 1596, 1533 cm^{-1}, ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,33-7,30 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H),6,85-6,82 (m, 2H), 6,79-6,63 (m, 1H), 4,08-4,00 (m, 3H), 3,74-3,69 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 1H).3,06-2,95 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 1H),2,69-2,64 (m, 2H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,24-2,20 (m, 1H), 2,12-1,95 (m, 5H), 1,69-1,65(m, 2H), 1,37-1,32 (m, 8H),1,16-1,08 (m, 2H),0,92-0,88 (m, 3H); ESI MS m/z 515 $[C_{30}H_{40}F_2N_2O_3^+ +H]^+$.

Ejemplo 9

síntesis de N-[(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)aminol]-2-hidroxipropil]-2-(3-oxociclohexil) acetamida **(214)**

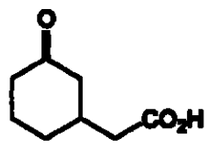
Etapa A dietil éster de ácido 2-(3-oxo-ciclohexil)-malónico



xviii

Se preparó diéster xviii con rendimiento del 88% de ciclohex-2-enona mediante el método descripto para la síntesis de diéster xvi anterior: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCL_3$)δ 4,44-4,12 (m, 4H), 2,88-1,22 (m, 16H).

Etapa B ácido (3-oxo-ciclohexil)-acético



xix

Ácido xix se prepara con un rendimiento del 70% de diéster xviii mediante el método descripto para síntesis de xvii anterior: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCL_3$) δ 2,58-1,92 (m, 7H), 1,80-1,61 (m, 1H), 1,52-1,42 (m, 1H); ESI MS m/z 155 M-H]$^-$.

Etapa C 214

214 se preparó con rendimiento de 23% de ácido xix mediante el método descripto para la síntesis de **213** (Etapa C) anterior: sólido blanco; pf 139,5-149,8 °C; IR (ATR) 3313, 3258, 2940, 1702, 1627, 1595, 1541 CM^{-1}; ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-D_6) δ 7,78-7,74 (m, 1H), 7,22-6,89 (m, 7H), 4,95 (s, 1H), 3,95 (s, 1H),3,67 (s, 2H), 3,46 (s, 1H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 4H), 2,20-2,12 (m, 3H), 1,93-1,82 (m, 5H), 1,54-1,36 (m, 2H), 1,18-1,08 (m,

4H); ESI MS m/z 473 $[C_{27}H_{34}F_2N_2O_3 + H]^+$; análisis calculado para $C_{27}H_{34}F_2N_2O_3$: C, 68,62; H, 7,28; N, 5,93, encontrado: C, 68,40; H, 7,06; N, 5,85.

Ejemplo 10

Síntesis de bencil éster de ácido [3-amino-4-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-butil]-(4-etil-bencil)-carbámico

A una solución de tert-butil éster de ácido [1-(3,5-difluoro-bencil)-3-(3-etil-bencilamino)-2-hidroxi-propil]-carbámico (16,1 g, 37 mmol) y trietilamina (6,2 ml, 44 mmol) en 80 ml de THF anhidro bajo N_2 a 0 °C se agrega bencilcloroformato (5,8 ml, 41 mmol). La solución se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 16 h. La solución se apaga con agua soluble y se concentra para remover la mayoría del THF. El residuo se diluye con etil acetato y se separa. La fase orgánica se lava con KH_2PO_4 1 M, $NaHCO_3$, saturado y se seca sobre Na_2SO_4. La mezcla se filtra y se concentra como un sólido blanco que se purifica sobre una columna de BIOTAGE 40M eluando con el 400 ml de heptano seguido por 4/1 : heptano/EtOAc para

obtenerlo bencil éster de ácido [3-tert-butoxicarbonilamino-4-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-butil]-(3-etil-bencil)-carbámico como un sólido blanco (15 g, 26 mmol, 71%), (MS: M+H: 569,4). Este compuesto (6,0 g, 11 mmol) se disuelve en 10 ml de CH_2Cl_2 anhidro a 0 °C y se agregan 10 ml de TFA. La solución se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 3 h. La solución se concentra, se diluye con EtOAc y se lava con NaOH 1M. Los orgánicos combinados se secan (Na_2SO_4) y la mezcla se filtra y se concentra para dar el compuesto deseado como un sólido blanco (5,0 g, 11 mmol, quant. rendimiento), (MS: M+H: 469,5).

Ejemplo 11

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente de acuerdo al procedimiento subrayado en las tablas 3A 3A-E y establecidas en los ejemplos 1-10,

(a) N-{(1s,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]hexanamida (compuestos 215);

(b) (2s)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(ethoxymetil)piperidin-1-il]hexanamida (compuesto 216);

(c) N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]pentanamida (compuesto 217);

(d) (2s)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(ethoxymetil)piperidin-1-yl]pentanamida (compuesto 218);

(e) N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-yl]-4-(metiltio)butanamida (compuesto 219);

(f) (2s)-N-((1s,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil)-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]-4-(metiltio)butanamida (compuesto 220);

(g) 2-(4-butil-2-oxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino-2-hidroxipropil}acetamida (compuesto 221);

(h) 2-(4-butil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-{(1s,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino-2-hidroxipropil}hexanamida (compuesto 222);

(i) (2s)-N-((1s,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(2-metoxietil)piperidin-1-il]-4-(metiltio)butanamida (compuesto 223);

(j) (2s)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil)-2-[4-(2-metoxietil)piperidin-1-il]hexanamida (compuesto 224);

(k) (2s)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(2-metoxietil)piperidin-1-il]pentanamida (compuesto 225);

(l) (2s)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(metilthio)-2-(4-propoxypiperidin-1-ilo)butanamida (compuesto 226);

(m) (2s)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-propoxipiperidin-1-il)hexanamida (compuesto 227);

(n) (2s)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-propoxipiperidin-1-il)pentanamida (compuesto 228);

(o) 2-(4-butil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)hexanamida (compuesto 229);

(p) (2s)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]-4-(metiltio)butanamida (compuesto 230);

(q) (2s)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]hexanamida (compuesto 231);

(r) (2s)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]pentanamida (compuesto 232); y

(s) N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2,3-dioxo-4-pentilpiperazin-1-il)acetamida (compuesto 233).

EJEMPLOS BIOLOGICOS

Ejemplo A

Ensayo de Inhibición de Enzimas

Los compuestos de la inhibición son analizados para actividad inhibitoria mediante el uso de un ensayo MBP-C125. Este ensayo determina la inhibición relativa de la división beta-secretasa de un sustrato modelo APP, MBP-C125SW, por los compuestos ensayados según se compararon

con un control no tratado. Una descripción detallada de los parámetros del ensayo se puede encontrar como por ejemplo, en la patente estadounidense No, 5,942, 400. Previamente, el sustrato es un péptido de fusión formado de una proteína de unión de maltosa (MBP) y los 125 Aminos ácidos del terminal carboxi de APP-SW, la mutación sueca. La encima beta-secretasa se deriva del tejido del celebro humano, como se describió en Sinha et.al, 1999, Nature 40: 537-540) o se produjo recombinantemente como la encima de longitud completa (amino ácidos 1-501), y se pueden preparan, por ejemplo, de 293 células que expresan el CADN recombinante, como se describió en la WO 00/47618.

La inhibición de la encima se analiza, por ejemplo, mediante inmunoensayo de los productos de división de la encima. Un ELISA de ejemplo utiliza un anticuerpo de captura anti-MBP que se deposita sobre platos de alta unión de 96- posos de recubiertos y bloqueados, seguidos por la incubación con un supernadante de reacción de encima diluido, incubación con un anticuerpo reportero especifico, por ejemplo, un anticuerpo reportero anti-SW192 biotinilado, y adicional incubación con

estreptavidina/fosfatasa alcalina. En el ensayo, la división de la proteína de fusión MBP-C125SW intacta dio como resultado la generación de un fragmento amino-terminal truncado, exponiendo un epítopo de anticuerpo positivo nuevo SW-192 en el terminal carboxi. La detección se efectúa mediante una señal de substrato fluorescente sobre la división por la fosfatasa. El ELISA solamente detecta la división seguida por Leu 596 en sitió de mutación APP-SW 751 del substrato

Procedimiento de Ensayo Específico:

Los compuestos se diluyen en una serie de diluciones 1: 1 con una curva de concentración de seis puntos (dos pozo por concentración) en una hilera de 96- platos por compuesto ensayado. Cada uno de los compuestos ensayados se prepara en DMSO para equiparar una solución concentrada 10 milimolar. La solución concentrada se diluye serialmente en DMSO para obtener una concentración de compuesto final de 200 micromolar en el punto alto de una curva de dilución de 6 puntos, diez (10) microlitros de cada dilución se agregan a cada uno de los pozos sobre la hilera C de un plato de fondo en V- correspondiente al

cual son preagregados 190 microlitros de NaOAc 52 milimolar, de DMSO 7, 9%, pH 4,5. El plato del compuesto diluido de NaOAc es girado debajo del precipitante de glóbulo y 20 microlitros/pozos se transfieren a un plato con fondo plano correspondiente al cual se agregan 30 microlitros de mezcla de enzima-substrato enfría en hielo (2,5 microlitros de substrato MBP-C125SW, 0,03 microlitros enzima y 24,5 microlitros de TX100 0,09% enfriada en hielo por ice 30 microlitros). La mezcla de reacción final del compuesto 200 micromolar en el punto de curva mas alto es de DMSO 5%, NaAc 20 milimolar, 0,06% de TX100, a pH 4,5.

Calentando los platos a 37 grados C inicia la reacción de enzima. Después de 90 minutos a 36 grados C, 200 microlitros/pozo de diluyente de espécimen enfriado se agregan para detener la reacción y 20 microlitros/pozos se transfieren a un plato ELISA recubierto con anticuerpo anti-MBP correspondiente para captura, conteniendo un diluyente de espécimen de 80 microlitro/pozo. Esta reacción se incuba durante toda la noche a 4 grado C y el ELISA se desarrolla el siguiente día después de 2 horas de incubación con anti-cuerpos anti-192SW, seguido por

conjugado de straptavidina-AP y substrato fluorescente. La señal se lee sobre lector de plato fluorescente.

La potencia de inhibición del compuesto relativo se determina al calcular la concentración del compuesto que mostró una reducción de cincuenta por ciento en señal detectada (IC_{50}) comparado con la señal de reacción de enzima en los pozos de control sin compuesto agregado. En este ensayo, los compuestos de la invención exhibieron un IC_{50} menor de 50 micromolar.

Ejemplo B

Ensayo de inhibición libre de célula utilizando un sustrato APP sintético

Un sustrato APP sintético se puede dividir mediante beta-secretasa y tener biotina N-terminal y hacerse fluorecente mediante la unión covalente de verde oregon en el residuo Cys se utiliza para ensayar actividad de beta-secretasa en la presencia o ausencia de compuestos inhibitorios de la invención. Los sustratos útiles incluyen lo siguiente:

Biotina-SEVNL-DAEFR[verde oregon](1S,2R) [ID de SEC No:1]

Biotin-SEVKM-DAEFR [verde oregon]KK [ID de SEC No: 2]

Biotin-GLNIKTEEISEISY-EVEFRC [verde oregon]KK [ID de SEC No: 3]

Biotin- ADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL-DAEF [verde oregon]KK [ID de SEC No: 4]

Biotin-FVNQHLCoxGSHLVEALY-LVCoxGERGFFYTPKA [verde oregon]KK [ID de SEC No: 5]

La enzima (0,1 nanomolar) y los compuestos de ensayo (0,001 - 100 micromolar) se incuban en platos negros prebloqueados, de baja afinidad (384 pozos) a 37° C durante 30 minutos. La reacción se inicia por adición del sustrato 150 minimolar a un volumen final de 30 microlitros por pozo. Las condiciones de ensayo final son: 0,001 -100 micromolar de compuesto inhibidor; 0,1 molar de acetato de sodio (pH 4,5); 150 nanomolar de sustrato; 0,1 nanomolar de beta-secretasa soluble; 0,01% de Tween 20, y 2% de DMSO. La mezcla de ensayo se incuba durante 3 horas a 37° C, y la reacción se termina mediante la adición de una concentración saturante de estreptamidina inmunopura. Después de la incubación con estreptamidina a temperatura ambiente de cuarto durante

15 minutos, la polarización fluorescente se mide, por ejemplo, utilizando Acqurest LJL (Ex485 nm/EM530 nm). La actividad de la enzima beta-secretasa se detecta por cambios en la polarización de fluorescencia que ocurre cuando el sustrato es dividido por la enzima. La incubación en la presencia o ausencia del compuesto inhibidor demuestra la inhibición específica de la división enzimática de beta-secretasa de su sustrato APP sintético. En este ensayo, los compuestos de la invención exhibieron un IC_{50} de menos de 50 micromolar.

Ejemplo C

Inhibición de beta-secretasa: ensayo P26-P4'SW

Los sustratos sintéticos que contienen el sitio de división de la beta-secretasa de APP son utilizados para el ensayar la actividad de beta-secretasa, utilizando los métodos descritos, por ejemplo, en la solicitud PCT publicada WO00/47618. El sustrato P26-P4'SW es un péptido de secuencia (biotin) CGGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNLDAEF [ID de Sec No: 6]

El estándar P26-P1 tiene al secuencia: (biotin) CGGADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL [ID de Sec No: 7].

Brevemente, los sustratos sintéticos acoplados a biotina son incubados a una concentración desde aproximadamente 0 a aproximadamente 200 micromolar en este ensayo. Cuando se ensayan los compuestos inhibitorios, una concentración de sustrato de aproximadamente 1,0 micromolar se prefiere. Los compuestos de ensayo diluidos en DMSO se agregan a la mezcla de reacción, con una concentración DMSO final de 5%. Los controles también contienen una concentración DMSO final de 5%. La concentración de la enzima beta-secretasa en la reacción se varía, para dar concentraciones de producto con un rango lineal del ensayo ELISA, aproximadamente 125 a 2.000 picomolar, después de dilusión.

La mezcla de reacción también incluye 20 minimolar de acetato de sodio (pH 4,5, 0,06% de Triton x100, y se incuba a 37° C durante aproximadamente 1 a 3 horas. Las muestras son entonces diluidas en un amortiguador de ensayo (por ejemplo, 145,4 nanomolar de cloruro de sodio, 9,51 milimolar de fosfato de sodio, 7,7 milimolar de azida de sodio, 0,05% de Triton X405, 6g/litro de

albúmina de suero bovino, pH 7,4) para parar la reacción, luego se diluyó adicionalmente para inmunoensayo de los productos de división.

Los productos de división se dan mediante ELISA. Las muestras diluidas y los estándares son incubados en platos de ensayo recubiertos con anticuerpos de factura, por ejemplo, SW192, durante aproximadamente 24 horas a 4° C. Después de lavar en un amortiguador TTBS (cloruro de sodio 150 milimolar, Tris 25 milimolar, Tween 20 0,05%, pH 7,5), las muestras son incubadas con estrepabidina - AP de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Después de una hora de incubación a temperatura ambiente, las muestras son lavadas en TTBS e incubadas con una solución de sustrato fluorescente A (31,2 g/litro de 2-amino-2-metil-1-propanol, 30 mg/litro, pH 9,5). La reacción con fosfato alcalino de estreptabidina permite la detección mediante fluorescencia. Los compuestos son inhibidores selectivos de la actividad de beta-secretasa demuestran división reducida del sustrato comparada con un control.

Ejemplo D

Ensayos utilizando sustratos de oligopéptido sintético

Los oligopéptidos sintéticos se preparan para incorporar el sitio de división conocido de la beta-secretasa, y opcionalmente etiquetas detectables tales como porciones fluorescentes o couromogénicas. Ejemplos de tales pépticos, así como también sus métodos de producción y detección se describen en la patente estadounidense No. 5,942,400, que se incorpora aquí como referencia. Los productos de división se pueden detectar utilizando cromatografía líquida de alto desempeño, o métodos de detección fluorescentes o cromogénicos apropiados al péptido a ser detectado, de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica.

Por vía de ejemplo, uno de tales péptidos tiene la secuencia SEVNL-DAEF [ID de Sec No: 8], y el sitio de división está entre los residuo 5 y 6. Otro sustrato preferido tiene la secuencia ADRGLTTRPGSGLTNIKTEEISEVNL-DAEF [ID de Sec No: 9], y el sitio de división está entre los residuos 26 y 27.

Estos sustratos APP sintéticos son incubados en la presencia de beta-secretasa bajo condiciones suficientes para dar como resultado en una división mediada por beta-secretasa del sustrato. La comparación de los resultados de división en la presencia del compuesto inhibidor para controlar los resultados proporciona una medida de la actividad inhibitoria del compuesto.

Ejemplo E

Inhibición de la actividad de beta-secretasa-ensayo celular

Un ensayo de ejemplo para análisis de inhibición de la actividad beta-secretasa utiliza la línea celular del riñón embriónico humano HEKP293 (número de acceso ATCC CRL-1573) transfectado con APP751 que contiene la mutación doble de ocurrencia natural Lys651Met52 a Asn651Leu652 (numerada para APP751), denominada comúnmente la mutación sueca y mostrada por sobreproducir beta A (Citron et al., 1992, Nature 360:672-674), como se describió en la USPN 5,604,102.

Las células son incubadas en la presencia/ausencia del compuesto inhibitorio (diluido en DMSO) a la concentración deseada, generalmente hasta 10 microgramos/ml. Al final del peryodo de tratamiento, el medio acondicionado es analizado para actividad de beta-secretasa, por ejemplo, mediante el análisis de fragmentos de división. Un beta se puede analizar mediante inmunoensayo, utilizando anticuerpos de detección específicos. La actividad enzimática se mide en la presencia y ausencia de los compuestos inhibidores para demostrar la inhibición específica de división mediada por beta-secretasa del sustrato APP.

Ejemplo F

Inhibición de beta-secretasa en modelos animales de AD

Varios modelos animales se pueden utilizar para tamizar la inhibición de la actividad beta-secretasa. Ejemplos de modelos animales útiles en la invención incluyen, pero no están limitados a, ratón, cerdo de guinea, perro, y similares. Los animales utilizados pueden ser de tipo silvestre, transgénicos, o modelos "Knockout". Además, los modelos de mamíferos pueden expresar mutaciones en

490
505

APP, tal como APP695-SW y similares descritos aquí. Ejemplos de modelos de mamíferos no humanos transgénicos son descritos en las patentes estadounidenses No. 5,604,102, 5,912,410 y 5,811,633.

Los ratones PDAPP, preparados como se describió en Games et al., 1995, Nature 377:523-527 son útiles para analizar la supresión en vivo de una liberación beta A en la presencia de compuestos inhibitorios putativos. Como se describió en la USPN 6,191,166, a ratones PDAPP de cuatro meses de edad que son administrados con compuestos formulados en vehículo, tales como aceite de maíz. Los ratones son dosificados con el compuesto ((1-30 mg/ml; pref. 1-10 mg/ml). Después de un tiempo, por ejemplo 3-10 horas, los animales son sacrificados, y los cerebros removidos para análisis.

A los animales transgénicos les son administrados una cantidad de compuesto inhibidor formulado en un portador adecuado para la escogencia del modo de administración. Los animales de control no son tratados, tratados con el vehículo, o tratados con un compuesto inactivo. La administración puede ser aguda, es decir, dosis simple o dosis de un día o puede ser crónica, es decir la

dosificación es repetida diariamente durante un peryodo de días. Iniciando en el momento 0, el tejido del cerebro o el fluido del cerebro se obtiene de los animales seleccionados y se analiza para detectar la presencia de péptidos de división APP, incluyendo beta A, por ejemplo, mediante inmunoensayo utilizando anticuerpos específicos para la detección de beta A. Al final del peryodo de ensayo, los animales son sacrificados y el tejido del cerebro o el fluido cerebral se analiza para detectar la presencia de beta A y/o placas de betas-amiloide. El tejido también se analiza para detectar necrosis.

A los animales le es administrado los compuestos inhibidores de la invención lo que espera demostrar el beta A reducido en los tejidos del cerebro o los fluidos cerebrales y placas amiloides beta reducidas en el tejido del cerebro comparadas con los controles no tratados.

Ejemplo G

Inhibición de la producción de beta A en pacientes humanos

Los pacientes que sufren de enfermedad de Alzheimer (AD) demuestran una cantidad creciente de beta A en el cerebro. A los pacientes AD le es administrada una cantidad del compuesto inhibidor formulado en un portador adecuado para el modo de escogencia de la administración. La administración es repetida diariamente para la duración del peryodo de ensayo. Iniciando en el día 0, los ensayos cognitivos y de memoria son desarrollados, por ejemplo, una vez por mes.

A los pacientes le es administrado los compuestos inhibidores con lo que se espera demostrar el desarrollo más lento o estabilización de la progresión de la enfermedad analizada mediante los cambios con uno o más de los siguientes parámetros de la enfermedad: beta A presente en CSF o plasma; volumen del cerebro o hipocampo; depósitos de beta A en el cerebro; placa amiloide en el cerebro; y puntuación para la función cognitiva y de memoria, comparada con los pacientes de control no tratados.

Ejemplo H

Prevención de producción de beta A en pacientes con riesgo de AD

Los pacientes predispuestos o con riesgo para desarrollar Ad son identificados mediante el reconocimiento del patrón de herencia familiar, por ejemplo, presencia de la mutación sueca y/o al monitorear los patrones de diagnóstico. A los pacientes identificados como predispuestos o con riesgo de desarrollar AD le es administrada una cantidad del compuesto inhibidor formulado en un portador adecuado para el modo de escogencia de la administración. La administración es repetida diariamente para la duración del peryodo de ensayo. Iniciando en el día 0, los ensayos cognitivos y de memoria se desarrollan, por ejemplo, una vez por mes.

A los pacientes le son administrados los compuestos inhibidores con lo que se espera demostrar el avance más lento o la estabilización de la progresión de la enfermedad analizada mediante los cambios en uno o más de los siguientes parámetros de la enfermedad: beta A presente en CSF o plasma; cerebro o placa hipocampal;

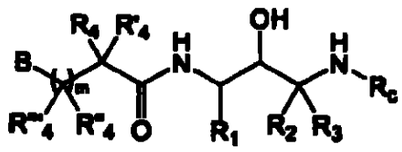
placa amiloide en el cerebro; y la calificación de la función cognitiva y de memoria, comparados con los pacientes de control no tratados.

La invención y proceso de elaborarla y utilizarla, son descritos ahora en términos tan completos, claros, concisos y exactos para posibilitarle a cualquier persona experta en la técnica a la cual esta pertenece, hacer y utilizar la misma. Se debe entender que lo anterior describe las modalidades preferidas de la presente invención y que se pueden hacer modificaciones allí sin apartarse del espíritu o alcance de la presente invención como se estableció en las reivindicaciones. Para puntualizar particularmente y reivindicar de manera diferencial la materia objeto relacionada como invención, las siguientes reivindicaciones concluyen esta especificación.

510

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



y sales farmacéuticamente aceptables de esta en donde

m es 0 - 5;

B es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados de R_6, R'_6, R''_6 y R'''_6, o

B es cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho grupos independientemente seleccionados de R_{6a}, R_{6b}, R'_{6a}, R'_{6b}, R''_{6a}, R''_{6b}, R'''_{6a} y R'''_{6b};

R_4 y R'_4 independientemente son H, -NRR', -SR, -CN, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-CO_2R$, $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), $-N(R)(SO_2R')$, $-SO_2R$, -C(=O)R, $-NO_2$, halógeno, arilo-$(CH_2)_{0-4}$, heteroarilo-$(CH_2)_{0-4}$, o

alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_7 o alquinilo C_2-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de -NRR', -SR, -CN, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-CO_2R$, $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), $-N(R)(SO_2R')$, $-SO_2R$, -C(=O)R, $-NO_2$, halógeno, -arilo $(CH_2)_{0-4}$, y heteroarilo $(CH_2)_{0-4}$, o

R_4 y R'_4 juntos son oxo;

R''_4 y R'''_4 independientemente son H, -OR, -NRR', -SR, -CN, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-CO_2R$, $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), $-N(R)(SO_2R')$, $-SO_2R$, -C(=O)R, $-NO_2$, halógeno, arilo $(CH_2)_{0-4}$, heteroarilo $(CH_2)_{0-4}$, o

alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_7 o alquinilo C_2-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de -OR, -NRR', -SR, -CN, $-OCF_3$, $-CF_3$, CONRR', $-CO_2R$, $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -

$N(R)-C(=O)(R')$, $-N(R)(SO_2R')$, $-SO_2R$, $-C(=O)R$, $-NO_2$, halógeno, arilo $(CH_2)_{0-4}$, y heteroarilo $(CH_2)_{0-4}$, o R''_4 y R'''_4 juntos son oxo;

R y R' independientemente son -H, alquilo (C_1-C_{10}), $-(CH_2)_{0-4}-R_{arilo}$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{heteroarilo}$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{heterociclilo}$, o alquenilo C_2-C_7 o alquinilo C_2-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, mono- o dialquilamino, y alquilo C_1-C_6, o

$-(CH_2)_{0-4}-$ cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, mono- o dialquilamino, y alquilo C_1-C_6;

R_1 es $-(CH_2)_{1-2}-S(O)_{0-2}-$(alquilo C_1-C_6), o

alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, -OH, =O, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, mono- o dialquilamino, $-N(R)C(O)R'-$, $-OC(=O)-$amino y $-OC(=O)-$

mono- o dialquilamino, o

alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino, o

arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquil-arilo C_1-C_6, alquil-heteroarilo C_1-C_6, o alquil-heterociclilo C_1-C_6, en donde las porciones de anillo de cada uno están opcionalmente sustituidas con 1, 2, 3, o 4 grupos independientemente seleccionados de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-NR_{105}R'_{105}$, $-CO_2R$, -N(R)COR', o $-N(R)SO_2R'$, -c(=O)-alquilo (C_1-C_4), $-SO_2$-amino, $-SO_2$ -mono o dialquilamino, -C(=O)-amino, -C(=O)-mono o dialquilamino, $-SO_2$-alquilo (C_1-C_4), o

alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2,o 3 grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, o

cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, alquilo C_1-C_6 y mono

y mono- o dialquilamino, o

alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, mono- o dialquilamino y alquilo C_1-C_3, o

alquenilo C_2-C_{10} o alquinilo C_2-C_{10} cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, alquilo C_1-C_3 y mono- o dialquilamino; y el grupo heterociclilo está además opcionalmente sustituido con oxo;

R_6, R'_6, R''_6, R'''_6, R_{6a}, R_{6b}, $R'6_a$, R'_{6b}, R''_{6a}, R''_{6b}, R'''_{6a}, y R'''_{6b} independientemente son -OR, $-NO_2$, halógeno, $-CO_2R$, -C≡N, -NRR', -SR, $-SO_2R$, -C(=O)R, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)(COR'), -N(R)(SO_2R'), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}$-O-$(CH_2)_{0-4}$-CONRR', $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(alquilo C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(alquenilo C_2-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(alquinilo C_2-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(cicloalquilo C_3-C_7), $-(CH_2)_{0-4}$-R_{arilo}, $-(CH_2)_{0-4}$- $R_{heteroarilo}$, $-(CH_2)_{0-4}$-$R_{heterociclilo}$, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_{arilo}, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-$R_{heteroarilo}$, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-$R_{heterociclilo}$, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_{10}, $-(CH_2)_{0-}$

$_4$-CO-O-R_{11}, -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-$NR_7R'_7$, -$(CH_2)_{0-4}$-SO-(alquilo C_1-C_8), -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(alquilo C_1-C_{12}), -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(cicloalquilo C_3-C_7), -$(CH_2)_{0-4}$-N(H o R_{11})-CO-O-R_{11}, -$(CH_2)_{0-4}$-N(H o R_{11})-CO-$N(R_{11})_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-N(H o R_{11})-CS-$N(R_{11})_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-N(-H o R_{11})-CO-R_7, -$(CH_2)_{0-4}$-$NR_7R'_7$, -$(CH_2)_{0-4}$-R_{10}, -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-(alquilo C_1-C_6), -$(CH_2)_{0-4}$-O-P(O)-$(O\text{-}R_{arilo})_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-$N(R_{11})_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-O-CS-$N(R_{11})_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{11}), -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{11})-COOH, -$(CH_2)_{0-4}$-S-(R_{11}), cicloalquilo C_3-C_7, -$(CH_2)_{0-4}$-N(-H o R_{11})-SO_2-R_7, o -$(CH_2)_{0-4}$-cicloalquilo C_3-C_7, o

alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_6, -F, -Cl, -Br, -I, -OR, -NO_2, -F, -Cl, -Br, -I, -CO_2R, -C≡N, -NRR', -SR, -SO_2R, -C(=O)R, -OCF_3, -CF_3, -CONRR', -SO_2NRR', -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)(COR'), -N(R)(SO_2R')-$(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_7R'_7$, -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(alquilo C_1-C_{12}), -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(alquenilo C_2-C_{12}), -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(alquinilo C_2-C_{12}), -$(CH_2)_{0-4}$-CO-(cicloalquilo C_3-C_7), -$(CH_2)_{0-4}$-R_{arilo}, -$(CH_2)_{0-4}$-$R_{heteroarilo}$, -$(CH_2)_{0-4}$-$R_{heterociclilo}$, -$(CH_2)_{0-4}$-CO-R_{arilo}, -$(CH_2)_{0-4}$-CO-$R_{heteroarilo}$, -$(CH_2)_{0-4}$-$R_{heterociclilo}$, -$(CH_2)_{0-4}$-CO-R_{10}, -$(CH_2)_{0-4}$-CO-O-R_{11}, -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-$NR_7R'_7$, -$(CH_2)_{0-4}$-SO-(alquilo C_1-C_8), -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(alquilo C_1-C_{12}), -$(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(cicloalquilo C_3-C_7), -$(CH_2)_{0-4}$-N(H o R_{11})-CO-O-R_{11}, -$(CH_2)_{0-4}$-N(H o R_{11})-CO-$N(R_{11})_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-N(H o R_{11})-CS-$N(R_{11})_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-N(-H o

R_{11})-CO-R_7, -$(CH_2)_{0-4}$-$NR_7R'_7$, -$(CH_2)_{0-4}$-R_{10}, -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-(alquilo C_1-C_6), -$(CH_2)_{0-4}$-O-P(O)-(O-R_{aril})$_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-O-CO-$N(R_{11})_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-O-CS-$N(R_{11})_2$, -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{11}), -$(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{11})-COOH, -$(CH_2)_{0-4}$-S-(R_{11}), cicloalquilo C_3-C_7, -$(CH_2)_{0-4}$-N(-H o R_{11})-SO_2-R_7, o -$(CH_2)_{0-4}$- cicloalquilo C_3-C_7, o

alquenilo C_2-C_7 o alquinilo C_2-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno o -OH, o

alquenilo C_2-C_7 o alquinilo C_2-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_3, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino, o

-$(CH_2)_{0-4}$-O-(alquilo C_1-C_6), en donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno, dos, tres, cuatro, o cinco de halógeno, o

cualquiera de dos de R_{6a}, R_{6b}, R'_{6a}, R'_{6b}, R''_{6a}, R''_{6b}, R'''_{6a} y R'''_{6b} juntos son oxo;

R_7 y R'_7 son iguales o diferentes y representan -H,

cicloalquilo -C_3-C_7, -(alquilo C_1-C_2)-(cicloalquilo C_3-C_7), -(alquilo C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_3), alquenilo -C_2-C_6, alquinilo -C_2-C_6, cadena alquilo -C_1-C_6 con un enlace doble y un triple enlace, o alquilo -C_1-C_6 opcionalmente sustituido con -OH o -NH_2; o; alquilo -C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno; o

heterociclilo opcionalmente sustituido con halógeno, amino, mono- o dialquilamino, -OH, -C≡N, -SO_2-NH_2, -SO_2-NH- alquilo C_1-C_6, -SO_2-N(alquilo C_1-C_6)$_2$, -SO_2-(alquilo C_1-C_4), -CO-NH_2, -CO-NH- alquilo C_1-C_6, oxo y -CO-N(alquilo C_1-C_6)$_2$; o

alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de halógeno;

arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, amino, mono- o dialquilamino, -OH, -C≡N, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ alquilo $-C_1-C_6$, $-SO_2-N$(alquilo $C_1-C_6)_2$, $-SO_2-$(alquilo C_1-C_4), $-CO-NH_2$, $-CO-NH$ alquilo $-C_1-C_6$, y $-CO-N$(alquilo $C_1-C_6)_2$; o

alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de halógeno;

R_{10} es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_6;

R_{11} es alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, $-(CH_2)_{0-2}-R_{arilo}$, o $-(CH_2)_{0-2}-R_{heteroarilo}$;

R_{arilo} es arilo opcionalmente sustituido con halógeno, amino, mono- o dialquilamino, -OH, -C≡N, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$-alquilo C_1-C_6, $-SO_2-N$(alquilo C_1-$C_6)_2$, $-SO_2-$(alquilo C_1-C_4), $-CO-NH_2$, -CO-NH- alquilo C_1-C_6, o -CO-N(alquilo C_1-$C_6)_2$; o

alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de halógeno;

$R_{heteroarilo}$ es heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con halógeno, amino, mono- o dialquilamino, -OH, -C≡N, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$-alquilo C_1-C_6, $-SO_2-N$(alquilo C_1-$C_6)_2$, $-SO_2-$(alquilo C_1-C_4), $-CO-NH_2$, -CO-NH alquilo-C_1-C_6, o $-CO-N$(alquilo C_1-$C_6)_2$; o

Alquilo c_1-c_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de halógeno;

$R_{heterociclilo}$ es heterociclilo opcionalmente sustituido con

halógeno, amino, mono- o dialquilamino, -OH, -C≡N, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$ alquilo $-C_1-C_6$, $-SO_2-N$(alquilo $C_1-C_6)_2$, $-SO_2-$(alquilo C_1-C_4), $-CO-NH_2$, -CO-NH- alquilo C_1-C_6, =O o -CO-N(alquilo $C_1-C_6)_2$; o

alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

alquenilo C_2-C_6 o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de halógeno;

R_2 es

-H; o $(CH_2)_{0-4}-R_{arilo}$ y $-(CH_2)_{0-4}-R_{heteroarilo}$; o

alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres

grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o -$(CH_2)_{0-4}$- cicloalquilo C_3-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino;

R_3 es -H, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, -$(CH_2)_{0-4}$-R_{arilo}, o -$(CH_2)_{0-4}$-$R_{heteroarilo}$; o

alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

-$(CH_2)_{0-4}$- cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

R_2 y R_3 tomados juntos con el átomo de carbono al cual

ellos están adheridos forman un carbociclo de tres, cuatro, cinco, seis, o siete átomos de carbono, en donde un átomo es opcionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de -O-, -S-, SO_2-, y $-NR_8-$;

R_C es hidrógeno, arilo $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, heteroarilo $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, heterociclilo $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, arilo-heteroarilo $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, arilo-heterociclilo $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, arilo-arilo $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, heteroarilo-arilo $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, heteroarilo - heterociclilo $(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, heteroarilo-heteroarilo $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, heterociclilo - heteroarilo $(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, heterociclilo-heterociclilo $-(CR_{24}SR_{250})_{0-4}$, heterociclilo-arilo $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$, $-[C(R_{255})(R_{260})]_{1-3}-CO-N-(R_{255})_2-CH(arilo)_2-CH(heteroarilo)_2$, $-CH(heterociclilo)_2-CH(arilo)(heteroarilo)$, $-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH)-(CH_2)_{0-1}-arilo$, $-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH-(CH_2)_{0-1}-heteroarilo$, -CH(-arilo o -heteroarilo)-CO-O(alquilo C_1-C_4), $-CH(-CH_2-OH)-CH(OH)-fenil-NO_2$, (alquilo C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6)-OH; $-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2$, $-(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{235})(NR_{235}R_{240})$, o

alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que

consiste de R_{205}, $-OC=ONR_{235}R_{240}$, $-S(=O)_{0-2}$(alquilo C_1-C_6), $-SH$, $-NR_{235}C=ONR_{235}R_{240}$, $-C=ONR_{235}R_{240}$, y $-S(=O)_2NR_{235}R_{240}$, o

$-(CH_2)_{0-3}$-cicloalquilo $-(C_3$-$C_8)$ en donde el cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de R_{205}-CO_2H, y $-CO_2-$(alquilo C_1-C_4), o

anillo ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo fusionado a arilo, heteroarilo, o heterociclilo en donde uno, dos o tres carbonos del ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo están opcionalmente reemplazados con un heteroátomo independientemente seleccionado de NH, NR_{215}, O, o $S(=O)_{0-2}$, y en donde el grupo ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son independientemente R_{205}, =O, $-CO-NR_{235}R_{240}$, o $-SO_2-$(alquilo C_1-C_4), o

alquenilo C_2-C_{10} o alquinilo C_2-C_{10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R_{205}, en donde cada arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R_{200}, y en donde cada heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3,

o 4 R_{210};

R_{200} en cada ocurrencia se selecciona independientemente de -OH, $-NO_2$, halógeno, $-CO_2H$, C≡N, $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquilo C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquenilo C_2-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquinilo C_2-C_2), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(cicloalquilo C_3-C_7), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$arilo, $-(CH_2)_{0-4}-CO-$heteroarilo, $-(CH_2)_{0-4}-CO-$heterociclilo, $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{215}$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-SO-$(alquilo C_1-C_8), $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$(alquilo C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$(cicloalquilo C_3-C_7) $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ o $R_{215})-CO-O-R_{215}$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ o $R_{215})-CO-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ o $R_{215})$ $-CO-R_{220}$, $-(CH_2)_{0-4}-NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-$(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{240})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{215})-COOH$, $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{215})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-$(alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 5 -F), cicloalquilo C_3-C_7, $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ o $R_{215})-SO_2-R_{220}$, $-(CH_2)_{0-4}-$cicloalquilo C_3-C_7, o

alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R_{205}, o

alquenilo C_2-C_{10} o alquinilo C_2-C_{10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R_{205}, en

donde

los grupos arilo y heteroarilo en cada ocurrencia están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente R_{205}, R_{210}, o

alquilo C_1-C_6 sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente R_{205}, R_{210}, y en donde

el grupo heterociclilo en cada ocurrencia está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente R_{210};

R_{205} en cada ocurrencia está independientemente seleccionado de alquilo C_1-C_6, halógeno, -OH, -O-fenilo, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_6, NH_2, NH(alquilo C_1-C_6) o N-(alquilo C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6);

R_{210} en cada ocurrencia está independientemente seleccionado de alojen, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, -$NR_{220}R_{225}$, OH, C≡N, -CO- (alquilo C_1-C_4), SO_2-$NR_{235}R_{240}$, -CO-$NR_{235}R_{240}$, -SO_2-(alquilo C_1-C_4), =O, o alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2,

o 3 gruposR_{205};

R_{215} en cada ocurrencia está independientemente seleccionado de alquilo C_1-C_6, -$(CH_2)O_2$-(arilo), alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7 y -$(CH_2)_{0-2}$-(heteroarilo), -$(CH_2)_{0-2}$-(heterociclilo), en donde

El grupo arilo en cada ocurrencia está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente R_{205} o R_{210}, y en donde

Los grupos heterociclilo y heteroarilo en cada ocurrencia están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 R_{210};

R_{220} y R_{225} en cada ocurrencia están independientemente seleccionados de -H, cicloalquilo -C_3-C_7, -(alquilo C_1-C_2)-(cicloalquilo C_3-C_7), -(alquilo C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_3), -alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquilo -C_1-C_6 de cadena con un enlace doble y un enlace triple, -arilo, -heteroarilo, y -heterociclilo, o

alquilo -C_1-C_{10} opcionalmente sustituido con -OH, -NH_2 o halógeno, en donde

los grupos arilo, heterociclilo y heteroarilo en cada ocurrencia están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos R_{270}

R_{235} y R_{240} en cada ocurrencia son independientemente H, o alquilo C_1-C_6;

R_{245} y R_{250} en cada ocurrencia están independientemente seleccionados de -H, alquilo C_1-C_4, alquilarilo C_1-C_4, alquilheteroarilo C_1-C_4, hidroxialquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, $-(CH_2)_{0-4}-$ cicloalquilo C_3-C_7, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, y fenilo; o

R_{245} y R_{250} son tomados juntos con el átomo de carbono al cual ellos están adheridos para formar un carbociclo de 3, 4, 5, 6, o 7 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono se reemplaza opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de -O-, -S-, $-SO_2-$, y $-NR_{220}-$;

R_{255} y R_{260} en cada ocurrencia están independientemente seleccionados de -H, $-(CH_2)_{1-2}-S(O)_{0-2}-$(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_4)-arilo, -(alquilo C_1-C_4)-heteroarilo, -(alquilo C_1-C_4)-heterociclilo, -arilo, -heteroarilo, -heterociclilo, $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}$-arilo, $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-$

$(CH_2)_{0-4}$-heteroarilo, $-(CH_2)_{1-4}-R_{265}-(CH_2)_{0-4}$ heterociclilo, o

alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o $-(CH_2)_{0-4}$-cicloalquilo C_3-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R_{205}, en donde

cada arilo o fenilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente R_{205}, R_{210}, o

alquilo C_1-C_6 sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente R_{205} o R_{210}, y en donde

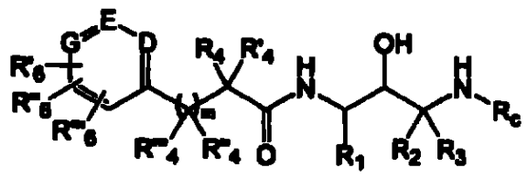
cada heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 R_{210};

R_{265} en cada ocurrencia es independientemente -O-, -S- o -N(alquilo C_1-C_6)-;

R_{270} en cada ocurrencia es independientemente R_{205}, halógeno alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, NR_{235} R_{240}, -OH, -C≡N, -CO-(alquilo C_1-C_4), $-SO_2-NR_{235}R_{240}$, $-CO-NR_{235}R_{240}$, $-SO_2-$(alquilo C_1-C_4), =O, o

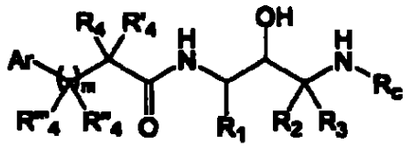
Alquilo C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6 o $-(CH_2)_{0-4}$-cicloalquilo c_3-c_7, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R_{205}.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula



en donde D, E y G independientemente representa N, N^+-O^- o OR_6, con la condición de que no más de dos de D, E y G son N y no más de uno de D, E y G es N^+-O^-.

3. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 que tiene la fórmula



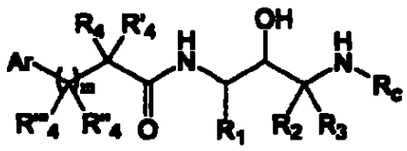
Ar se selecciona de 1,1-dióxido-3-oxo-1,2-benzisotiazol-2(3H)-ilo,1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo,1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo,2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo,2,3- dihidro-1-benzofuran-5-ilo, benzofuran-4-ilo, 2,3-dihidro-1H inden-5-ilo, 6-oxopiridazin-1(6H)-ilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 3,4-dihidronaftalen-1-ilo, 1H-indol-1-ilo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-4-ilo, 1H-pirazol-1-ilo, 2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-ilo, 1H-benzimidazol-2-ilo, 2-tioxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1H-benzimidazol-1-ilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-ilo, 2H-tetraazol-2-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo, 1H-tetraazol-1-ilo, 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ilo, 1,3-benzodioxol-5-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-ilo, 1H-indol-3-ilo, benzotien-4-ilo, 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-9H-purin-9-ilo, 2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, 2H-1,2,3-

532

benzotriazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 1H-imidazol-1-ilo, 2-furilo, 4H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]benzimidazol-4-ilo, 1H-indol-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-ilo, 2-oxo-piridin-1(2H)-ilo, 1-benzofuran-2-ilo, dibenzo[b,d]furan-2-ilo, 6-oxo-piridazin-1(6H) -ilo, 3,4-dihidro-2H-cromen-6-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ilo, 1H-pirrol-1-ilo, 1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo, 2-tioxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilo, 2-oxo-2H-1,3-benzoxazin-3(4H)-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-5-ilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilo, 1H-pirrol-2-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo, 4H-1,2,4-triazol-3-ilo, 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-ilo y 3-oxo-2,1-benzisotiazol-1(3H)-ilo; y

Ar está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados de R_6, R'_6, R''_6.

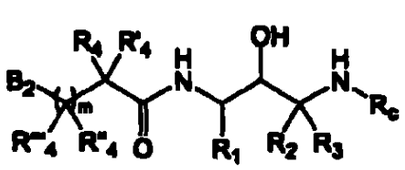
4. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 que tiene la fórmula



en donde

B_1 se selecciona de piperazinil-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, 4,5,6,7,3a,7a-hexahidroisoindol-2-ilo, 3-azabiciclo[3.2.2]nonan-3-ilo, 1,4-diazaperhidroepin-1-ilo, 1,4-tiazaperhidroin-1-ilo, tiolan-3-ilo, tiolan-2-ilo e imidazolidin-1-ilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente hasta con ocho grupos seleccionados de R_6, R_{6a}, R'_6, R'_{6a}, R''_6, R''_{6a}, R'''_6 y R'''_{6a} .

5. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 que tiene la fórmula



en donde

B_2 es cicloalquilo opcionalmente sustituido con más de ocho grupos seleccionados de R_6, R_{6a}, R'_6, R'_{6a}, R''_6, R''_{6a}, R'''_6, y R'''_{6a}.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde D, G y E son todos CR_6.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en donde

R_2 y R_3 son hidrógeno;

R_1 es alquilo-C_1-C_3-arilo, el arilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno; y

R_c es alquilo-C_1-C_3-arilo, donde el arilo es opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo-C_1-C_6.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en donde m es 0;

R_4 y R'_4 son hidrógeno;

R_1 es fenilmetilo, donde el fenilo es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno;

R_2 y R_3 son hidrógeno; y

R_c es fenilmetilo, donde el fenilo es opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo-C_1-C_6.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde

R_2 y R_3 son hidrógeno;

R_1 es alquilo-C_1-C_3-arilo, el arilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno; y

R_c es alquilo-C_1-C_3-arilo, donde el arilo es opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo-C_1-C_6.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en donde

m es 0;

R_4 y R'_4 son hidrógeno;

R_1 es fenilmetilo, donde el fenilo es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno;

R_2 y R_3 son hidrógeno; y

R_c es fenilmetilo, donde el fenilo es opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo-C_1-C_6.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en donde

R_2 y R_3 son hidrógeno;

R_1 es alquilo-C_1-C_3-arilo, el arilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno; y

R_c es alquilo-C_1-C_3-arilo, donde el arilo es opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo-C_1-C_6.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 en donde

m es 0;

R_4 y R'_4 son hidrógeno;

R_1 es fenilmetilo, donde el fenilo es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionado de halógeno;

R_2 y R_3 son hidrógeno; y

R_c es fenilmetilo, donde el fenilo es opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo-C_1-C_6.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en donde R_2 y R_3 son hidrógeno;

R_1 es alquilo-C_1-C_3-arilo, el arilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno; y

R_c es alquilo-C_1-C_3-arilo, donde el arilo es opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo -C_1-C_6.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 en donde

m es 0;

R_4 y R'_4 son hidrógeno;

R_1 es fenilmetilo, donde el fenilo es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de halógeno;

R_2 y R_3 son hidrógeno; y

R_c es fenilmetilo, donde el fenilo es opcionalmente substituido con halógeno o alquilo -C_1-C_6.

539

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual se selecciona de

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-(1,1-dióxido-3-oxo-1,2-bencisotiazol-2(3H)-il)propanamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) propanamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-4-(4-fluorofenil)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(2,3-dimetilciclohexil)amino]-2-hidroxipropil}-3-fenilbutanamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-3-{[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]amino}-2-hidroxipropil)-2-fenilbutanamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-3-{[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil]amino}-2-hidroxipropil)-3-fenilbutanamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(1-feniletil)amino]propil}-3-fenilbutanamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(1,2,2-trimetilpropil)amino]propil}-2-fenilbutanamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(1,2,2-trimetilpropil)amino]propil}-3-fenilbutanamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(1,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenilbutanamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(1,3-dimetilbutil)amino]-2-hidroxipropil}-3-fenilbutanamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(1-etilpropil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenilbutanamida;

N-{(1s,2R)-1-bencil-3-[(1-etilpropil)amino]-2-hidroxipropil}-3-fenilbutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(5-metoxi-1,2,3,4-

tetrahidronaftalen-1-il) acetamida;

2-[4-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletoxi) fenil] acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(4-[(metilsulfonil)amino]fenil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino] propil}-4-oxo-4-piridin-2-ilbutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi] fenil}acetamida;

2-[3-(2-amino-2-oxoetoxi)fenil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil} acetamida;

542

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il) butanamida;

N-{(1s,2R)-1-(3,5-ditluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-metil-2-(2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il) propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-3-hidroxi-4-fenoxi-3-fenilbutanamida;

2-(1,1'-bifenil-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}butanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-(4-fenoxifenil)butanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(4-fenoxifenil) acetamida;

2-[3-cloro-4-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)fenil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-

yodobencil)amino]propil}propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-(2,4-dimetifenil)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-(7-metoxi-2-metil-1-benzofuran-4-il)-4-oxobutanamida;

4'-[4-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}amino)-4-oxobutanoil]-1,1'-bifenil-2-carboxamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-{2-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4-oxobutanamida;

(2Z)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-fenil-3-piridin-4-ilprop-2-enamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-

il)fenil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)butanamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2(6-oxopiridazin-1(6R)-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[(metilsulfonil)amino]-4-fenilbutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-2-(4-hidroxi-5-isopropil-2-metilfenil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[4-(2-metilprop-1-enil)fenil]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[4-(tien-2-

ilcarbonil)fenil]propanamida;

(2R)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(6-metoxi-2-naftil)propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(3,4-dihidronaftalen-1-il)butanamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino)propil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(piridin-2-ilmetil)amino]propil}-3-fenilpropanamida

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-metoxi-1-metiletil)amino]propil}-3-fenilpropanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]propil}-3-fenilpropanamida;

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-3-fenilpropanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-3-fenilpropanamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2-furilmetil)amino)-2-hidroxipropil)-3-fenilpropanamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-metoxi-1-metiletil)amino]propil}-3-(1H-indol-1-il)propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]propil}-3-(1H-indol-1-il)propanamida;

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-3-(1H-indol-1-il)propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2-furilmetil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1H-indol-1-il)propanamida;

N-[(1S,2R)-3-[(ciclopropilmetil)amino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil)-3-(1H-indol-1-il)propanamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil)-3-(1H-indol-1-il)propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(4-metilbencil)amino]propil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-metoxi-1-metiletil)amino]propil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-metoxi-1-metiletil)amino]propil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]propil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida;

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(4-metilbencil)amino)propil)-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-metoxi-1-metiletil)amino]propil}-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]propil}-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida;

N-[(1S,2R)-3-(bencilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil)-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil)-2-(4-isopropilfenil)acetamida;

N-[(1S,2R)-3-(butilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-2-(4-isopropilfenil)acetamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[2-(1,3-dioxolan-2-

il)etil]amino}-2-hidroxipropil)-2-(4-isopropilfenil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(4-isopropilfenil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-metoxibencil)amino]propil}-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(2-furilmetil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida;

N-[(1S,2R)-3-(butilamino)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxipropil]-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[2-(1,3-dioxolan-2-il)etil]amino}-2-hidroxipropil)-2-[4-(metiltio)fenil]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(4-(metiltio)fenil]acetamida;

3-[2-(benciloxi)-4,6-dimetilfenil]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-3-metilbutanamida;

2-[4-(benciloxi)fenil]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenz~)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-3-(2-fluorofenil)propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-4-(7-metoxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[2-(dipropilamino)piridin-4-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-

hidroxifenil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3,5-dimetoxifenil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-tien-2-il-1H-pirazol-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)propanamida;

3-(1H-bencimidazol-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-hidroxipropanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-morfolin-4-ilfenil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-tioxo-1,3-

552

benzotiazol-3(2H)-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-etil-1H-bencimidazol-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5-hidroxi-7-metil[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidin-3-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(4-metil-4H-1,2$_1$4~triazol-3-il)tio]-2-fenilacetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[5-(2-metilfenil)-2H-tetraazol-2-il]acetamida;

3-(1,3-benzotiazol-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)ainino]-2-

hidroxipropil}-3-metoxipropanamida;

1-acetil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenilprolinamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)propanamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-((3-etilbencil)amino)-2-hidroxipropil}-3-(6-etoxi-1H-bencimidazol-2-il)propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]2-hidroxipropil}-4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-oxo-1,3-benzoxazol-3(2H)-il)butanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5-fenil-1H-tetraazol-1-il)acetamida;

2-[5-(1,3-benzodioxol-5-il)-2H-tetraazol-2-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}hexanamida;

3-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxo-4-fenilbutanamida;

2-(5-acetiltien-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-tien-2-ilacetamida;

N-{(1S,2R)-1(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-7H-purin-7-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3-hidroxifenil)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3-metoxifenil)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1H-indol-3-il)-4-oxobutanamida;

2-(1-benzotien-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,3-dimetil-2-dioxo-1,2,3,6-tetrahidro-9H-purin-9-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-2-fenil-2-tien-2-ilacetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1-oxidopiridin-3-il)acetamida;

2-(4-cloro-2-oxo-1,3-benzotiazol-3(2H)-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2,4-dihidroxi-1,3-

tiazol-5-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[2-(4-fluorofenil)-1,3-benzoxazol-5-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-piridin-4-il-1,3-benzoxazol-5-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-inetil-1,3-benzoxazol-5-il)acetamida;

2-(2H-1,2,3-benzotriazol-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}butanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-hidroxibutanamida;

2-[2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-

hidroxipropil}acetamida;

N-(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino)-2-hidroxipropil}-2-(2-piridin-2-il-1,3-tiazol-4-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino)-2-hidroxipropil}-4-{4-[(metilsulfonil)amino)fenil}-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino)-2-hidroxipropil}-3-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1H-pirazol-1-il)pentanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pentanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1,3-dioxo-1,3-

dihidro-2H-isoindol-2-il)propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(1H-imidazol-1-il)butanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2,6-dihidroxipirimidin-4-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxobutanamida;

3-(2-clorofenil)-2-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida;

N-acetil-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-D-fenilalaninamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(4-metilfenil)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-hidroxi-5-metilfenil)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxo-4-tien-2-ilbutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-naftil)-4-oxobutanamida;

4-(1,3-benzodioxol-5-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}butanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-ditluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)butanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2-furil)-4-oxobutanamida;

4-(1,3-benzotiazol-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}butanamida;

N-acetil-4-cloro-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}fenilalaninamida;

2-(acetilamino)-2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-il)-N-{(1S,2R)-1(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-etil-4H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]bencimidazol-4-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5-pirrolidin-1-il-2H-tetraazol-2-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-{[(metilamino)carbonil]amino}-3-tien-3-ilpropanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[1-metil-3-(metiltio)-1H-indol-2-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-dihidro-2H-$1_1$5-benzodioxepin-7-il)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[(metoxiacetil)amino]-3-fenilpropanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-[2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]propanamida;

2-ciano-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-metilpropanamida;

4-(3,4-diclorofenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-152-hidroxipropil}-4-(3,4-difluorofenil)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-difluorofenil)-2-metil-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-202-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-oxo-4-tien-2-ilbutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(7-metoxi-1-benzofuran-2-il)-4-oxobutanamida;

4-dibenzo[b,d]furan-2-il-N-{(1S,2R)-1-(3,5-

difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)acetamida;

2-(1H,1'H-2,2'-biimidazol-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2(3-oxo-1,2-bencisotiazol-2(3H)-il)acetamida;

4-[2-(acetilamino)-4,5-dimetilfenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(4-hidroxifenil)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-hidroxi-4-oxo-4-tien-3-ilbutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenil-2-(1H-pirrol-1-il)acetamida;

4-(4-cloro-2-hidroxifenil)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5-metil-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)butanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-f(3-etilbencil)aminol-2-hidroxipropil}-2-metil-2-(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-tioxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(1H-pirrol-1-il)fenil]propanamida;

2-(1-benzofuran-2-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}-2-metilpropanamida;

4-(1-benzofuran-2~yi)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-

3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-(3-etilbencil)amino)-2-hidroxipropil}-4-(6-metoxi-1,1'-bifenil-3-il)-4-oxobutanamida;

3-(3-cloroisoxazol-5-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(2-oxo-2H-1,3-benzoxazin-3(4H)-il)propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2-oxo-2,3-dihidro-

1,3-benzoxazol-5-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino)-2-hidroxipropil}-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(5-inetil-1H-pirrol-2-il)-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5-piridin-2-il-2H-tetraazol-2-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-[5-(metilsuifinil)-2,3-dihidro-1H-indol-1-il]-4-oxobutanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenil-2-(4H-1,2,4-

triazol-3-iltio)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(5,6-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-(3-oxo-2,1-bencisotiazol-1(3H)-il)propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-fenil-2-(1H-tetraazol-1-il)propanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[5-(4-metilfenil)-2H-tetraazol-2-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-hidroxi-4-metilfenil)acetamida;

N'-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenil-N,N-

dipropilpentanediamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-fenilacetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-fluoro-4-propoxifenil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-metoxi-4-propoxifenil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-etoxifenil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acetamida;

N-(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-(3-metoxibencil)amino]propil}-3-fenilpropanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-3-fenilpropanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1H-pirrol-2-il]acetamida; y

3-(1-butil-1H-pirazol-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}propanamida.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual se selecciona de

clorhidrato de N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetamida;

clorhidrato 2-(4-butil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-

etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-oxopiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-bencil-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-oxopiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(3-oxopiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(4-etil-3-oxopiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-etil-3-

oxopiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(3-oxo-4-propilpiperazin-1-il)acetamida;

2-(4-butil-3-oxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2(4-isopropil-3-oxopiperazin-lil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-(4-yodobutil-3-oxopiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[(3R)-3,4-dimetil-5-oxopiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[(3S)-3,4-dimetil-5-

oxopiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[(3R)-4-etil-3-metil-5-oxopiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[(3S)-4-etil-3-metil-5-oxopiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2[(3R)-3-metil-5-oxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[(3S)-3-metil-5-oxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;

2-[(3R)-4-butil-3-metil-S-oxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}acetamida;

2-[(3S)-4-butil-3-metil-5-oxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-

yodobencil)amino]propil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[(3R)-3-etil-4-metil-5-oxopiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[(3S)-3-etil-4-metil-5-oxopiperazin-1-il]acetamida;

2-[(3R)-3,4-dietil-5-oxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}acetamida;

2-[(3S)-3,4-dietil-5-oxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[(3R)-3-etil-5-oxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[(3S)-3-etil-5-oxo-4-

propilpiperazin-1-il]acetamida;

2-[(3R)-4-butil-3-etil-5-oxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}acetamida;

2-[(3S)-4-butil-3-etil-5-oxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propel}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[(3R)-3-isopropil-5-oxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}-2-[(3S)-3-isopropil-5-oxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;

2-[(3R)-4-butil-3-isopropil-5-oxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-yodobencil)amino]propil}acetamida;

2-[(3S-4-butil-3-isopropil-5-oxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-2-hidroxi-3-[(3-

yodobencil)amino]propil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-etil-2,5-dioxopiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2,5-dioxo-4-propilpiperazin-1-il)acetamida;

2-(4-butil-2,5-dioxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2,5-dioxo-4-pentilpiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3R)-3,4-dimetil-

2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3S)-3,4-dimetil-2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3R)-4-etil-3-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3S)-4-etil-3-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3R)-3-metil-2,5-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3S)-3-metil-2,5-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;

2-[(3R)-4-butil-3-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-

2-hidroxipropil}acetamida;

2-[(3S)-4-butil-3-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il]-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3R)-3-etil-4-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3S)-3-etil-4-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;

2-[(3R)-3,4-dietil-2,5-dioxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

2-[(3S)-3,4-dietil-2,5-dioxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3R)-3-etil-2,5-

580

dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3S)-3-etil-2,5-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;

2-[(3R)-4-butil-3-etil-2,5-dioxopiperazin-1-il]-N-({(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

2-[(3S)-4-butil-3-etil-2,5-dioxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3R)-3-isopropil-4-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3S)-3-isopropil-4-metil-2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3R)-4-etil-3-

isopropil-2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3S)-4-etil-3-isopropil-2,5-dioxopiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3R)-3-isopropil-2,5-dioxo-4-propilpiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(3S)-3-isopropil-2,5-dioxo-4-propilpiperazin-1-il)acetamida;

2-[(3R)-4-butil-3-isopropil-2,5-dioxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

2-[(3S)-4-butil-3-isopropil-2,5-dioxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-metil-2,3-

dioxopiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2,3-dioxo-4-propilpiperazin-1-il)acetamida;

2-(4-butil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2,3-dioxo-4-pentilpiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5R)-4,5-dimetil-2,3-dioxopiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5S)-4,5-dimetil-

2,3-dioxopiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(SR)-4-etil-5-metil-2,3-dioxopiperazin-1- il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5S)-4-etil-5-metil-2,3-dioxopiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5R)-5-metil-2,3-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5S)-5-metil-2,3-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;

2-[(5R)-4-butil-5-metil-2,3-dioxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

2-[(5S)-4-butil-5-metil-2,3-dioxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-

2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5R)-5-etil-4-metil-2,3-dioxopiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5S)-5-etil-4-metil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetamida;

2-[(5R)-4,5-dietil-2,3-dioxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

2-[(5S)-4,5-dietil-2,3-dioxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbenzil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5R)-5-etil-2,3-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5S)-5-etil-2,3-

dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;

2-[(5R)-4-butil-5-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

2-[(5S)-4-butil-5-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-ditluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5R)-5-isopropil-4-metil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetamida;

N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5S)-5-isopropil-4-metil-2,3-dioxopiperazin-1-il]acetamida;

N-(1S,2R)-1-(3,5-ditluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5R)-4-etil-5-isopropil-2,3-dioxopiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5S)-4-etil-5-

isopropil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5R)-5-isopropil-2,3-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[(5S)-5-isopropil-2,3-dioxo-4-propilpiperazin-1-il]acetamida;

2-[(5R)-4-butil-5-isopropil-2,3-dioxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

2-[(5S)-4-butil-5-isopropil-2,3-dioxopiperazin-1-il]-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-metil-3,5-dioxopiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-etil-3,5-

dioxopiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3,5-dioxo-4-propilpiperazin-1-il)acetamida;

2-(4-butil-3,5-dioxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil}-3-[(3-etilbencil)amino]2-hidroxipropil}-2-(3,5-dioxo-4-pentilpiperazin-1-il)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-isobutil-3,5-dioxopiperazin-1-il)acetamida;

N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-{[(3-etilfenil)metil]amino}-2-hidroxipropil)-2-(1,1-dioxotiolan-2-il)acetamida;

N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-{[(3-etilfenil)metil]amino}-2-hidroxipropil}-4-oxo-4-[4-

bencil(1,4-diazaperhidroepinil)]butanamida;

N-((19,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-{[(3-etilfenil)metil]amino)-2-hidroxipropil}-4-(1-oxo(1,4-tiazaperhidroin-4-il))butanamida;

N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-{[(3-etilfenil)metil]amino}-2-hidroxipropil}-2-(1,1-dioxotiolan-3-il)acetamida;

N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-{[(3-etilfenil)metil]amino}-2-hidroxipropil}-4-morfolin-4-il-4-oxobutanamida;

N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-{[(3-etilfenil)metil]amino}-2-hidroxipropil}-2-(1,3-dioxo(4,5,6,7,3a,7a-hexahidroisoindol-2-il))butanamida;

N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil)-2-hidroxi-3-{[(3-yodofenil)metil]amino)propil)-2-(3-azabiciclo[3.2.2]non-3-il)acetamida;

N-((1S,2R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-{[(3-etilfenil)metil]amino}-2-hidroxipropil)-3-(4,4-dimetil-

589

2,5-dioxo(1,3-diazolidinil))-2-
{[(propilbutil)sulfonil]metil}propanamida;

N-((2S,1R)-1-[(3,5-difluorofenil)metil]-3-([(3-
etilfenil)metil]amino}-2-hidroxipropil}-3-(4,4-dimetil-
2,5-dioxo(1,3-diazolidinil))-2-
{[(propilbutil)sulfonil]metil}propanamida;

2-(4-butil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-
difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil}acetamida clorhidrato;

2-(4-etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-
difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil}acetamida clorhidrato;

2-(4-butil-3-oxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-
difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil}acetamida dihidrocloruro;

(2R)-2-(4-butil-3-oxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-
ditluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-
hidroxipropil}propanamida;

2-(1-butil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

2-(1-butil-2-oxopiperidin-4-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

2-(4-butil-2,5-dioxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-oxo-4-propilciclohexil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-ditluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(3-oxociclohexil)acetamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]hexanamida;

591

(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]hexanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]pentanamida;

(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]pentanamida;

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]-4-(metiltio)butanamida;

(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]-4-(metiltio)butanamida;

2-(4-butil-2-oxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}acetamida;

2-(4-butil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}hexanamida;

(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(2-metoxietil)piperidin-1-il]-4-(metiltio)butanamida;

(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(2-metoxietil)piperidin-1-il]hexanamida;

(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-[4-(2-metoxietil)piperidin-1-il]pentanamida;

(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-4-(metiltio)-2-(4-propoxipiperidin-1-il)butanamida;

(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-propoxipiperidin-1-il)hexanamida;

(2S)-N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(4-propoxipiperidin-1-il)pentanamida;

2-(4-butil-2,3-dioxopiperazin-1-il)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil)amino}-2-hidroxipropil)hexanamida;

(2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil}-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]-4-(metiltio)butanamida;

(2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]hexanamida;

(2S)-N-((1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-{[1-(3-etilfenil)ciclopropil]amino}-2-hidroxipropil)-2-[4-(etoximetil)piperidin-1-il]pentanamida; y

N-{(1S,2R)-1-(3,5-difluorobencil)-3-[(3-etilbencil)amino]-2-hidroxipropil}-2-(2,3-dioxo-4-pentilpiperazin-1-il)acetamida.

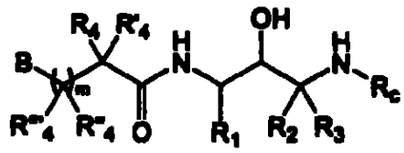
17. Un método para tratar un paciente que tiene, o prevenir a un paciente de tenerla, una enfermedad o condición seleccionado del grupo que consiste de enfermedad de Alzheimer, para ayudar a prevenir o retardar el ataque de la enfermedad de Alzheimer, para tratar pacientes con daño cognitivo leve (MCI), para tratar el síndrome de Down, para tratar humanos que tienen hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo holandés, para tratar angiopatía del tipo amiloide cerebral, para tratar otras demencias degenerativas, cuerpo Lewy difuso del tipo del tipo enfermedad de Alzheimer y quien está en necesidad de tal tratamiento que comprende la administración de una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la reivindicación 1.

18. Un método para tratar de acuerdo con la reivindicación 1 donde la cantidad efectiva terapéuticamente para administración oral está entre aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 1.000 mg/día; para administración parenteral, sublingual, intranasal, intratecal está entre aproximadamente 0,5

mg/día a aproximadamente 100 mg/día; para depo administración e implantes es de aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 50 mg/día; para administración tópica es de aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 200 mg/día; para administración rectal es de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 500 mg.

19. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un paciente que tiene, o en la prevención a un paciente de tenerla, una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de enfermedad de Alzheimer, para ayudar a prevenir o retardar el ataque de la enfermedad, para tratar paciente con daño cognitivo leve (MCI), para tratar síndrome de Down, para tratar humanos que tienen hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo holandés, para tratar angiopatía amiloide cerebral, para tratar otras demencias degenerativas, cuerpo Lewy difuso del tipo del tipo enfermedad de Alzheimer.

20. Un método para fabricar un compuesto de fórmula:



m es 0-5;

B es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados de R_6, R'_6, R''_6, y R'''_6, o

B es cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho grupos independientemente seleccionados de R_{6a}, R_{6b}, R'_{6a}, R'_{6b}, R''_{6a}, R''_{6b}, R'''_{6a} y R'''_{6b};

R_4 y R'_4 independientemente son H, -NRR', -SR, -CN, $-OCF_3$, $-CF_3$, CONRR', $-CO_2R$, $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), -N(R) (SO_2R'), $-SO_2R$, -C(=O)R, $-NO_2$, halógeno, arilo $-(CH_2)_{0-4}$, $-(CH_2)_{0-4}$-heteroarilo, o

Alquilo C_1-C_8, alquenilo C_2-C_7 o alquinilo C_2-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos

o tres grupos seleccionados de -NRR', -SR, -CN, -OCF_3, -CF_3, -CONRR', -CO_2R, -SO_2NRR', -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), -N(R)(SO_2R'), -SO_2R, -C(=O)R, -NO_2, halógeno, arilo -$(CH_2)_{0-4}$, y heteroarilo-$(CH_2)_{0-4}$, o

R_4 y R'_4 juntos son oxo;

R''_4 y R'''_4 independientemente son H, -OR, -NRR', -SR, -CN, -OCF_3, -CF_3, -CONRR', -CO_2R, -SO_2NRR', -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), -N(R)(SO_2R'), -SO_2R, -C(=O)R, -NO_2, halógeno, - arilo $(CH_2)_{0-4}$, heteroarilo-$(CH_2)_{0-4}$, o

alquilo-C_1-C_8, alquenilo-C_2-C_7 o alquinilo-C_2-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados de -OR, -NRR', -SR, -CN, -OCF_3, -CF_3, -CONRR', -CO_2R, -SO_2NRR', -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)-C(=O)(R'), -N(R)(SO_2R'), -SO_2R, -C(=O)R, -NO_2, halógeno, arilo-$(CH_2)_{0-4}$, y heteroarilo-$(CH_2)_{0-4}$, o

R''_4 y R'''_4 juntos son oxo;

R y R' independientemente son -H, alquilo-(C_1-C_{10}), -$(CH_2)_{0-4}$-R_{arilo}, -$(CH_2)_{0-4}$-$R_{heteroarilo}$, -$(CH_2)_{0-4}$-$R_{heterociclilo}$, o

Alquenilo-C_2-C_7 o alquinilo-C_2-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi-C_1-C_3, amino, mono- o dialquilamino, y alquilo-C_1-C_6, o

-$(CH_2)_{0-4}$- cicloalquilo-C_3-C_7 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consta de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi-C_1-C_3, amino, mono- o dialquilamino, y alquilo-C_1-C_6;

R_1 es -$(CH_2)_{1-2}$-S$(O)_{0-2}$(alquilo-C_1-C_6), o

Alquilo-C_1-C_{10} opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionado de halógeno, -OH, =O, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi-C_1-C_3, amino, mono- o dialquilamino, -N(R)C(O)R'-, -OC(=O)-amino y -OC(=O)-mono- o dialquilamino, o

Alquenilo-C_2-C_6 o alquinilo-C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi-C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino, o

Arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilo-C_1-C_6-arilo, alquilo-C_1-C_6 -heteroarilo, o alquilo-C_1-C_6 -heterociclilo, donde las porciones de anillo de cada uno están opcionalmente sustituidas con 1, 2, 3, o 4 grupos independientemente seleccionados de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-NR_{105}R'_{105}$, $-CO_2R$, -N(R)COR', o $-N(R)SO_2R'$, -C(=O)-alquilo-(C_1-C_4), $-SO_2$-amino, $-SO_2$- mono o dialquilamino, -C(=O)-amino, -C(=O)-mono o dialquilamino, $-SO_2$-alquilo-(C_1-C_4), o

Alcoxi-C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, o

C_3-C_7 cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi-C_1-C_3, amino, alquilo-C_1-C_6 y mono- o dialquilamino, o

Alquilo-C_1-C_{10} opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de halógeno, -OR, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi-C_1-C_3, amino, mono- o dialquilamino y alquilo-C_1-C_3, o

600

Alquenilo-C_2-C_{10} o alquinilo C_2-C_{10} cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionado de halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi-C_1-C_3, amino, alquilo-C_1-C_6 y mono- o dialquilamino; y el grupo heterociclilo es además opcionalmente sustituido con oxo;

R_6, R'_6, R''_6, R'''_6, R_{6a}, R_{6b}, R'_{6a}, R'_{6b}, R''_{6a}, R''_{6b}, R'''_{6a} y R'''_{6b} independientemente son -OR, $-NO_2$, halógeno, $-CO_2R$, -C≡N, -NRR', -SR, $-SO_2R$, -C(=O)R, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N(R)(COR'), -N(R)(SO_2R'), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-$NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}$-O-$(CH_2)_{0-4}$-CONRR', $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(alquilo-C_1-0_{12}) $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(alquenilo C_2-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}$-CO-(alquinilo C_2-C_{12}) $-(CH_2)_{0-4}$-CO- (cicloalquilo C_3-C_7), $-(CH_2)_{0-4}$-R_{arilo}, $-(CH_2)_{0-4}$-$R_{heteroarilo}$, $-(CH_2)_{0-4}$-$R_{heterociclilo}$, $-(CH_2)_{0-4}$-R_{arilo}, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-$R_{heteroarilo}$, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-$R_{heterociclilo}$, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-R_{10}, $-(CH_2)_{04}$-CO-O-R_{11}, $-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-$NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}$-SO-(alquilo-C_1-C_8), $-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(alquilo-C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(cicloalquilo-C_3-C_7), $-(CH_2)_{0-4}$-N(H o R_{11})-CO-O-R_{11}, $-(CH_2)_{0-4}$-N(H o R_{11})-CO-N(R_{11})$_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-N(H o R_{11})-CS-N(R_{11})$_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-N(-H o R_{11})-CO-R_7, $-(CH_2)_{0-4}$-$NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}$-R_{10}, $-(CH_2)_{0-4}$-O-CO-(alquilo-C_1-C_6), $-(CH_2)_{0-4}$-O-P(O)-(O-R_{arilo})$_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-O-CO-N(R_{11})$_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-O-CS-N(R_{11})$_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{11}), $-(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{11})-

COOH, $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{11})$, cicloalquilo-C_3-C_7, $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ o $R_{11})-SO_2-R_7$, o $-(CH_2)_{0-4}-$ cicloalquilo-C_3-C_7, o

alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo-C_1-C_6, -F, - Cl, -Br, -I, -OR, $-NO_2$, -F, -Cl, -Br, -I, $-CO_2R$, -C≡N, -NRR', -SR, $-SO_2R$, -C(=O)R, $-OCF_3$, $-CF_3$, -CONRR', $-SO_2NRR'$, -O-P(=O)(OR)(OR'), -N (R)(COR'), -N(R)(SO_2R') $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquilo-C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-$CO-(alquenilo-C_2-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquinilo-C_2-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(cicloalquilo-C_3-C_7), $-(CH_2)_{0-4}-R_{arilo}$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{heteroarilo}$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{heterociclilo}$ $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{arilo}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{heteroarilo}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{heterociclilo}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{10}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{11}$, $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}-so-$(alquilo-C_1-C_8), $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$(alquilo-C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-$(cicloalquilo-C_3-C_7), $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ o $R_{11})-CO-O-R_{11}$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ o $R_{11})-CO-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ o $R_{11})-CS-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ o $R_{11})-CO-R_7$, $-(CH_2)_{0-4}-NR_7R'_7$, $-(CH_2)_{0-4}-R_{10}$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-$(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(O-R_{arilo})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N$ $(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{11})_2$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{11})$, $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{11})-COOH$, $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{11})$, cicloalquilo-C_3-C_7, $-(CH_2)_{0-4}-N(-H$ o $R_{11})-SO_2-R_7$, o $-(CH_2)_{0-4}-$cicloalquilo-C_3-C_7, o

Alquenilo C_2-C_7 o alquinilo-C_2-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno o -OH, o

Alquenilo C_2-C_7 o alquinilo-C_2-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno; alquilo-C_1-C_3, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi-C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino, o

-$(CH_2)_{0-4}$-O-(alquilo-C_1-C_6), donde la porción alquilo está opcionalmente sustituida con uno, dos, tres, cuatro, o cinco de halógeno, o

Cualquiera dos de R_{6a}, R_{6b}, R'_{6a}, R'_{6b}, R''_{6a}, R''_{6b}, R'''_{6a} y R'''_{6b} juntos son oxo;

R_7 y R'_7 son iguales o diferentes y representan -H, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_2)-(cicloalquilo-C_3-C_7), -(alquilo-C_1-C_6)-O-(alquilo-C_1-C_3), alquenilo-C_2-C_6, alquinilo-C_2-C_6, alquilo-C_1-C_6 cadena con un doble enlace y un triple enlace, o

Alquilo-C_1-C_6 opcionalmente sustituido con -OH o -NH_2; o;

603

Alquilo-C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de halógeno; o

Heterociclilo opcionalmente sustituido con halógeno, amino, mono- o dialquilamino, -OH, -C≡N, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$-alquilo-C_1-C_6, $-SO_2-N$(alquilo-C_1-C_6)$_2$, $-SO_2-$(alquilo-C_1-C_4), $-CO-NH_2$, -CO-NH- alquilo-C_1-C_6, oxo y -CO-N(alquilo-C_1-C_6)$_2$; o

Alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo-C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi-C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

C_2-C_6 alquenilo o alquinilo C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo-C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi-C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

C_1-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de halógeno;

Arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con halógeno, amino, mono- o dialquilamino, -OH, -C≡N, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-$ alquilo-C_1-C_6, $-SO_2-N(\text{alquilo-}C_1-C_6)_2$, $-SO_2-(\text{alquilo-}C_1-C_4)$, $-CO-NH_2$, $-CO-NH-\text{alquilo-}C_1-C_6$, y $-CO-N(\text{alquilo-}C_1-C_6)_2$; o

C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido con uno; dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo-C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, C≡N, $-CF_3$, alcoxi-C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

Alquenilo-C_2-C_6 o alquinilo-C_2-C_6 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo-C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi-C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

Alcoxi-C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de halógeno;

R_{10} es heterociclilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos independientemente seleccionados de alquilo-C_1-C_6;

605

R_{11} es alquilo-C_1-C_6, alquenilo-C_2-C_6, alquinilo C_2-C_2, cicloalquilo-C_3-C_7, $-(CH_2)_{0-2}$-Rarilo, o $-(CH_2)_{0-2}$-$R_{heteroarilo}$;

R_{arilo} es arilo opcionalmente sustituido con halógeno, amino, mono-o dialquilamino, -OH, -C≡N, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-$alquilo-C_1-C_6, $-SO_2-N$(alquilo C_1-C_6)$_2$, $-SO_2-$(alquilo-C_1-C_4), $-CO-NH_2$, -CO-NH-alquilo-C_1-C_6, o $-CO-N$(alquilo-C_1-C_6)$_2$; o

alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

Alquenilo-C_2-C_6 o alquinilo-C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo-C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi-C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

alcoxi C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de halógeno;

$R_{heteroarilo}$ es heteroarilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con halógeno, amino, mono- o

dialquilamino, -OH, -C≡N, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$-alquilo-C_1-C_6, $-SO_2-N$(alquilo-$C_1-C_6)_2$, $-SO_2-$(alquilo-C_1-C_4), $-CO-NH_2$, -CO-NH-alquilo-C_1-C_6, o $-CO-N(C_1-C_6$ alquilo$)_2$; o

Alquilo-C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo-C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, $-CF_3$, alcoxi-C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

Alquenilo-C_2-C_6 o alquinilo-C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo-C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH,-C≡N, $-CF_3$, alcoxi-C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; or

Alcoxi-C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de halógeno;

$R_{heterociclilo}$ es heterociclilo opcionalmente sustituido con halógeno, amino, mono- o dialquilamino, -OH, -C≡N, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH$-alquilo-C_1-C_6, $-SO_2-N$(alquilo-$C_1-C_6)_2$, $-SO_2-$(alquilo-C_1-C_4), $-CO-NH_2$, -CO-NH- alquilo-C_1-C_6, =0 o -CO-N(alquilo-$C_1-C_6)_2$; o

607

Alquilo-C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo-C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi-C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

Alquenilo-C_2-C_6 o alquinilo-C_2-C_6, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionado de alquilo-C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi-C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

Alcoxi-C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de halógeno;

R_2 es

-H; o $(CH_2)_{0-4}$-R_{arilo} y -$(CH_2)_{0-4}$-$R_{heteroarilo}$; o

alquilo-C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo-C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi-C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

alquenilo-C_2-C_6, alquinilo-C_2-C_6 o -$(CH_2)_{0-4}$- cicloalquilo-

C_3-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo-C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi-C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino;

R_3 es -H, alquenilo-C_2-C_6, alquinilo-C_2-C_6, -$(CH_2)_{0-4}$-R_{arilo}, o -$(CH_2)_{0-4}$-$R_{heteroarilo}$; o

Alquilo-C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo-C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi-C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

-$(CH_2)_{0-4}$- cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo-C_1-C_3, halógeno, -OH, -SH, -C≡N, -CF_3, alcoxi-C_1-C_3, amino, y mono- o dialquilamino; o

R_2 y R_3 son tomados juntos con el átomo de carbono al cual ellos están adheridos para formar un carbociclo de tres, cuatro, cinco, seis, o siete átomos de carbón, donde un átomo es opcionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de -O-, -S-, SO_2-, y -NR_8-;

609

R_c es hidrógeno, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-arilo, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroarilo, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterociclilo, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-arilo-heteroarilo, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-arilo-heterociclilo, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-arilo-arilo, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroarilo-arilo, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroarilo-heterociclilo, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heteroarilo-heteroarilo, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterociclilo-heteroarilo, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterociclilo-heterociclilo, $-(CR_{245}R_{250})_{0-4}$-heterociclilo-arilo, $-[C(R_{255})(R_{260})]_{13}$-CO-N-$(R_{255})_2$, $-CH(arilo)_2$, $-CH(heteroarilo)_2$, $-CH(heterociclilo)_2$, $-CH(arilo)(heteroarilo)$, $-(CH_2)_{0-1}$-$CH((CH_2)_{0-6}-OH)-(CH_2)_{0-1}$-arilo, $-(CH_2)_{0-1}-CH((CH_2)_{0-6}-OH-(CH_2)_{0-1}$-heteroarilo, -CH(-arilo o -heteroarilo)-CO-O(alquilo-C_1-C_4), $-CH(-CH_2-OH)-CH(OH)$-fenil-NO_2, (alquilo-C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6)-OH; $-CH_2-NH-CH_2-CH(-O-CH_2-CH_3)_2$, $-(CH_2)_{0-6}-C(=NR_{235})(NR_{235}R_{240})$ o

C_1-C_{10} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de el grupo que consiste de R_{205}, $-OC=ONR_{235}R_{240}$, $-S(=O)_{0-2}$(alquilo-C_1-C_6) -SH, $-NR_{235}C=ONR_{235}R_{240}$, $-C=ONR_{235}R_{240}$, y $-S(=O)_2NR_{235}R_{240}$, o

$-(CH_2)_{0-3}$-(C_3-C_8) cicloalquilo en donde el cicloalquilo es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos independientemente seleccionados de el grupo que consiste

610

de R_{205}, $-CO_2H$, y $-CO_2-$(alquilo C_1-C_4), o

Anillos ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo fusionados a arilo, heteroarilo, o heterociclilo en donde uno, dos o tres carbonos del ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo opcionalmente se remplaza con un heteroátomo independientemente seleccionado de NH, NR_{215}, O, o $S(=O)_{0-2}$, y en donde el grupo ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son independientemente R_{205}, =O, $-CO-NR_{235}R_{2407}$ o SO_2-(alquilo-C_1-C_4), o

Alquenilo-C_2-C_{10} o alquinilo-C_2-C_{10}, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R_{205}, en donde cada arilo y heteroarilo es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R_{200}, y en donde cada heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 R_{210};

R_{200} en cada ocurrencia está independientemente seleccionado de -OH, $-NO_2$, halógeno, $-CO_2H$, C≡N, $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquilo C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquenilo-C_2-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(alquinilo-C_2-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$(cicloalquilo-C_3-C_7), $-(CH_2)_{0-4}-CO-$arilo, $-(CH_2)_{0-4}-CO-$

heteroarilo, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-heterociclilo, $-(CH_2)_{0-4}$-CO-O-R_{215}, $-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-$NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}$-SO-(alquilo-C_1-C_8), $-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(alquilo-C_1-C_{12}), $-(CH_2)_{0-4}$-SO_2-(cicloalquilo-C_3-C_7) $-(CH_2)_{0-4}$-N(H o R_{215})-CO-O-R_{215}, $-(CH_2)_{0-4}$-N(H o R_{215})-CO-$N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-N-CS-$N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-N(-H o R_{215})-CO-R_{220}, $-(CH_2)_{0-4}$-$NR_{220}R_{225}$, $-(CH_2)_{0-4}$-O-CO-(alquilo-C_1-C_6), $-(CH_2)_{0-4}$-O-P(0)-$(OR_{240})_2$- $-(CH_2)_{0-4}$-O-CO-$N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-O-CS-$N(R_{215})_2$, $-(CH_2)_{0-4}$-O(R_{215}), $-(CH_2)_{0-4}$-O-(R_{215})-COOH, $-(CH_2)_{0-4}$-S-(R_{215}), $-(CH_2)_{0-4}$-O-(alquilo- C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 5 -F), cicloalquilo-C_3-C_7, $-(CH_2)_{0-4}$-N(H o R_{215})-SO_2-R_{220}, $-(CH_2)_{0-4}$- cicloalquilo-C_3-C_7, o

C_1-C_{10} alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R_{205}, o

Alquenilo-C_2-C_{10} o alquinilo-C_2-C_{10}, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R_{205}, en donde

Los grupos arilo y heteroarilo en cada ocurrencia están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente R_{205}, R_{210}, o

C_1-C_6 alquilo sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son

independientemente R_{205} o R_{210}, y en donde

El grupo heterociclilo en cada ocurrencia es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente R_{210};

R_{205} en cada ocurrencia es independientemente seleccionado de alquilo-C_1-C_6, halógeno, -OH, -O-fenilo, -SH, -C≡N, -CF_3, C_1-C_6 alcoxi, NH_2, NH(alquilo-C_1-C_6) o N-(alquilo-C_1-C_6) (alquilo-C_1-C_6);

R_{210} en cada ocurrencia está independientemente seleccionado de halógeno, alcoxi-C_1-C_6, haloalcoxi-C_1-C_6, -$NR_{220}R_{225}$, OH, C≡N, -CO-(alquilo-C_1-C_4), -SO_2-$NR_{235}R_{240}$, -CO-$NR_{235}R_{240}$, SO_2-(alquilo-C_1-C_4), =O, o

Alquilo-C_1-C_6, alquenilo-C_2-C_6, alquinilo-C_2-C_6 o cicloalquilo-C_3-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R_{205};

R_{215} en cada ocurrencia está independientemente seleccionado de alquilo-C_1-C_6, -$(CH_2)_{0-2}$-(arilo), alquenilo-C_2-C_6, alquinilo-C_2-C_6, cicloalquilo-C_3-C_7, y -$(CH_2)_{0-2}$-(heteroarilo), -$(CH_2)_{0-2}$-(heterociclilo), en donde

El arilo grupo en cada ocurrencia es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente R_{205} o R_{210}, y en donde

Los grupos heterociclilo y heteroarilo en cada ocurrencia está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 R_{210};

R_{220} y R_{225} en cada ocurrencia están independientemente seleccionados de -H, cicloalquilo-C_3-C_7, -(alquilo-C_1-C_2)-(cicloalquilo C_3-C_7), -(alquilo-C_1-C_6)-O-(alquilo-C_1-C_3), alquenilo-C_2-C_6, alquinilo-C_2-C_6, alquilo-C_1-C_6 cadena con un doble enlace y un triple enlace, -arilo, -heteroarilo, y -heterociclilo, o

Alquilo-C_1-C_{10} opcionalmente sustituido con -OH, $-NH_2$ o halógeno, en donde

Los grupos arilo, heterociclilo y heteroarilo en cada ocurrencia están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos R_{270}

R_{235} y R_{240} en cada ocurrencia son independientemente H, o alquilo-C_1-C_6;

R_{245} y R_{250} en cada ocurrencia están independientemente seleccionados de -H, alquilo-C_1-C_4, alquilarilo-C_1-C_4, alquilheteroarilo-C_1-C_4, hidroxialquilo-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, haloalcoxi-C_1-C_4, -$(CH_2)_{0-4}$-cicloalquilo-C_3-C_7, alquenilo-C_2-C_6, alquinilo-C_2-C_6, y fenilo; o

R_{245} y R_{250} son tomados juntos con el carbono al cual ellos están adheridos para formar un carbociclo de 3, 4, 5, 6, o 7 átomos de carbono, donde un átomo de carbono está opcionalmente remplazado por un heteroátomo de -O-, -S-, -SO_2- y NR_{220}-;

R_{255} y R_{260} en cada ocurrencia están independientemente seleccionados de -H, -$(CH_2)_{1-2}$-S(O)$_{0-2}$-(alquilo-C_1-C_6), -(alquilo-C_1-C_4)-arilo, -(alquilo-C_1-C_4)-heteroarilo, -(alquilo-C_1-C_4)-heterociclilo, -arilo, -heteroarilo, -heterociclilo, -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{1-4}$-arilo, -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-$(CH_2)_{0-4}$-heteroarilo, -$(CH_2)_{1-4}$-R_{265}-(CH2)$_{0-4}$ heterociclilo, o

Alquilo-C_1-C_6, alquenilo-C_2-C_6, alquinilo-C_2-C_6 o -$(CH_2)_{04}$-cicloalquilo-C_3-C_7, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R_{205}, en donde

cada arilo o fenilo es opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente R_{205}, R_{210}, o

alquilo-C_1-C_6 sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente R_{205} o R_{210}, y en donde

cada heterociclilo es opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, o 4 R_{210};

R_{265} en cada ocurrencia es independientemente -O-, -S- o -N(alquilo-C_1-C_6)-;

R_{270} en cada ocurrencia es independientemente R_{205}, halógeno alcoxi-C_1-C_6, haloalcoxi-C_1-C_6, $NR_{235}R_{240}$, -OH, -C≡N, -CO-(alquilo C_1-C_4), $-SO_2-NR_{235}R_{240}$, $-CO-NR_{235}R_{240}$, $-SO_2-$ (alquilo-C_1-C_4), =O, o

Alquilo-C_1-C_6, alquenilo-C_2-C_6, alquinilo-C_2-C_6 o $-(CH_2)_{0-4}-$ C_3-C_7 cicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos R_{205}.

600
6

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04010956 00000000
Fecha (AMD): 2004-02-10 17:44:44 Folios: 600
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 PAGE MACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800172007-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 8,087
FECHA : FEBRERO 2 DE 2004

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PCO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	10497415	02/02/2004	66,752,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	REMISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	SC005-01-01 SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
			TOTAL : $	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Cdo 13562-841-003-1

601
617

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
- Descripción de la invención.	( )	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	( )
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solcitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable:

Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04010956 00000000 Folios: 600
Fecha (AMD): 2004-02-10 17:44:44
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

GSR
618

Français

1 of 1

Images Description and Claims (945 Kb)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(11) WO 03/006423 (13) A1

(21) PCT/US02/22255

(22) 11 July 2002 (11.07.2002)

(25) English (26) English

(30) 60/304,525	11 July 2001 (11.07.2001)	US
(30) 60/308,756	30 July 2001 (30.07.2001)	US
(30) 60/341,341	17 December 2001 (17.12.2001)	US
(30) 60/341,416	17 December 2001 (17.12.2001)	US
(30) 60/344,872	21 December 2001 (21.12.2001)	US
(30) 60/380,574	21 December 2001 (21.12.2001)	US

(43) 23 January 2003 (23.01.2003)

(51)7 C07C 233/38, A61K 31/164, A61P 25/28

(54) N-(3-AMINO-2-HYDROXY-PROPYL) SUBSTITUTED ALKYLAMIDE COMPOUNDS

(71) ELAN PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 800 Gateway Boulevard, South San Francisco, Ca 94080 (US). PHARMACIA & UPJOHN COMPANY [US/US]; 301 Henriette, Kalamazoo, MI 49007 (US).

(72) GAILUNAS, Andrea [US/US]; 1080 Eddy Street, #501, San Francisco, CA 94109 (US).
(75) HOM, Roy [US/US]; 82 Ina Court, San Francisco, CA 94112 (US). JOHN, Varghese [US/US]; 1722 18th Avenue, San Francisco, CA 94122 (US). MAILLARD, Michel [US/US]; 219 Shorebird Circle, Redwood Shores, CA 94065 (US). CHRUSCIEL, Robert, Alan [US/US]; 519 Cherryview Drive, Portage, MI 49024 (US). FISHER, Jed [US/US]; 3517 Old Colony Road, Kalamazoo, MI 49008 (US). JACOBS, Jen [US/US]; 103 Merriweather Lane, Kalamazoo, MI 49006 (US). FRESKOS, John, N. [US/US]; 7572 York Drive,, Clayton, MO 63105 (US). BROWN, David, L. [US/US]; 15504 Twingate, Chesterfield, MO 63017 (US). FOBIAN, Yvette, M. [US/US]; 580 Eagles Nest Ct., Wildwood, MI 63011 (US).

(74) DOCTER, Stephen, H.; McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff, 300 South Wacker Drive, Suite 3200, Chicago, IL 60606 (US).

1) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

For information on time limits for entry into the national phase please click here

Published

- *with international search report*
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(57) Disclosed are compounds of the formula (I): useful in treating Alzheimer's disease and other similar diseases. These compounds include inhibitors of the betasecretase enzyme that are useful in the treatment of Alzeheimer's disease and other diseases characterized by deposition of A beta peptide in a mammal. The compounds of the invention are useful in pharmaceutical compositions and methods of treatment to reduce A beta peptide formation.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

603
619

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor: **Oficio N°** 02474
EMILIO FERRERO
Apoderado
ELAN PHARMACEUTICAL, INC Y PHARMACIA &UPJOHN COMPANY

ASUNTO:	Radicación N°	04-10956
	Solicitud Internacional	PCT/US02/22255
	Fecha Inicio fase nacional	11/02/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento el el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ☐ Los inventores referidos en la solicitud nacional son diferentes a los referidos en la solicitud internacional. Anexar documentos para aclarar.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 05 MAR. 2004

202080