

Qf



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

P.C.T

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.**

05-31337

54. **TÍTULO**

COMPUESTOS DE TIAZOL PARA EL
TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

A61K31/425; A61P25/28

71. **SOLICITANTE**

PFIZER PRODUCTS INC.

DOMICILIO

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT.
06340 E.U.A.

74. **APODERADO**

CARLOS R. OCARTE

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

ABRIL 8 DE 2005.

SS

Qf.

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

05/36
1
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05031337 00000000 Folios: 235
Fecha (AND): 2005-04-06 09:42:44
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 09-05-2005

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC.

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____ **Fax:** _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Wold Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: (1) Yuhpyng Liang Chen; (2) Michael Leon Corman.

Dirección: (1 y 2) Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos
de América.

Nacionalidad o Domicilio: (1 y 2) ESTADOUNIDENSE.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/IB2003/004330

Fecha Septiembre 29, 2003

Publicación Internacional No.

WO 2004/033439

Fecha Abril 22, 2004

6

**Título (54) COMPUESTOS DE TIAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE TRANSTORNOS
NEURODEGENERATIVOS.**

Clasificación Internacional (51) C07D 277/46, A61K31/425, A61P25/28.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Octubre 9, 2002

Junio 17, 2003

(31) Número de Solicitud

60/417,400

10/463,209

9

Comprobante de pago No. 24,266

Fecha

8-04-05

0

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☒

Traducción del examen preliminar internacional 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 12 x 12.

☐

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.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

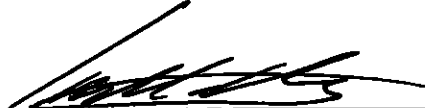
1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

33

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 02031337 00000000 Folios: 235
Fecha (AMD): 2005-04-06 09:42:44
Tramite : 011 PCI-PAT/MI 3/3 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2620 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2



RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 24,266
FECHA : ABRIL 8 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JOSE SANTOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27054700	07/04/2005	886,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER PRODUCTS INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.
Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman
Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

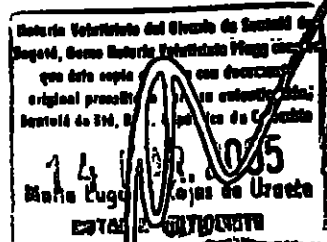
5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1981, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia para archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.

Marlén Neira C.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Pfizer Products Inc.

domiciliado en

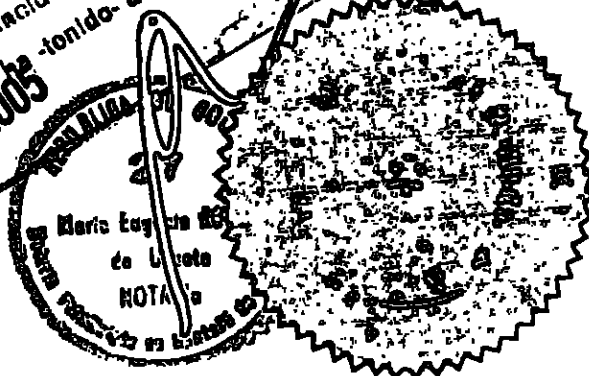
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: _____

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad, País: New York, US

RECIBIDA NOTARIAL
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA
HACE CONSTAR
Que esta fotocopia coincide con una copia
auténtica que se ha tomado a la vista,
14 MAR. 2003



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER -- TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in
NEW YORK, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Vice President
of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc.,
having its principal place of business located in
Groton, Connecticut, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

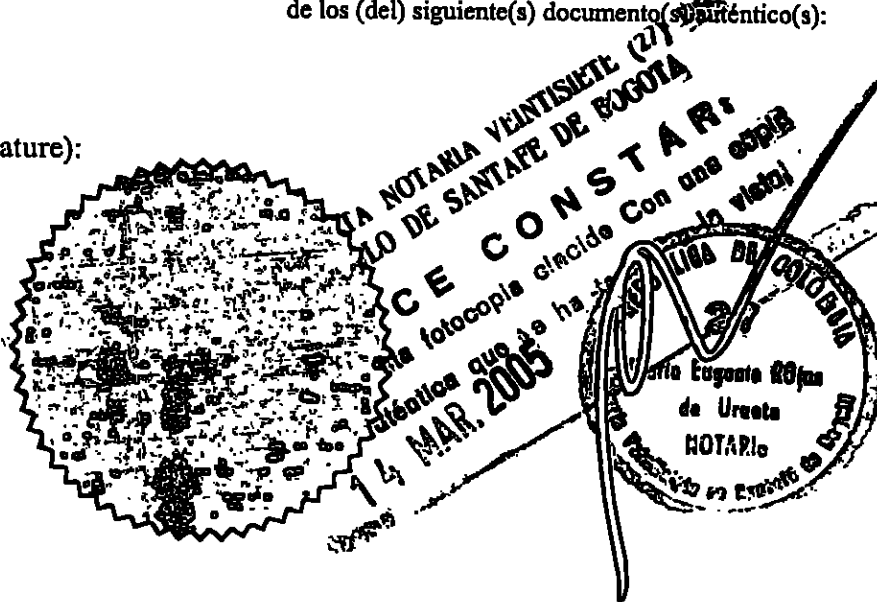
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 14 Day Of July
2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HUNNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le 17 July 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No G210435

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: R. Bawden



R

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

SUSCRITA NOTARIA VEINTISIETE (27)
CIRCULO DE SANTIPE DE BOGOTA
HACE CONSTAR

Que esta fotocopia elacido Con una copia
auténtica que se ha - a la vista
14 MAR 2005



2

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por PFIZER PRODUCTS INC., sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América. cuya dirección postal completa es Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada PFIZER PRODUCTS INC, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en "COMPUESTOS DE TRIAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEURO DEGENERATIVOS", en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada PFIZER PRODUCTS INC, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) Yuhpyng Liang CHEN 07 de febrero de 2005, Groton, CT, USA
Lugar, fecha y firma - Yuhpyng Liang CHEN

(Fdo) Michael Leon CORMAN 10 de febrero de 2005, Groton, CT, USA
Lugar, fecha y firma - Michael Leon CORMAN

Por el presente certifico que este es el documento original.

(Fdo) SAMI SWADEK, 24 de febrero de 2005

Suscrito y jurado ante mí, el 24 de febrero de 2005, Notario Publico de Washington D.C.

(Fdo.) ALBERT L. THEMES, Notario Público , cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009, según consta en su correspondiente sello notarial.

4

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Distrito de Columbia
Estados Unidos de América
2. El presente documento público
Fue firmado por: Albert L. Themes
3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia
4. Lleva el sello del mencionado Albert L. Themes, Notario Público en
calidad de Notario Público del Distrito de Columbia.
SE CERTIFICÓ
5. En Washington D.C.
6. El 24 de febrero de 2005
7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.
8. Bajo el Número 137869
9. Aparece el sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por Sherryl H. Newman.



9

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America

2. This public document has been signed by ALBERT L. THEMES

3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA

4. bears the seal/stamp of ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

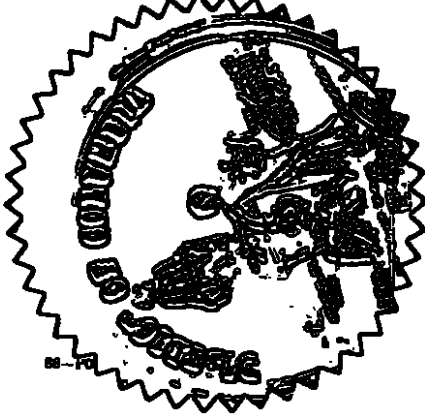
5. at Washington, D.C.

6. the 24th day of FEBRUARY 2005

7. by Secretary of the District of Columbia

8. No. 137869

9. Seal/Stamp



10. Signature

Sherry H. Newman
Sherry H. Newman

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **PFIZER PRODUCTS INC.** a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said **PFIZER PRODUCTS INC.**, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **THIAZOLE COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISORDERS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **PFIZER PRODUCTS INC.** in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Yuhpyng Liang Chen 7 Feb. 2005 Groton, CT, USA
Place, date and signature - Yuhpyng Liang CHEN

Michael Leon Corman 10 Feb 2005 Groton, CT, USA
Place, date and signature - Michael Leon CORMAN

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

SAMI SWADEK 2.24.05

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
24 day of Feb 2005, a Notary Public
in and for the State of Wisconsin
Albert L. Themes
Notary Public
My commission expires 6/14, 2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

PATENT COOPERATION TREATY

WO 2004/033439
PCT/IB2003/004330

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

LUMB, J., Trevor
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 22 April 2004 (22.04.2004)		
Applicant's or agent's file reference PC25335A		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/IB2003/004330	International filing date (day/month/year) 29 September 2003 (29.09.2003)	Priority date (day/month/year) 09 October 2002 (09.10.2002)
 Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DZ, EP, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 22 April 2004 (22.04.2004) under No. WO 2004/033439

 TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of **19 months** from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Gabriele Bähr
Facsimile No.+41 22 740 14 35	Telephone No.+41 22 338 83 38

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 April 2004 (22.04.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/033439 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 277/46,
277/56, 277/54, 277/82, 277/60, 417/04, 417/06, 417/12,
A61K 31/425, 31/4439, 31/454, A61P 25/28

Michael, Leon [US/US]; Pfizer Global Research and De-
velopment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(21) International Application Number:
PCT/IB2003/004330

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.: Pfizer Inc., 201 Tabor
Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(22) International Filing Date:
29 September 2003 (29.09.2003)

(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, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SI, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/417,400 9 October 2002 (09.10.2002) US
10/463,209 17 June 2003 (17.06.2003) US

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except US*): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

Published:

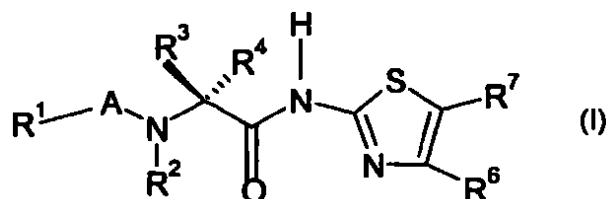
— with international search report

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): CHEN, Yuhpyng,
Liang [US/US]; Pfizer Global Research and Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). CORMAN,

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: THIAZOLE COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISORDERS



(57) Abstract: The invention provides compounds of Formula (I); wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, and A are as defined. Compounds of Formula (I) have activity inhibiting production of AB-peptide. The invention also provides pharmaceutical compositions and methods for treating diseases, for example Alzheimer's disease, in mammals comprising compounds of Formula (I).

13 3

-1-

THIAZOLE COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISORDERS

Field of the Invention

The present invention relates to treatment of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders in mammals, including in humans. This invention also relates to inhibiting in mammals, including in humans, the production of A β -peptides which can contribute to formation of neurological deposits of amyloid protein. More particularly, this invention relates to thiazole compounds useful for treatment of neurological disorders, such as Alzheimer's disease and Down's Syndrome, related to A β -peptide production.

Background of the Invention

Dementia results from a wide variety of distinctive pathological processes. The most common pathological processes causing dementia are Alzheimer's disease (AD), cerebral amyloid angiopathy (CAA) and prion-mediated diseases (see, e.g., Haan et al. Clin. Neurol. Neurosurg. 1990, 92(4):305-310; Glenner et al. J Neurol. Sci. 1989, 94:1-28). AD affects nearly half of all people past the age of 85, the most rapidly growing portion of the United States population. As such, the number of AD patients in the United States is expected to increase from about 4 million to about 14 million by the middle of the next century.

Treatment of AD typically is the support provided by a family member in attendance. Stimulated memory exercises on a regular basis have been shown to slow, but not stop, memory loss. A few drugs, for example AriceptTM, provide treatment of AD.

A hallmark of AD is the accumulation in the brain of extracellular insoluble deposits called amyloid plaques and abnormal lesions within neuronal cells called neurofibrillary tangles. Increased plaque formation is associated with an increased risk of AD. Indeed, the presence of amyloid plaques, together with neurofibrillary tangles, are the basis for definitive pathological diagnosis of AD.

The major components of amyloid plaques are the amyloid A β -peptides, also called A β -peptides, which consist of three proteins having 40, 42 or 43 amino acids, designated as the A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂, and A β ₁₋₄₃ peptides, respectively. The A β -peptides are thought to cause nerve cell destruction, in part, because they are toxic to neurons in vitro and in vivo.

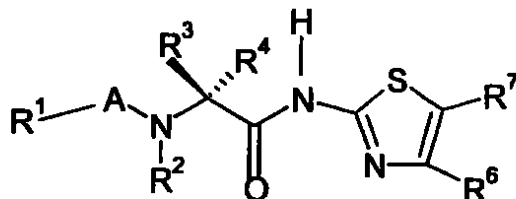
The A β peptides are derived from larger amyloid precursor proteins (APP proteins), which consist of four proteins containing 695, 714, 751 or 771 amino acids, designated as the APP₆₉₅, APP₇₁₄, APP₇₅₁ and APP₇₇₁, respectively. Proteases are believed to produce the A β peptides by cleaving specific amino acid sequences within the various APP proteins. The proteases are named "secretases" because the A β -peptides they produce are secreted by cells into the extracellular environment. These secretases are each named according to the cleavage(s) they make to produce the A β -peptides. The secretase that forms the amino terminal end of the A β -peptides is called the beta-secretase. The secretase that forms the

carboxyl terminal end of the A β -peptides is called the gamma-secretase (Haass, C. and Selkoe, D. J. 1993 Cell 75:1039-1042).

This invention relates to novel compounds that inhibit A β -peptide production, to pharmaceutical compositions comprising such compounds, and to methods of using such compounds to treat neurodegenerative disorders.

Summary of the Invention

The present invention provides compounds of Formula:



wherein:

10 A is selected from $-C(=O)C(=O)-$, $-C(=O)NR^9-$, $-C(=O)Z-$, $-C(=S)Z-$, $-C(=NR^5)Z-$, and $-S(O)_2-$;

wherein Z is $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OC(=O)R^{11})-$, $-CH(NR^9R^{10})-$, $-CH(CH_2(OH))-$, $-CH(CH(C_1-C_4 \text{ alkyl})(OH))-$, or $-CH(C(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})(OH))-$, for example $-CH(C(CH_3)(CH_3)(OH))-$ or $-CH(C(CH_3)(CH_2CH_3)(OH))-$;

15 R^1 is selected from C_1-C_{20} alkyl and $-C_1-C_{20}$ alkoxy, C_3-C_8 cycloalkyl, (C_4-C_8) cycloalkenyl, (C_5-C_{11}) bi- or tricycloalkyl, (C_7-C_{11}) bi- or tricycloalkenyl, (3-8 membered) heterocycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, or (5-14 membered) heteroaryl, wherein said alkyl and alkoxy each optionally contains from one to five double or triple bonds, and wherein each hydrogen atom of said alkyl and alkoxy is optionally replaced with a fluorine;

20 wherein when R^1 is alkyl or alkoxy, R^1 is optionally substituted with from one to three substituents R^{1a} , and wherein when R^1 is cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl, then R^1 is optionally substituted with from one to three substituents R^{1b} ;

25 R^{1a} is in each instance independently selected from $-OH$, $-C_1-C_8$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-C_1-C_8$ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_nNR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-C_3-C_8$ cycloalkyl, $-C_4-C_8$ cycloalkenyl, $-(C_5-C_{11})$ bi- or tricycloalkyl, $-(C_7-C_{11})$ bi- or tricycloalkenyl, (3-8 membered) heterocycloalkyl, $-(C_6-C_{14})$ aryl, (5-14 membered) heteroaryl, $-(C_6-C_{14})$ aryloxy, and (5-14 membered) heteroaryloxy, wherein said alkyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy, and heteroaryloxy are each independently optionally substituted with from one to three substituents R^{1b} ;

30

1419

-3-

R^{1b} is in each instance independently selected from -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -OH, -C₁-C₈ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -C₁-C₈ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -C₁-C₈ hydroxyalkyl, -(C₆-C₁₄) aryloxy, -(5-14 membered) heteroaryloxy, -(C₆-C₁₄) aryl, -(5-15 membered) heteroaryl, and -C₁-C₈ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I;

R^2 is selected from -H, -C₁-C₄ alkyl optionally containing one or two double or triple bonds, -C(=O)(C₁-C₄ alkyl), -C₆-C₁₀ aryl, -SO₂-(C₆-C₁₀ aryl), and -SO₂-CH₂-(C₆-C₁₀ aryl), and R^2 is optionally substituted with from one to three substituents R^{1b} ;

R^3 is selected from C₁-C₈ alkyl, -C₂-C₆ alkenyl, -C₂-C₆ alkynyl, -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₃-C₆ cycloalkyl), and -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₃-C₆ cycloalkenyl), wherein said alkyl, alkenyl and alkynyl are each optionally substituted with a substituent selected from -OH, C₁-C₄ alkoxy, and -S-(C₁-C₄ alkyl);

R^4 is H, D, F, or C₁-C₄ alkyl;

or R^3 and R^4 may together optionally form a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, morpholino, piperidino, or perhydro-2H-pyran moiety, wherein said moiety formed by R^3 and R^4 is optionally substituted with one to three substituents independently selected from -OH, -Cl, -F, -CN, -CF₃, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, allyl, and -OCF₃;

R^5 is selected from -H, -C₁-C₈ alkyl optionally substituted with from one to three R^{1a} , and -C₆-C₁₀ aryl optionally substituted with from one to three R^{1a} ;

or R^5 and R^1 may together optionally form a five to fourteen membered heteroaryl ring or a five to eight membered heterocycloalkyl ring, wherein said heteroaryl ring optionally contains one or two further heteroatoms independently selected from N, O, and S and said heterocycloalkyl ring optionally contains one or two further heteroatoms independently selected from N-R⁹, O, and S(O)_{zero-2}, and wherein said heterocycloalkyl ring optionally contains from one to three double bonds, and wherein said heteroaryl or heterocycloalkyl ring is optionally substituted from one to three substituents R^{1b} ;

R^6 is selected from -H, -C₁-C₂₀ alkyl, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -CF₃, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(=NR⁹)R¹⁵, -(C₃-C₁₂) cycloalkyl, -(C₄-C₁₂) cycloalkenyl, and -C₆-C₁₀ aryl, wherein said alkyl, alkylene, cycloalkyl, cycloalkenyl, and aryl of R^6 are each optionally substituted with from one to three substituents R^{1b} ;

R^7 is selected from H, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, -CF₃, -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)R¹³, -S(O)_nR¹³, -C(=O)OR¹³, -C(=NR⁹)R¹⁵, -S(O)_nNR¹⁴R¹⁵, -C₁-C₂₀ alkyl, -C₁-C₂₀ alkoxy, -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₃-C₁₂ cycloalkyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₄-C₁₂)cycloalkenyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₅-C₂₀)bi- or tricycloalkyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₇-C₂₀)bi- or

tricycloalkenyl), $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-(3-12 \text{ membered}) \text{ heterocycloalkyl}$, $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-(7-20 \text{ membered}) \text{ heterobi- or heterotricycloalkyl}$, $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-(C_6-C_{14})\text{aryl}$, and $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-(5-15 \text{ membered}) \text{ heteroaryl}$; wherein R^7 is optionally substituted with from one to three substituents independently selected from R^{1a} , $-(CH_2)_{1-10}NR^9R^{10}$, $-C_3-C_{12}$ cycloalkyl, $-(4-12 \text{ membered}) \text{ heterocycloalkyl}$, $-(C_6-C_{14}) \text{ aryl}$, $-(5-15 \text{ membered}) \text{ heteroaryl}$, $-(4-12 \text{ membered}) \text{ heterocycloalkoxy}$, $-(C_6-C_{12}) \text{ aryloxy}$ and $-(5-12 \text{ membered}) \text{ heteroaryloxy}$; said cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl of R^7 are each optionally and independently substituted with from one to six F; said alkyl, alkoxy, and alkylene of R^7 each optionally contains from one to five double or triple bonds; and each hydrogen atom of said alkyl, alkoxy, and alkylene of R^7 is independently optionally replaced with a fluorine;

or R^8 and R^7 may together optionally form a $-(C_6-C_{10}) \text{ aryl ring}$, $-(C_6-C_8) \text{ cycloalkyl or cycloalkenyl ring}$, a five to eight membered heterocycloalkyl or heterocycloalkenyl ring, a $-(C_{10}-C_{14}) \text{ membered bicycloalkyl or bicycloalkenyl ring}$, or a ten to fourteen membered heterobicycloalkyl or heterobicycloalkenyl ring fused to the thiazole ring of Formula I, wherein from one to three members of said heterocycloalkyl and heterocycloalkenyl rings, and from one to five members of said heterobicycloalkyl and heterobicycloalkenyl rings are selected independently from $N-R^9$, O and $S(O)_{\text{zero-2}}$, and wherein said aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl, heterobicycloalkyl, and heterobicycloalkenyl rings optionally are substituted with from one to three R^{1b} ;

R^8 and R^{10} are each independently selected from $-H$, $-OH$, $-C_1-C_6 \text{ alkyl}$ independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, $-C_1-C_6 \text{ alkoxy}$ independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$, $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$, $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-(C_4-C_8 \text{ cycloalkenyl})$, $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-(C_5-C_{11})\text{bi- or tricycloalkyl}$, $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-(C_7-C_{11})\text{bi- or tricycloalkenyl}$, $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-(C_6-C_{14}) \text{ aryl}$, $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-(3-8 \text{ membered heterocycloalkyl})$, and $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-(5-14 \text{ membered heteroaryl})$, wherein said cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)ONR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$, $-OH$, $-C_1-C_6 \text{ alkyl}$ independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-C_1-C_6 \text{ alkoxy}$ independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-C_1-C_6 \text{ hydroxyalkyl}$, $-(C_6-C_{14}) \text{ aryloxy}$, $-(5-14 \text{ membered}) \text{ heteroaryloxy}$, $-(C_{\text{zero}}-C_4)-(C_6-C_{14}) \text{ aryl}$, $-(C_{\text{zero}}-C_4)-(5-14 \text{ membered heteroaryl})$, and $-C_1-C_6 \text{ alkyl}$ independently optionally containing from one to three double or triple bonds and

independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I;

or NR^9R^{10} can independently optionally form a heterocycloalkyl moiety of from four to seven ring members, said heterocycloalkyl moiety independently optionally comprising one or two further heteroatoms independently selected from N- R^9 , O, and $\text{S}(\text{O})_{\text{zero-2}}$, and independently optionally containing from one to three double bonds, and said heterocycloalkyl moiety independently optionally substituted with from one to three substituents independently selected from -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, - $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, - $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, - $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, - $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$, - $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$, - $\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, -OH, -C₁-C₆ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -C₁-C₆ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -C₁-C₆ hydroxyalkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -(C₆-C₁₄) aryloxy, -(5-14 membered) heteroaryloxy, -(C_{zero}-C₄)-(C₆-C₁₄) aryl, -(C_{zero}-C₄)-(5-14 membered heteroaryl), and -C₁-C₆ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I;

R^{11} and R^{12} are each independently selected from H, -C₁-C₆ alkyl, -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₃-C₈ cycloalkyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₄-C₈ cycloalkenyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₅-C₁₁)bi- or tricycloalkyl), and -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₇-C₁₁)bi- or tricycloalkenyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₆-C₁₀ aryl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((3-8 membered) heterocycloalkyl), and -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((5-14 membered) heteroaryl), and R^{11} and R^{12} are independently optionally substituted with from one to three R^{1b} ;

R^{13} is selected from H, -C₁-C₆ alkyl optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₃-C₁₂ cycloalkyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₄-C₁₂ cycloalkenyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₅-C₂₀)bi- or tricycloalkyl), and -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₇-C₂₀)bi- or tricycloalkenyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₆-C₁₄ aryl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((3-12 membered) heterocycloalkyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((7-20 membered) heterobi- or heterotricycloalkyl), and -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((5-14 membered) heteroaryl), and R^{13} is optionally substituted with from one to three substituents R^{1b} ;

R^{14} and R^{15} are each independently selected from -H, -C₁-C₂₀ alkyl independently optionally containing from one to five double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, - $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, - $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$, - $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$, - $\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₃-C₁₂ cycloalkyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₄-C₁₂ cycloalkenyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₅-C₂₀)bi- or tricycloalkyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₇-C₂₀)bi- or tricycloalkenyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₆-C₁₄ aryl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(3-8 membered heterocycloalkyl), and -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(5-14 membered heteroaryl), wherein said cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl are

each independently optionally substituted with from one to three substituents independently selected from $-C_1-C_6$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $-C(=O)H$, $-S(O)_nH$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-S(O)_nNH_2$, $-C_1-C_6$ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, $-C_1-C_6$ hydroxyalkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, $-(5-14 \text{ membered})$ heteroaryloxy, $-(C_6-C_{14} \text{ aryloxy})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(5-14 \text{ membered})$ heteroaryl), and $-C_1-C_6$ alkyl independently substituted with from one to six atoms independently selected from F , Cl , Br , and I and independently optionally containing from one to three double or triple bonds;

or $NR^{14}R^{15}$ can independently optionally form a heterocycloalkyl moiety of from four to seven ring members, said heterocycloalkyl moiety independently optionally comprising one or two further heteroatoms independently selected from $N-R^9$, O , and $S(O)_{zero-2}$, and independently optionally containing from one to three double bonds, and said heterocycloalkyl moiety independently optionally substituted with from one to three substituents independently selected from $-C_1-C_6$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $-C(=O)H$, $-S(O)_nH$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-S(O)_nNH_2$, $-C_1-C_6$ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, $-C_1-C_6$ hydroxyalkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, $-(5-14 \text{ membered})$ heteroaryloxy, $-(C_6-C_{14} \text{ aryloxy})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(5-14 \text{ membered})$ heteroaryl), and $-C_1-C_6$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and independently substituted with from one to six atoms independently selected from F , Cl , Br , and I ; and

n is in each instance an integer independently selected from zero, 1, 2, and 3; and pharmaceutically-acceptable salts thereof.

Compounds of Formula I inhibit production of $A\beta$ -peptide. Compounds of Formula I and their pharmaceutically acceptable salts are therefore useful in treating neurodegenerative disorders, for example AD, in mammals, including humans.

In one embodiment, the present invention provides compounds of Formula I wherein A is $-C(=O)Z-$ or $-C(=O)C(=O)-$. If A is $-C(=O)Z-$, then Z is preferably $-CH_2-$ or $-CH(OH)-$.

In another embodiment, Z is $-CH(NH_2)-$.

No
16

In another embodiment, the invention provides compounds of Formula I wherein R^3 is C_1 - C_4 alkyl wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine. In another embodiment R^3 is allyl. In another embodiment R^3 is methyl, ethyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, *s*-butyl, or $-CH_2CH_2SCH_3$.

5 In another embodiment, the present invention provides compounds of Formula I wherein R^6 is selected from hydrogen, methyl, ethyl, -F, -Cl, -Br, and $-CF_3$.

In another embodiment the present invention provides compounds of Formula I wherein R^1 is $-C_2$ - C_{12} alkyl, C_3 - C_8 cycloalkyl, $(C_5$ - $C_8)$ cycloalkenyl, $-(C_5$ - $C_{11})$ bi- or tricycloalkyl, $-(C_7$ - $C_{11})$ bi- or tricycloalkenyl, (3-8 membered) heterocycloalkyl, $-(C_6$ - $C_{10})$ aryl, $-(5$ -10 membered) heteroaryl, or C_1 - C_4 alkyl substituted with R^{1a} wherein R^{1a} is $-(C_5$ - $C_{10})$ aryl or $-(5$ -10 membered) heteroaryl.

10 In another embodiment, the present invention provides compounds of Formula I wherein R^1 is C_2 - C_{10} alkyl, C_3 - C_{10} cycloalkyl, or $-(C_7$ - $C_{11})$ bicycloalkyl, wherein said alkyl optionally contains from one to five double bonds, and wherein each hydrogen atom of said alkyl may optionally be replaced with a fluorine.

15 When R^1 is C_2 - C_{10} alkyl, in one embodiment, R^1 is straight-chain. In another embodiment when R^1 is C_2 - C_{10} alkyl, R^1 is branched C_3 - C_{10} alkyl.

In another embodiment, R^1 is C_3 - C_{10} alkyl comprising a tertiary carbon, for example *i*-propyl or 2-methylpropyl. In another embodiment, R^1 is C_4 - C_{10} alkyl comprising a quaternary carbon, for example *t*-butyl.

20 In a further embodiment, R^1 is selected from phenyl, thienyl, and pyridyl, optionally and independently substituted with one or two substituents R^{1b} . When R^1 is phenyl, thienyl, or pyridyl substituted optionally with one or two substituents R^{1b} , then each R^{1b} is preferably independently selected from $-C_1$ - C_4 alkyl (in different embodiments, independently optionally containing one or two double or triple bonds), CF_3 , $-C_1$ - C_4 alkoxy (in different embodiments, independently optionally containing one or two double or triple bonds), -F, -Cl, -Br, phenyl, and phenoxy.

25 In a further embodiment, R^1 is phenyl or pyridyl and is optionally substituted with one or two substituents R^{1b} independently selected from -F, -Cl and $-CF_3$.

30 In another embodiment R^1 is C_3 - C_7 cycloalkyl, for example [2.2.1]-heptanyl.

In each of the aforementioned embodiments, A is preferably $-C(=O)Z-$ or $-C(=O)C(=O)-$, Z preferably being $-CH_2-$ or $-CH(OH)-$. Furthermore, R^3 is preferably C_1 - C_4 alkyl, for example methyl, ethyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, *s*-butyl, or R^3 is allyl or $-CH_2CH_2SCH_3$, and R^6 is preferably hydrogen, methyl, ethyl, -F, -Cl, -Br, and $-CF_3$.

35 In a further embodiment, A is $-C(=O)Z-$ or $-C(=O)C(=O)-$; Z is $-CH_2-$ or $-CH(OH)-$; R^3 is C_1 - C_4 alkyl wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, or R^3 is allyl or $-CH_2CH_2SCH_3$; R^6 is selected from hydrogen, methyl, ethyl, -F, -Cl, -Br, and

-CF₃; and R¹ is -C₂-C₁₂ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, (C₅-C₈)cycloalkenyl, -(C₅-C₁₁)bi- or tricycloalkyl, -(C₇-C₁₁)bi- or tricycloalkenyl, -((3-8 membered) heterocycloalkyl), -(C₆-C₁₀)aryl, -(5-10 membered) heteroaryl, or C₁-C₄ alkyl substituted with R^{1a} wherein R^{1a} is -(C₆-C₁₀)aryl or -(5-10 membered) heteroaryl.

5 In another embodiment, the present invention provides compounds of Formula I wherein A is -C(=O)Z- or -C(=O)C(=O)-; Z is -CH₂- or -CH(OH)-; R³ is C₁-C₄ alkyl wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, or R³ is allyl or -CH₂CH₂SCH₃; R⁶ is selected from hydrogen, methyl, ethyl, -F, -Cl, -Br, and -CF₃; and R¹ is C₂-C₁₀ alkyl, C₃-C₁₀ cycloalkyl, or -(C₇-C₁₁)bicycloalkyl, wherein said alkyl optionally contains
10 from one to five double bonds, and wherein each hydrogen atom of said alkyl is optionally replaced with a fluorine.

In another embodiment, the invention provides compounds of Formula I wherein A is -C(=O)Z- or -C(=O)C(=O)-; Z is -CH₂- or -CH(OH)-; R³ is C₁-C₄ alkyl wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, or R³ is allyl or -CH₂CH₂SCH₃; R⁶ is
15 selected from hydrogen, methyl, ethyl, -F, -Cl, -Br, and -CF₃; and R¹ is straight chain C₂-C₁₀ alkyl or branched C₃-C₁₀ alkyl.

In another embodiment, A is -C(=O)Z- or -C(=O)C(=O)-; Z is -CH₂- or -CH(OH)-; R³ is C₁-C₄ alkyl wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, or R³ is allyl or -CH₂CH₂SCH₃; R⁶ is selected from hydrogen, methyl, ethyl, -F, -Cl, -Br, and
20 -CF₃; and R¹ is C₃-C₁₀ alkyl comprising a tertiary carbon, for example *i*-propyl or 2-methylpropyl, or R¹ is C₄-C₁₀ alkyl comprising a quaternary carbon, for example *t*-butyl.

In a further embodiment, A is -C(=O)Z- or -C(=O)C(=O)-; Z is -CH₂- or -CH(OH)-; R³ is C₁-C₄ alkyl wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, or R³ is allyl or -CH₂CH₂SCH₃; R⁶ is selected from hydrogen, methyl, ethyl, -F, -Cl, -Br, and
25 -CF₃; and R¹ is selected from phenyl, thienyl, and pyridyl, optionally and independently substituted with one or two substituents R^{1b}, preferably independently selected from -C₁-C₄ alkyl, CF₃, -C₁-C₄ alkoxy, -F, -Cl, -Br, phenyl, and phenoxy.

In a further embodiment, A is -C(=O)Z- or -C(=O)C(=O)-; Z is -CH₂- or -CH(OH)-; R³ is C₁-C₄ alkyl wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, or
30 R³ is allyl or -CH₂CH₂SCH₃; R⁶ is selected from hydrogen, methyl, ethyl, -F, -Cl, -Br, and -CF₃; and R¹ is phenyl or pyridyl and is optionally substituted with one or two substituents R^{1b} independently selected from -F, -Cl and -CF₃.

In another embodiment, A is -C(=O)Z- or -C(=O)C(=O)-; Z is -CH₂- or -CH(OH)-; R³ is C₁-C₄ alkyl wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, or
35 R³ is allyl or -CH₂CH₂SCH₃; R⁶ is selected from hydrogen, methyl, ethyl, -F, -Cl, -Br, and -CF₃; and R¹ is C₃-C₇ cycloalkyl, for example [2.2.1]-heptanyl.

A1

In another embodiment, this invention provides compounds of Formula I wherein R^7 is selected from -H, -C₁-C₁₂ alkyl optionally containing from one to five double bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, -C₁-C₂₀ alkoxy optionally containing from one to five double bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -(C₃-C₁₂) cycloalkyl optionally substituted with from one to six fluorine, -((3-12 membered) heterocycloalkyl) optionally substituted with from one to six fluorine, -(C₆-C₁₄) aryl, -((5-15 membered) heteroaryl), -CHO, -C(=O)(C₁-C₁₅ alkyl), -C(=O)((5-12 membered) heterocycloalkyl), -C(=O)(C₆-C₁₄ aryl), -C(=O)((5-15 membered) heteroaryl), -C(=O)(C₅-C₁₂ cycloalkyl), -C(=O)O(C₁-C₈ alkyl), -C(=O)N(C₁-C₁₀ alkyl)(C₁-C₁₀ alkyl), -C(=O)N(C₁-C₁₀ alkyl)(C₆-C₁₀ aryl), -C(=O)NH(C₆-C₁₀ aryl), -C(=O)N(C₁-C₁₀ alkyl)((5-10 membered) heteroaryl), -C(=O)NH((5-10 membered) heteroaryl), -C(=O)N(C₁-C₁₀ alkyl)((5-10 membered) heterocycloalkyl), -C(=O)NH((5-10 membered) heterocycloalkyl), -C(=O)N(C₁-C₁₀ alkyl)(C₅-C₁₀ cycloalkyl), -C(=O)NH(C₅-C₁₀ cycloalkyl), -S(O)_n(C₁-C₁₅ alkyl), -S(O)_n(C₅-C₁₂ cycloalkyl), -S(O)_n(C₆-C₁₅ aryl), -S(O)_n((5-10 membered) heteroaryl), wherein said alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl are each optionally substituted with from one to three substituents independently selected from -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -C₁-C₈ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -NR⁹R¹⁰, -(CH₂)₁₋₁₀NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -S(O)_nR¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -(C₃-C₁₂) cycloalkyl, -((4-12 membered) heterocycloalkyl), -(C₆-C₁₅) aryl, -((5-15 membered) heteroaryl), -((4-12 membered) heterocycloalkoxy), -(C₆-C₁₂) aryloxy and -((6-12 membered) heteroaryloxy).

In another embodiment, R^7 is selected from -C₁-C₁₂ alkyl optionally containing from one to five double bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, -(C₃-C₁₂) cycloalkyl optionally substituted with from one to six fluorine and -((3-12 membered) heterocycloalkyl) optionally substituted with from one to six fluorine, wherein said alkyl, cycloalkyl and heterocycloalkyl are each optionally substituted with from one to three substituents independently selected from -OH, -C₁-C₈ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -NR⁹R¹⁰, -(CH₂)₁₋₈NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -(C₆-C₁₄) aryl, -((5-15 membered) heteroaryl), -((4-12 membered) heterocycloalkoxy), -(C₆-C₁₂) aryloxy and -((6-12 membered) heteroaryloxy).

In another embodiment, the invention provides compounds of Formula I wherein R^7 is selected from -C₁-C₁₂ alkyl optionally containing from one to five double bonds, -(C₃-C₁₂) cycloalkyl and -((3-12 membered) heterocycloalkyl), wherein said alkyl, cycloalkyl and heterocycloalkyl are each optionally substituted with from one to three substituents

independently selected from -OH, -C₁-C₆ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -NR⁹R¹⁰, and -(CH₂)₁₋₆NR⁹R¹⁰.

In another embodiment, R⁷ is selected from -C₁-C₁₂ alkyl optionally containing from one to five double bonds, -(C₃-C₁₂) cycloalkyl and -(3-12 membered) heterocycloalkyl, wherein
5 said alkyl, cycloalkyl and heterocycloalkyl are each optionally substituted with from one to three substituents independently selected from -OH and -C₁-C₆ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds.

In another embodiment, R⁷ is selected from -C₁-C₁₂ alkyl optionally containing from one to five double bonds and -C₃-C₁₅ cycloalkyl, wherein said alkyl and cycloalkyl are each
10 optionally independently substituted with from one to three substituents -NR⁹R¹⁰.

In another embodiment, R⁷ is -(3-12 membered) heterocycloalkyl, wherein said heterocycloalkyl is optionally substituted with from one to three substituents independently selected from -OH, -C₁-C₆ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -C₁-C₆ alkoxy independently optionally containing from one to three double or
15 triple bonds, -(C₆-C₁₀) aryl, and -(5-15 membered) heteroaryl.

The terms "halogen", "halo", and the like, as used herein, unless otherwise indicated, include F, Cl, Br, and I.

The term "alkyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes saturated monovalent hydrocarbon radicals having straight or branched moieties. Examples of alkyl
20 groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, and *t*-butyl.

The term "alkenyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes alkyl moieties having at least one carbon-carbon double bond wherein alkyl is as defined above. Examples of alkenyl include, but are not limited to, ethenyl and propenyl.

The term "alkynyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes alkyl moieties
25 having at least one carbon-carbon triple bond wherein alkyl is as defined above. Examples of alkynyl groups include, but are not limited to, ethynyl and 2-propynyl.

The term "cycloalkyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes non-aromatic saturated cyclic alkyl moieties wherein alkyl is as defined above. Examples of cycloalkyl include, but are not limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl. "Bicycloalkyl" and "tricycloalkyl" groups are non-aromatic saturated carbocyclic groups consisting of two or three rings respectively, wherein said rings share at least one carbon atom. For purposes of the present invention, and unless otherwise indicated, bicycloalkyl groups include spiro groups and fused ring groups. Examples of bicycloalkyl groups include, but are not limited to, bicyclo-[3.1.0]-hexyl, bicyclo-2.2.1]-hept-1-yl, norbornyl, spiro[4.5]decyl, spiro[4.4]nonyl, spiro[4.3]octyl, and spiro[4.2]heptyl. An example of
35 a tricycloalkyl group is adamantanyl. Other cycloalkyl, bicycloalkyl, and tricycloalkyl groups are known in the art, and such groups are encompassed by the definitions "cycloalkyl",

20
18

"bicycloalkyl" and "tricycloalkyl" herein. "Cycloalkenyl", "bicycloalkenyl", and "tricycloalkenyl" refer to non-aromatic carbocyclic cycloalkyl, bicycloalkyl, and tricycloalkyl moieties as defined above, except comprising one or more carbon-carbon double bonds connecting carbon ring members (an "endocyclic" double bond) and/or one or more carbon-carbon double bonds connecting a carbon ring member and an adjacent non-ring carbon (an "exocyclic" double bond). Examples of cycloalkenyl groups include, but are not limited to, cyclopentenyl, cyclobutenyl, and cyclohexenyl, and a non-limiting example of a bicycloalkenyl group is norbornenyl. Cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl, and bicycloalkenyl groups also include groups that are substituted with one or more oxo moieties. Examples of such groups with oxo moieties are oxocyclopentyl, oxocyclobutyl, oxocyclopentenyl, and norcamphoryl. Other cycloalkenyl, bicycloalkenyl, and tricycloalkenyl groups are known in the art, and such groups are included within the definitions "cycloalkenyl", "bicycloalkenyl" and "tricycloalkenyl" herein.

The term "aryl", as used herein, unless otherwise indicated, includes an organic radical derived from an aromatic hydrocarbon by removal of one hydrogen, such as phenyl, naphthyl, indenyl, indanyl, and fluorenyl. "Aryl" encompasses fused ring groups wherein at least one ring is aromatic.

The terms "heterocyclic", "heterocycloalkyl", and like terms, as used herein, refer to non-aromatic cyclic groups containing one or more heteroatoms, preferably from one to four heteroatoms, each selected from O, S and N. "Heterobicycloalkyl" groups are non-aromatic two-ringed cyclic groups, wherein said rings share one or two atoms, and wherein at least one of the rings contains a heteroatom (O, S, or N). Heterobicycloalkyl groups for purposes of the present invention, and unless otherwise indicated, include spiro groups and fused ring groups. "Heterotricycloalkyl" groups are non-aromatic three-ringed cyclic groups, wherein said rings are fused to one another or form a spiro group (in other words, at least two of said rings share one or two atoms and the third ring shares one or two atoms with at least one of said two rings). The heterocyclic (i.e. heterocycloalkyl, heterobicycloalkyl, and heterotricycloalkyl) groups of the compounds of the subject invention can include O, S(O)_{zero-2}, and/or N-R⁹ as heteroatoms, wherein R⁹ is as defined above, and wherein the subscript "zero-2" of S(O)_{zero-2} represents a group of integers consisting of zero, 1, and 2. Thus, S(O)_{zero-2} represents the group consisting of S, S(=O), and S(O)₂. In one embodiment, each ring in the heterobicycloalkyl or heterotricycloalkyl contains up to four heteroatoms (i.e. from zero to four heteroatoms, provided that at least one ring contains at least one heteroatom). The heterocyclic groups, including the heterobicyclic and heterotricyclic groups, of this invention can also include ring systems substituted with one or more oxo moieties. The heterocyclic groups, including the heterobicyclic and heterotricyclic groups, may comprise double or triple bonds, e.g. heterocycloalkenyl, heterobicycloalkenyl, and heterotricycloalkenyl. Examples of non-aromatic heterocyclic groups are aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, azepinyl,

piperaziny, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny, oxirany, oxetany, tetrahydrofurany, tetrahydrothieny, tetrahydropyrany, tetrahydrothiopyrany, morpholino, thiomorpholino, thioxany, pyrroliny, indoliny, 2H-pyrany, 4H-pyrany, dioxany, 1,3-dioxolany, pyrazoliny, dihydropyrany, dihydrothieny, dihydrofurany, pyrazolidiny, imidazoliny, imidazolidiny, 3-
5 azabicyclo[3.1.0]hexany, 3-azabicyclo[4.1.0]heptany, quinoliziny, quinuclidiny, 1,4-dioxaspiro[4.5]decyl, 1,4-dioxaspiro[4.4]nonyl, 1,4-dioxaspiro[4.3]octyl, and 1,4-dioxaspiro[4.2]heptyl.

"Heteroaryl", as used herein, refers to aromatic groups containing one or more heteroatoms (O, S, or N), preferably from one to four heteroatoms. A multicyclic group
10 containing one or more heteroatoms wherein at least one ring of the group is aromatic is a "heteroaryl" group. The heteroaryl groups of this invention can also include ring systems substituted with one or more oxo moieties. Examples of heteroaryl groups are pyridiny, pyridaziny, imidazolyl, pyrimidiny, pyrazolyl, triazolyl, pyraziny, quinolyl, isoquinolyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl,
15 indolyl, benzimidazolyl, benzofurany, cinnoliny, indazolyl, indoliziny, phthalaziny, triaziny, 1,2,4-triaziny, 1,3,5-triaziny, isoindolyl, 1-oxoisoindolyl, puriny, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furazany, benzofurazany, benzothiopheny, benzotriazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazoliny, quinoxaliny, naphthyridiny, dihydroquinolyl, tetrahydroquinolyl, dihydroisoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, benzofuryl, furopyridiny, pyrolopyrimidiny, and
20 azaindolyl.

The foregoing groups, as derived from the compounds listed above, may be C-attached or N-attached where such is possible. For instance, a group derived from pyrrole may be pyrrol-1-yl (N-attached) or pyrrol-3-yl (C-attached). The terms referring to the groups also encompass all possible tautomers.

25 Compounds of Formula I may have optical centers and therefore may occur in different enantiomeric, diastereomeric and meso configurations. The invention includes all enantiomers, diastereomers, and other stereoisomers of such compounds of Formula I, as well as racemic and other mixtures thereof. The invention also includes all tautomers of Formula I. When the compounds of Formula I of the present invention contain one optical
30 center, the "S" enantiomer is preferred.

The subject invention also includes isotopically-labeled compounds of Formula I, which are identical to those recited in Formula I, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number most abundant in nature. Examples of isotopes that can be incorporated
35 into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine, iodine, and chlorine, such as ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²³I and ¹²⁵I. Compounds of Formula I of the present invention and pharmaceutically acceptable salts,

X1
19

complexes and derivatives of said compounds that contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Isotopically-labeled compounds of Formula I, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays.

- 5 Tritiated, *i.e.*, ^3H , and carbon-14, *i.e.*, ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, *i.e.*, ^2H , can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labeled compounds of Formula I of this
- 10 invention can generally be prepared by substituting a readily available Isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent in the preparation of said compounds.

- Salts of compounds of Formula I can be obtained by forming salts with any acidic or basic group present on a compound of Formula I. Examples of pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formula I are the salts of hydrochloric acid, *p*-toluenesulfonic acid,
- 15 fumaric acid, citric acid, succinic acid, salicylic acid, oxalic acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, methanesulfonic acid, tartaric acid, maleic acid, di-*p*-toluoyl tartaric acid, acetic acid, sulfuric acid, hydroiodic acid, mandelic acid, sodium, potassium, magnesium, calcium, and lithium.

- The subject invention also includes all prodrugs of compounds of Formula I. A
- 20 prodrug is a compound that may not possess the desired pharmacological activity *per se*, but can be administered, for example parenterally or orally, to a mammal, thereafter being metabolized in the mammal's body to form a compound that does have the desired pharmacological activity. For example, a prodrug of a compound of Formula I is metabolized, after administration to a mammal, to a compound of Formula I. Examples of prodrugs of
- 25 Formula I include compound of Formula I wherein a hydroxy moiety is replaced with a moiety selected from $-\text{CH}(\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{2a})\text{R}^{1a}$ and $-\text{CH}(\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{2a})\text{R}^{1a}$, wherein R^{2a} is selected from $-\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $-\text{C}(\text{OH})(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{C}_5\text{-C}_8 \text{ aryl})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{C}_5\text{-C}_8 \text{ membered heteroaryl})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{C}_5\text{-C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{C}_5\text{-C}_8 \text{ cycloalkenyl})$, and $-\text{CH}(\text{OH})(\text{C}_5\text{-C}_8 \text{ membered heterocycloalkyl})$. Further, it will be appreciated by those skilled in the art that certain protected
- 30 derivatives of compounds of Formula I, which may be made prior to a final deprotection stage, may, in certain instances, be administered to a mammal and thereafter metabolized in the mammal's body to form compounds of the invention which are pharmacologically active. Such derivatives are therefore also "prodrugs" of compounds of Formula I and are part of the present invention.

- 35 Preferred embodiments of this invention include the following compounds of Formula I, and all pharmaceutically acceptable salts thereof, complexes thereof, and derivatives thereof which convert into a pharmaceutically active compound upon administration:

- 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-(4-phenyl-thiazol-2-yl)-propionamide;
 2-[2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-propionylamino]-4-phenyl-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester;
 (2-[2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino]-thiazol-4-yl)-acetic acid ethyl ester;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(4-nitro-benzenesulfonyl)-thiazol-2-yl]-amide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(4-hydroxyamino-benzenesulfonyl)-thiazol-2-yl]-amide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(4-amino-benzenesulfonyl)-thiazol-2-yl]-amide;
 N-[5-(5-bromo-thiophen-2-yl)-thiazol-2-yl]-2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-butyramide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(4-benzylamino-benzenesulfonyl)-thiazol-2-yl]-amide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid benzothiazol-2-ylamide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-methyl-thiazol-2-yl)-amide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (4,5-dimethyl-thiazol-2-yl)-amide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-nitro-thiazol-2-yl)-amide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid thiazol-2-ylamide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5,6-dihydro-4H-cyclopentathiazol-2-yl)-amide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-chloro-thiazol-2-yl)-amide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (4-methyl-thiazol-2-yl)-amide;
 (2-[2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino]-thiazol-4-yl)-acetic acid;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-amino-thiazol-2-yl)-amide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(4-chloro-benzenesulfonyl)-thiazol-2-yl]-amide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-butyramide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-(5,6,7,8-tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl)-butyramide;
 N-(4-cyclopentyl-thiazol-2-yl)-2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-butyramide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-(6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-butyramide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-(5-methylsulfanyl-thiazol-2-yl)-butyramide;

20
20

- 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-(5-isopropyl-thiazol-2-yl)-butyramide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {4-[(butyl-ethyl-carbamoyl)-
 methyl]-thiazol-2-yl}-amide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-(benzylcarbamoyl-methyl)-
 5 thiazol-2-yl]-amide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-bromo-thiazol-2-yl)-amide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-(4-phenyl-thiazol-2-yl)-butyramide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-(4,5-diphenyl-thiazol-2-yl)-butyramide;
 N-(5-acetyl-thiazol-2-yl)-2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-butyramide;
 10 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (4-ethylcarbamoylmethyl-
 thiazol-2-yl)-amide;
 N-(5-sec-butyl-thiazol-2-yl)-2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-butyramide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-(6-methyl-benzothiazol-2-yl)-butyramide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-(6-methoxy-benzothiazol-2-yl)-butyramide;
 15 N-(6-chloro-benzothiazol-2-yl)-2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-butyramide;
 N-(4-chloro-benzothiazol-2-yl)-2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-butyramide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {4-[(cyclopropylmethyl-
 carbamoyl)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide;
 3,7-dimethyl-oct-6-enoic acid [1-(5-methyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-butyl]-amide;
 20 2-(2-cyclohexyl-2-hydroxy-acetylamino)-pentanoic acid (5-methyl-thiazol-2-yl)-amide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-(4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-
 butyramide;
 2-(2-{2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-butyrylamino}-thiazol-4-yl)-2-methyl-
 propionic acid ethyl ester;
 25 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-[6-(piperidine-1-sulfonyl)-benzothiazol-2-yl]-
 butyramide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoic acid (5-methyl-thiazol-2-
 yl)-amide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-[5-(4-fluoro-phenyl)-thiazol-2-yl]-butyramide;
 30 (2-{2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-butyrylamino}-thiazol-4-yl)-methoxyimino-
 acetic acid ethyl ester;
 2-[2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-methyl-thiazol-2-yl)-amide;
 2-[2-(3-phenoxy-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-butyl-thiazol-2-yl)-amide;
 2-(2-hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide;
 35 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-
 amide;

4-methyl-2-{2-[2-(3-phenoxy-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-thiazole-5-carboxylic acid dimethylamide;

2-[2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide;

5 3,7-dimethyl-oct-6-enoic acid [1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-butyl]-amide;

2-(2-hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide;

2-hydroxy-N-[2-(2-hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoyl]-N-(5-isopropyl-thiazol-2-yl)-3-methyl-butyramide;

3,7-dimethyl-oct-6-enoic acid [1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-butyl]-amide;

10 2-{2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-4-ethoxymethyl-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester;

2-{2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-thiazole-5-carboxylic acid amide;

15 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[(4-hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-yl)-acetyl]-thiazol-2-yl}-amide;

2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(methyl-phenyl-amino)-thiazol-2-yl]-amide;

2-{2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-4-methyl-thiazole-5-carboxylic acid (4-chloro-phenyl)-amide;

20 2-{2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-thiazole-5-carboxylic acid methyl ester; and

2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-acetyl-thiazol-2-yl)-amide.

Other preferred embodiments of this invention include the following compounds of Formula I, and all pharmaceutically acceptable salts thereof, complexes thereof, and derivatives thereof which convert into a pharmaceutically active compound upon administration:

(2-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino]-thiazol-4-yl)-acetic acid ethyl ester;

30 (2-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-butyrylamino]-thiazol-4-yl)-methoxyimino-acetic acid ethyl ester;

2-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino]-thiazole-5-carboxylic acid methyl ester;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-acetyl-thiazol-2-yl)-amide;

35 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide;

21

- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoic acid (5-methyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoic acid (5-methyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 5 Hydroxy-phenyl-acetic acid [1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-butylcarbamoyl]-phenyl-methyl ester;
- 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-pentanoic acid (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-methyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-pentanoic acid (4,5-dimethyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 10 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-[5-(1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-thiazol-2-yl]-butyramide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-hexanoic acid (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-[5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide;
- 15 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-N-[5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide;
- 20 2-Hydroxy-N-{1-[5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-ethyl}-3-methyl-butyramide;
- 2-Hydroxy-N-{1-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-ethyl}-3-methyl-butyramide;
- 25 2-Hydroxy-N-{1-[5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-ethyl}-3,3-dimethyl-butyramide;
- 2-Hydroxy-N-{1-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-ethyl}-3,3-dimethyl-butyramide;
- N-[5-(5-Hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-2-(2-hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-propionamide;
- 30 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide;
- N-[5-(5-Hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-2-(2-oxo-2-thiophen-2-yl-acetylamino)-propionamide;
- 35 N-[5-(5-Methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-2-(2-oxo-2-thiophen-2-yl-acetylamino)-propionamide;

- 2-[2-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-acetylamino]-N-[5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide;
- 2-[2-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-acetylamino]-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide;
- 5 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1,3,3-trimethyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 10 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-3-hydroxy-3-methyl-butyrylamino]-pentanoic acid thiazol-2-ylamide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 15 2-[2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-butyrylamino]-4-trifluoromethyl-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid benzyl-thiazol-2-yl-amide;
- 2-(2-Oxo-2-thiophen-2-yl-acetyl-amino)-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 20 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-butyramide;
- 2-(2-Oxo-2-thiophen-2-yl-acetyl-amino)-pentanoic acid [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Oxo-2-thiophen-2-yl-acetyl-amino)-pentanoic acid [5-(1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 25 2-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butyrylamino)-pentanoic acid (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetyl-amino)-pentanoic acid [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 30 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-butyramide;
- 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetyl-amino)-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 35 2-Hydroxy-N-[1-(5-isopropyl-thiazol-2-yl)-carbamoyl]-ethyl]-3,3-dimethyl-butyramide;
- 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetyl-amino)-N-(5-isopropyl-thiazol-2-yl)-butyramide;
- 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetyl-amino)-N-(5-isopropyl-thiazol-2-yl)-propionamide;

22

- 2-Hydroxy-N-[1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbonyl)-ethyl]-3-methyl-butyramide;
2-Hydroxy-N-[1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbonyl)-propyl]-3-methyl-butyramide;
2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyric acid 1-[1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbonyl)-
ethylcarbonyl]-2,2-dimethyl-propyl ester;
- 5 Hydroxy-phenyl-acetic acid [1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbonyl)-propylcarbonyl]-
phenyl-methyl ester;
2-Hydroxy-3-methyl-butyric acid 1-[1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbonyl)-
propylcarbonyl]-2-methyl-propyl ester;
- 10 2-Hydroxy-3-methyl-butyric acid 1-[1-[1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbonyl)-
propylcarbonyl]-2-methyl-propoxycarbonyl]-2-methyl-propyl ester;
- 2-[2-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-acetyl-amino]-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-
hexyl)-thiazol-2-yl]-butyramide;
2-[2-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-acetyl-amino]-N-(5-isopropyl-thiazol-2-yl)-butyramide;
Hydroxy-phenyl-acetic acid [1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbonyl)-ethylcarbonyl]-
15 phenyl-methyl ester;
2-Hydroxy-3-methyl-butyric acid 1-[1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbonyl)-
ethylcarbonyl]-2-methyl-propyl ester;
- 2-Hydroxy-N-[1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbonyl)-propyl]-3,3-dimethyl-butyramide;
2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-isopropenyl-thiazol-2-yl)-
20 amide;
2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1-hydroxy-1-methyl-
ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-acetyl-amino]-N-(5-isopropyl-thiazol-2-yl)-propionamide;
2-(3,5-Difluoro-phenyl)-3-hydroxy-3-methyl-pentanoic acid [1-(thiazol-2-ylcarbonyl)-
25 butyl]-amide;
2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1,3,3-trimethyl-butyl)-
thiazol-2-yl]-amide;
- 1-(3,5-Difluoro-phenyl)-cyclopentanecarboxylic acid [1-(5-methyl-thiazol-2-
ylcarbonyl)-butyl]-amide;
- 30 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-N-[5-(1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-thiazol-2-yl]-
propionamide;
2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid [5-(1-butylamino-ethyl)-thiazol-
2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid [5-(1-butylamino-ethyl)-thiazol-
35 2-yl]-amide;
2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-
amide;

- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Amino-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 5 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 10 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 15 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-acetyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-acetyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-propyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 20 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-propyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethyl-3-methyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 25 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 30 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-acetyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-butylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;
- 35 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-propylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

23
23

- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(3,3-dimethyl-cyclohexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-ethyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-benzyl-4-hydroxy-
- 5 piperidin-4-yl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-formyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-ethylsulfanyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (8H-3-thia-1-aza-
- 10 cyclopenta[a]inden-2-yl)-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-phenyl-5-(piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- (2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino)-thiazol-5-ylmethylsulfanyl)-acetic acid ethyl ester;
- 15 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-hydroxy-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-hydroxy-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propenyl)-thiazol-2-
- 20 yl]-amide;
- 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-pentanoic acid [5-(1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-pentanoic acid [5-(1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 25 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[1-(2-methoxy-ethylamino)-ethyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-
- 30 yl]-amide;
- 2-[2-(3-Phenoxy-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 35 2-[2-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;

- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1,3-dimethyl-but-1-enyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-isobutyl-vinyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 5 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[(1-benzyl-piperidin-4-ylamino)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 10 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-methylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;
- 15 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-isopropylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[1-(2-hydroxy-ethylamino)-ethyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-morpholin-4-yl-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 20 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {4-methyl-5-[1-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-[5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-propionamide;
- 25 N-[1-[5-(1-Ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-carbamoyl]-ethyl)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butylamide;
- 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-[[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-methyl]-thiazol-2-yl)-amide;
- 30 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[1-(3,3-dimethyl-butylamino)-ethyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-isobutylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;
- 35 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {4-methyl-5-[1-(3-methyl-butylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide;

24
29

- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-morpholin-4-ylmethyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 5 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-[(butyl-ethyl-amino)-methyl]-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-trimethylsilyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-acetyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 10 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-acetyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetyl-amino)-pentanoic acid (5-acetyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 15 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid {5-[1-(5-acetyl-4-methyl-thiazol-2-ylimino)-ethyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide;
- 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetyl-amino)-pentanoic acid (5-trifluoroacetyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[(1-ethyl-propylamino)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide;
- 20 N-[5-(1-Ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-2-(2-hydroxy-2-phenyl-acetyl-amino)-propionamide;
- N-[5-(1-Ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-2-(2-hydroxy-2-phenyl-acetyl-amino)-butyramide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-ethylaminomethyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 25 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-dimethylaminomethyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(isopropylamino-methyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetyl-amino)-pentanoic acid [5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 30 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-aminomethyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-formyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1-propyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 35 2-Hydroxy-3,3-dimethyl-N-{1-[5-(1-propyl-butyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-propyl}-butyramide;

- 2-Hydroxy-3,3-dimethyl-N-{1-[5-(1-propyl-butyl)-thiazol-2-ylcarbonyl]-ethyl}-butyramide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (4-methyl-5-vinyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 5 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid {5-[(3-methyl-butyrylamino)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid {5-[(3,3-dimethyl-butyrylamino)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(isobutylamino-methyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 10 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-[[methyl-(3-methyl-butyl)-amino]-methyl]-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1,3,3-trimethyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 15 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1,3,3-trimethyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-phenethylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-benzylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;
- 20 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-acetyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 25 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-pentanoic acid [5-(1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 30 -[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoic acid [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 35 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {4-methyl-5-[1-(2,2,2-trifluoroethylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide;

25
25

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-dimethylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[1-(2-hydroxy-ethylamino)-ethyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide;

5 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-isobutylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;

2-[(2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino)-thiazol-5-ylmethyl]-amino]-pentanoic acid methyl ester;

10 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-isopropylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-benzylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-(3,3-dimethyl-butylamino)-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

15 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[1-(3-methyl-butylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-ethyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide;

20 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-methylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-methylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[(2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino)-thiazol-5-ylmethyl]-amino]-pentanoic acid;

25 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[1-(2-hydroxy-ethylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-phenethylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

30 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-morpholin-4-yl-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-trifluoroacetyl-thiazol-2-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-hydroxy-3,3-dimethoxy-1-methyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;

35 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid [5-[1-(1-benzyl-pyrrolidin-3-ylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid [5-[1-(2-methoxy-ethylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl]-amide;

5 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid [5-(1-isobutylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;

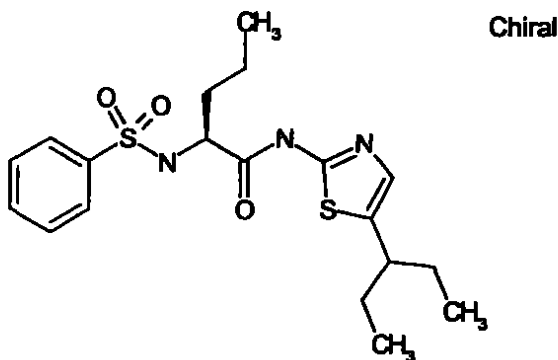
2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid [5-(1-isobutylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;

10 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid [5-(1-propylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide; and

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid [5-[1-(3,3-dimethyl-butylamino)-2,2,2-trifluoro-ethyl]-thiazol-2-yl]-amide.

Other compounds of Formula I encompassed by the present invention are:

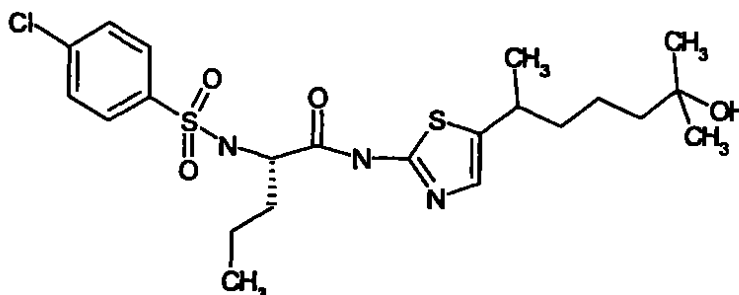
2-Benzenesulfonylamino-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide



15

and

2-(4-Chloro-benzenesulfonylamino)-pentanoic acid [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide



20

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Of the above compounds, more preferred compounds of Formula I are:

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid [5-(1-propyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid [5-(1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-

26
26

-27-

thiazol-2-yl]-amide;

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;

5 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-butylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-propylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(3,3-dimethyl-cyclohexyl)-thiazol-2-yl]-amide;

10 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-ethyl-thiazol-2-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-benzyl-4-hydroxy-piperidin-4-yl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-hydroxy-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;

15 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-hydroxy-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;

2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-pentanoic acid [5-(1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;

20 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-(2-methoxy-ethylamino)-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;

25 2-[2-(3-Phenoxy-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;

30 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;

35 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-methylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-morpholin-4-yl-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

5 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-[5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-propionamide;

N-{1-[5-(1-Ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]carbonyl}-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butyramide;

10 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-isobutylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {4-methyl-5-[1-(3-methyl-butylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide;

15 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-morpholin-4-ylmethyl-thiazol-2-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;

N-[5-(1-Ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-2-(2-hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-propionamide;

20 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1-propyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-Hydroxy-3,3-dimethyl-N-{1-[5-(1-propyl-butyl)-thiazol-2-yl]carbonyl}-propyl-butyramide;

25 2-Hydroxy-3,3-dimethyl-N-{1-[5-(1-propyl-butyl)-thiazol-2-yl]carbonyl}-ethyl-butyramide;

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid {5-[(3,3-dimethyl-butylamino)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide;

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid. [5-(isobutylamino-methyl)-thiazol-2-yl]-amide;

30 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-[[methyl-(3-methyl-butyl)-amino]-methyl]-thiazol-2-yl)-amide;

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1,3,3-trimethyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide;

35 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1,3,3-trimethyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-phenethylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

7A
2A

- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-benzylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 5 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {4-methyl-5-[1-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide;
- 2-[(2-{2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-thiazol-5-ylmethyl)-amino]-pentanoic acid methyl ester;
- 10 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-pentanoic acid (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-hexanoic acid (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 15 2-[2-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-acetylamino]-N-[5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1,3,3-trimethyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 20 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Oxo-2-thiophen-2-yl-acetylamino)-pentanoic acid [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 25 2-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butyrylamino)-pentanoic acid (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-pentanoic acid [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-butyramide;
- 30 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-N-(5-isopropyl-thiazol-2-yl)-butyramide;
- 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-N-(5-isopropyl-thiazol-2-yl)-propionamide;
- 2-[2-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-acetylamino]-N-(5-isopropyl-thiazol-2-yl)-butyramide;
- 35 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-butylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-thiazol-2-yl]-amide;

5 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;

10 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;

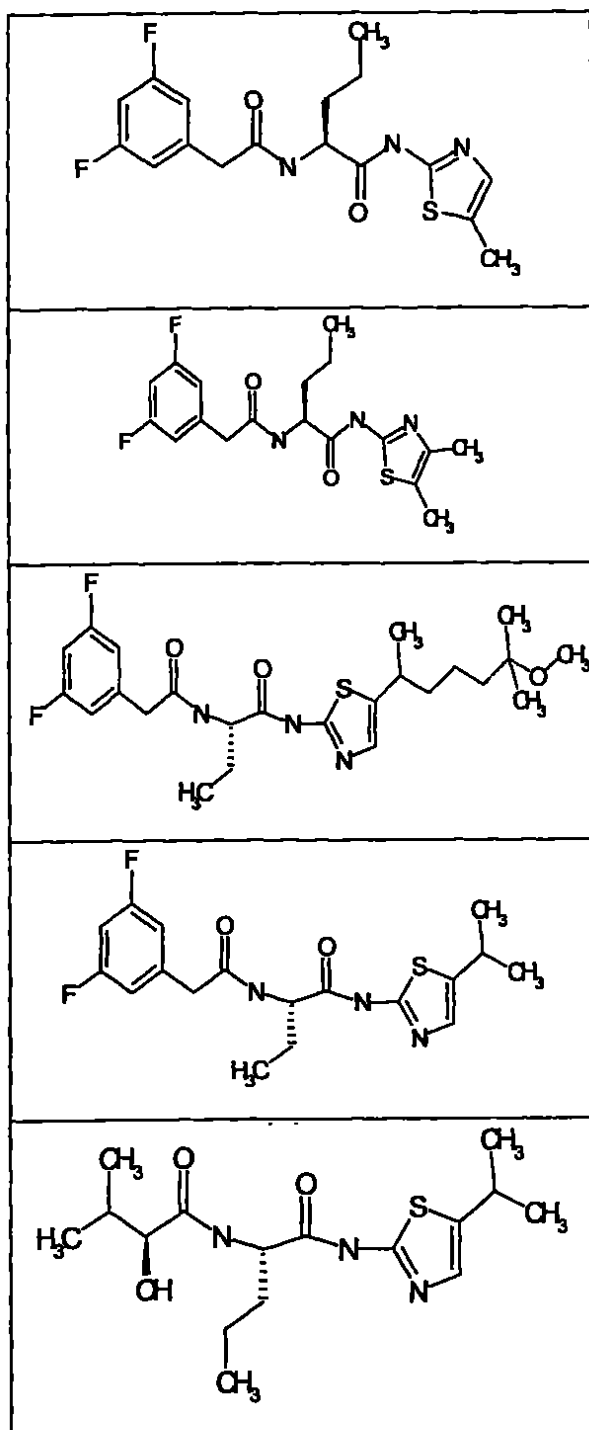
2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide; and

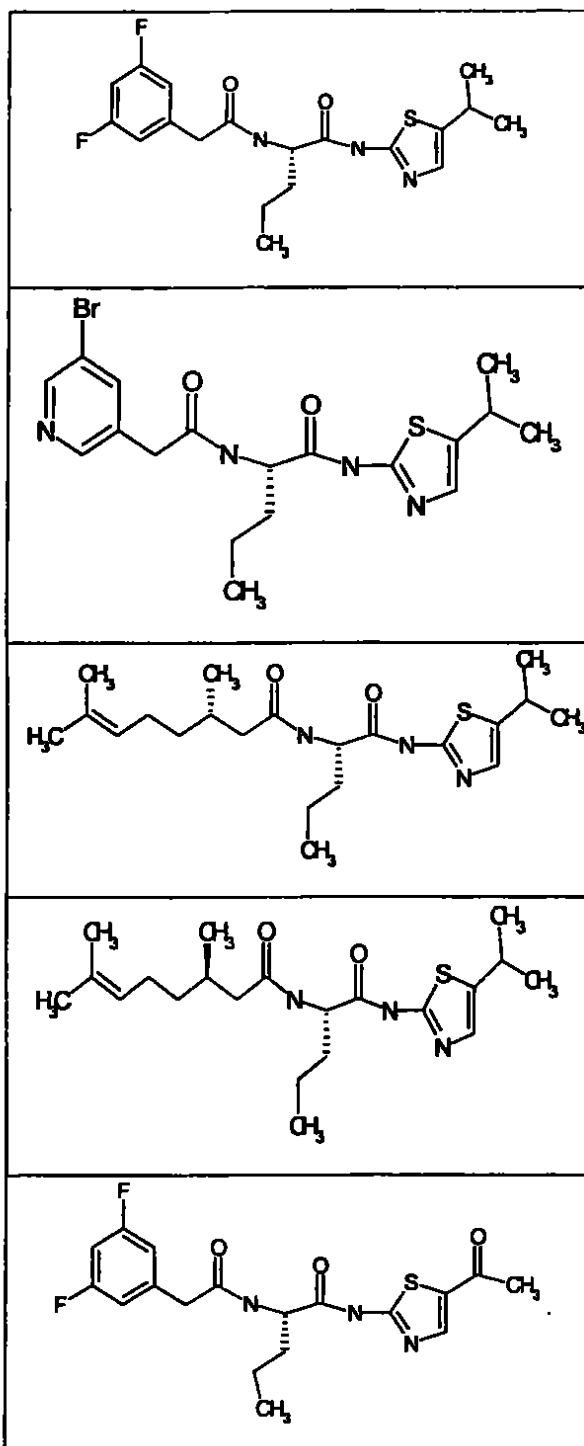
15 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

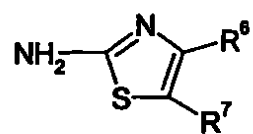
28

Other preferred compounds of Formula I are compounds having the following structures, and all pharmaceutically acceptable salts thereof, complexes thereof, and derivatives thereof which convert into a pharmaceutically active compound upon administration:

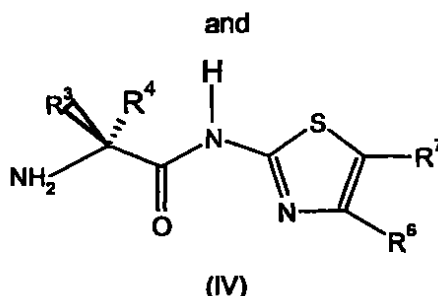




The present invention also provides compounds of Formula



(II)



wherein

R^3 is selected from C_1 - C_6 alkyl, $-C_2$ - C_6 alkenyl, $-C_2$ - C_6 alkynyl, $-(C_{zero}-C_4$ alkylene)- $(C_3$ - C_6 cycloalkyl), and $-(C_{zero}-C_4$ alkylene)- $(C_3$ - C_6 cycloalkenyl), wherein said alkyl, alkenyl and alkynyl are each optionally substituted with a substituent selected from $-OH$, C_1 - C_4 alkoxy, and $-S$ -(C_1 - C_4 alkyl);

R^4 is H, D, F, or C_1 - C_4 alkyl;

or R^3 and R^4 may together optionally form a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, morpholino, piperidino, or perhydro-2H-pyran moiety, wherein said moiety formed by R^3 and R^4 is optionally substituted with one to three substituents independently selected from $-OH$, $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CF_3$, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, allyl, and $-OCF_3$;

R^6 is selected from $-H$, $-C_1$ - C_{20} alkyl, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-CF_3$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nNR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=NR^9)R^{15}$, $-(C_3-C_{12})$ cycloalkyl, $-(C_4-C_{12})$ cycloalkenyl, and $-C_6-C_{10}$ aryl, wherein said alkyl, alkylene, cycloalkyl, cycloalkenyl, and aryl of R^6 are each optionally substituted with from one to three substituents R^{1b} ;

R^7 is selected from H , $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{14}R^{15}$, $-CF_3$, $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^{13}$, $-S(O)_nR^{13}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=NR^9)R^{15}$, $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$, $-C_1$ - C_{20} alkyl, $-C_1$ - C_{20} alkoxy, $-(C_{zero}-C_4$ alkylene)- (C_3-C_{12}) cycloalkyl, $-(C_{zero}-C_4$ alkylene)- (C_4-C_{12}) cycloalkenyl, $-(C_{zero}-C_4$ alkylene)- (C_5-C_{20}) bi- or tricycloalkyl, $-(C_{zero}-C_4$ alkylene)- (C_7-C_{20}) bi- or tricycloalkenyl, $-(C_{zero}-C_4$ alkylene)- $(3-12$ membered) heterocycloalkyl, $-(C_{zero}-C_4$ alkylene)- $(7-20$ membered) heterobi- or heterotricycloalkyl, $-(C_{zero}-C_4$ alkylene)- (C_6-C_{14}) aryl, and $-(C_{zero}-C_4$ alkylene)- $(5-14$ membered) heteroaryl; wherein R^7 is optionally substituted with from one to three substituents independently selected from R^{1a} , $-(CH_2)_{1-10}NR^9R^{10}$, $-C_3-C_{12}$ cycloalkyl, $-(4-12$ membered) heterocycloalkyl, $-(C_6-C_{14})$ aryl, $-(5-15$ membered) heteroaryl, $-(4-12$ membered) heterocycloalkoxy, $-(C_6-C_{12})$ aryloxy and $-(5-12$ membered) heteroaryloxy; said cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl of R^7 are each optionally and independently substituted with from one to six F; said alkyl, alkoxy, and alkylene of R^7 each optionally contains from one to five double or triple bonds; and each hydrogen atom of said alkyl, alkoxy, and alkylene of R^7 is independently optionally replaced with a fluorine;

or R^6 and R^7 may together optionally form a $-(C_6-C_{10})$ aryl ring, $-(C_6-C_6)$ cycloalkyl or cycloalkenyl ring, a five to eight membered heterocycloalkyl or heterocycloalkenyl ring, a

5 $-(C_{10}-C_{14})$ membered bicycloalkyl or bicycloalkenyl ring, or a ten to fourteen membered heterobicycloalkyl or heterobicycloalkenyl ring fused to the thiazole ring of Formula I, wherein from one to three members of said heterocycloalkyl and heterocycloalkenyl rings, and from one to five members of said heterobicycloalkyl and heterobicycloalkenyl rings are selected independently from $N-R^9$, O and $S(O)_{2-2}$, and wherein said aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl, heterobicycloalkyl, and heterobicycloalkenyl rings optionally are substituted with from one to three R^{1b} ;

R^9 and R^{10} are each independently selected from -H, -OH, $-C_1-C_8$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, $-C_1-C_8$ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$, $-(C_{2-10}-C_4 \text{ alkylene})-(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$, $-(C_{2-10}-C_4 \text{ alkylene})-(C_4-C_8 \text{ cycloalkenyl})$, $-(C_{2-10}-C_4 \text{ alkylene})-((C_5-C_{11})\text{bi- or tricycloalkyl})$, $-(C_{2-10}-C_4 \text{ alkylene})-((C_7-C_{11})\text{bi- or tricycloalkenyl})$, $-(C_{2-10}-C_4 \text{ alkylene})-(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-(C_{2-10}-C_4 \text{ alkylene})-(3-8 \text{ membered heterocycloalkyl})$, and $-(C_{2-10}-C_4 \text{ alkylene})-(5-14 \text{ membered heteroaryl})$, wherein said cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$, -OH, $-C_1-C_8$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-C_1-C_8$ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-C_1-C_8$ hydroxyalkyl, $-(C_6-C_{14})$ aryloxy, $-(5-14 \text{ membered})$ heteroaryloxy, $-(C_{2-10}-C_4)-((C_6-C_{14}) \text{ aryl})$, $-(C_{2-10}-C_4)-(5-14 \text{ membered heteroaryl})$, and $-C_1-C_8$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I;

or NR^9R^{10} can independently optionally form a heterocycloalkyl moiety of from four to seven ring members, said heterocycloalkyl moiety independently optionally comprising one or two further heteroatoms independently selected from $N-R^9$, O, and $S(O)_{2-2}$, and independently optionally containing from one to three double bonds, and said heterocycloalkyl moiety independently optionally substituted with from one to three substituents independently selected from -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$, -OH, $-C_1-C_8$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-C_1-C_8$ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-C_1-C_8$ hydroxyalkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-(C_6-C_{14})$ aryloxy, $-(5-14 \text{ membered})$ heteroaryloxy, $-(C_{2-10}-C_4)-((C_6-C_{14}) \text{ aryl})$, $-(C_{2-10}-C_4)-(5-14 \text{ membered heteroaryl})$, and $-C_1-C_8$ alkyl independently

30
32

optionally containing from one to three double or triple bonds and independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I;

R^{11} and R^{12} are each independently selected from H, $-C_1-C_8$ alkyl, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_4-C_8 \text{ cycloalkenyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((C_5-C_{11})\text{bi- or tricycloalkyl})$, and $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((C_7-C_{11})\text{bi- or tricycloalkenyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((3-8 \text{ membered}) \text{ heterocycloalkyl})$, and $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((5-14 \text{ membered}) \text{ heteroaryl})$, and R^{11} and R^{12} are independently optionally substituted with from one to three R^{1b} ;

R^{13} is selected from H, $-C_1-C_8$ alkyl optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_3-C_{12} \text{ cycloalkyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_4-C_{12} \text{ cycloalkenyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((C_5-C_{20})\text{bi- or tricycloalkyl})$, and $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((C_7-C_{20})\text{bi- or tricycloalkenyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((3-12 \text{ membered}) \text{ heterocycloalkyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((7-20 \text{ membered}) \text{ heterobi- or heterotricycloalkyl})$, and $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((5-14 \text{ membered}) \text{ heteroaryl})$, and R^{13} is optionally substituted with from one to three substituents R^{1b} ;

R^{14} and R^{15} are each independently selected from -H, $-C_1-C_{20}$ alkyl independently optionally containing from one to five double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_3-C_{12} \text{ cycloalkyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_4-C_{12} \text{ cycloalkenyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((C_5-C_{20})\text{bi- or tricycloalkyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((C_7-C_{20})\text{bi- or tricycloalkenyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(3-8 \text{ membered heterocycloalkyl})$, and $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(5-14 \text{ membered heteroaryl})$, wherein said cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl are each independently optionally substituted with from one to three substituents independently selected from $-C_1-C_8$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, -OH, $-C(=O)H$, $-S(O)_nH$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-S(O)_nNH_2$, $-C_1-C_8$ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, $-C_1-C_8$ hydroxyalkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, $-(5-14 \text{ membered}) \text{ heteroaryloxy}$, $-(C_6-C_{14} \text{ aryloxy})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((5-14 \text{ membered}) \text{ heteroaryl})$, and $-C_1-C_8$ alkyl independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I and independently optionally containing from one to three double or triple bonds;

or $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ can independently optionally form a heterocycloalkyl moiety of from four to seven ring members, said heterocycloalkyl moiety independently optionally comprising one or two further heteroatoms independently selected from N-R^9 , O, and $\text{S(O)}_{\text{zero-2}}$, and independently optionally containing from one to three double bonds, and said heterocycloalkyl moiety

5 independently optionally substituted with from one to three substituents independently selected from $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NH₂, -OH, -C(=O)H, -S(O)_nH, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -S(O)_nNH₂, -C₁-C₆ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds and

10 wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, -C₁-C₆ hydroxyalkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, -(5-14 membered) heteroaryloxy, -(C₆-C₁₄ aryloxy), -(C_{zero-4} alkylene)-(C₆-C₁₄ aryl), -(C_{zero-4} alkylene)-((5-14 membered) heteroaryl), and -C₁-C₆ alkyl independently optionally containing from one to three

15 double or triple bonds and independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I;

R^{1a} is in each instance independently selected from -OH, -C₁-C₆ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -C₁-C₆ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂,

20 -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -S(O)_nR¹¹, -C(=O)OR¹², -C₃-C₈ cycloalkyl, -C₄-C₈ cycloalkenyl, -(C₅-C₁₁)bi- or tricycloalkyl, -(C₇-C₁₁)bi- or tricycloalkenyl, -(3-8 membered) heterocycloalkyl, -(C₆-C₁₄)aryl, -(5-14 membered) heteroaryl, -(C₆-C₁₄) aryloxy, and -(5-14 membered) heteroaryloxy, wherein said alkyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy, and heteroaryloxy are each

25 independently optionally substituted with from one to three substituents R^{1b} ;

R^{1b} is in each instance independently selected from -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -OH, -C₁-C₆ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -C₁-C₆ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -C₁-C₆

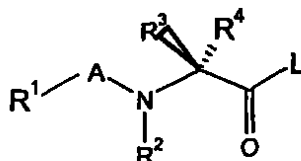
30 hydroxyalkyl, -(C₆-C₁₄) aryloxy, -(5-14 membered) heteroaryloxy, -(C₆-C₁₄) aryl, and -C₁-C₆ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I; and

n is in each instance an integer independently selected from zero, 1, 2, and 3.

35 Compounds of Formula II and Formula IV are useful as intermediates for synthesis of compounds of Formula I.

This invention also provides compounds of Formula

-37-



(III)

and



(V)

5

wherein:

A is selected from $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Z}-$, $-\text{C}(=\text{S})\text{Z}-$, $-\text{C}(=\text{NR}^5)\text{Z}-$, and $-\text{S}(\text{O})_2-$;

wherein Z is $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{11})-$, $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2(\text{OH}))-$,
 10 $-\text{CH}(\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})(\text{OH}))-$, or $-\text{CH}(\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})(\text{OH}))-$, for example
 $-\text{CH}(\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)(\text{OH}))-$ or $-\text{CH}(\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OH}))-$;

R^1 is selected from C_1-C_{20} alkyl and $-\text{C}_1-\text{C}_{20}$ alkoxy, C_3-C_8 cycloalkyl, $(\text{C}_4-\text{C}_8)\text{cycloalkenyl}$, $(\text{C}_5-\text{C}_{11})\text{bi- or tricycloalkyl}$, $(\text{C}_7-\text{C}_{11})\text{bi- or tricycloalkenyl}$, (3-8 membered)
 15 heterocycloalkyl, $(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{aryl}$, or (5-14 membered) heteroaryl, wherein said alkyl and alkoxy
 each optionally contains from one to five double or triple bonds, and wherein each hydrogen
 atom of said alkyl and alkoxy is optionally replaced with a fluorine;

wherein when R^1 is alkyl or alkoxy, R^1 is optionally substituted with from one to three
 substituents R^{1a} , and wherein when R^1 is cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- or tricycloalkyl, bi- or
 tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl, then R^1 is optionally substituted with from
 20 one to three substituents R^{1b} ;

R^{1a} is in each instance independently selected from $-\text{OH}$, $-\text{C}_1-\text{C}_8$ alkyl independently
 optionally containing from one to three double or triple bonds, $-\text{C}_1-\text{C}_8$ alkoxy independently
 optionally containing from one to three double or triple bonds, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$,
 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{C}_3-\text{C}_8$ cycloalkyl,
 25 $-\text{C}_4-\text{C}_8$ cycloalkenyl, $-(\text{C}_5-\text{C}_{11})\text{bi- or tricycloalkyl}$, $-(\text{C}_7-\text{C}_{11})\text{bi- or tricycloalkenyl}$, $-(3-8 \text{ membered})$
 heterocycloalkyl, $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{aryl}$, $-(5-14 \text{ membered})$ heteroaryl, $-(\text{C}_6-\text{C}_{14}) \text{ aryloxy}$, and $-(5-14$
 membered) heteroaryloxy, wherein said alkyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- or tricycloalkyl,
 bi- or tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy, and heteroaryloxy are each
 independently optionally substituted with from one to three substituents R^{1b} ;

R^{1b} is in each instance independently selected from -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -OH, -C₁-C₆ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -C₁-C₆ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -C₁-C₆ hydroxyalkyl, -(C₆-C₁₄) aryloxy, -(5-14 membered) heteroaryloxy, -(C₆-C₁₄) aryl, and -C₁-C₆ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I;

R^2 is selected from -H, -C₁-C₄ alkyl optionally containing one or two double or triple bonds, -C(=O)(C₁-C₄ alkyl), -C₆-C₁₀ aryl, -SO₂-(C₆-C₁₀ aryl), and -SO₂-CH₂-(C₆-C₁₀ aryl), and R^2 is optionally substituted with from one to three substituents R^{1b} ;

R^3 is selected from C₁-C₆ alkyl, -C₂-C₆ alkenyl, -C₂-C₆ alkynyl, -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₃-C₆ cycloalkyl), and -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₃-C₆ cycloalkenyl), wherein said alkyl, alkenyl and alkynyl are each optionally substituted with a substituent selected from -OH, C₁-C₄ alkoxy, and -S-(C₁-C₄ alkyl);

R^4 is H, D, F, or C₁-C₄ alkyl;

or R^3 and R^4 may together optionally form a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, morpholino, piperidino, or perhydro-2H-pyran moiety, wherein said moiety formed by R^3 and R^4 is optionally substituted with one to three substituents independently selected from -OH, -Cl, -F, -CN, -CF₃, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, allyl, and -OCF₃;

R^5 is selected from -H, -C₁-C₆ alkyl optionally substituted with from one to three R^{1a} , and -C₆-C₁₀ aryl optionally substituted with from one to three R^{1a} ;

or R^5 and R^1 may together optionally form a five to fourteen membered heteroaryl ring or a five to eight membered heterocycloalkyl ring, wherein said heteroaryl ring optionally contains one or two further heteroatoms independently selected from N, O, and S, and said heterocycloalkyl ring optionally contains one or two further heteroatoms independently selected from N-R⁹, O, and S(O)_{zero-2}, and wherein said heterocycloalkyl ring optionally contains from one to three double bonds, and wherein said heteroaryl or heterocycloalkyl ring is optionally substituted from one to three substituents R^{1b} ;

R^9 and R^{10} are each independently selected from -H, -OH, -C₁-C₆ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, -C₁-C₆ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, -C(=O)R¹¹, -S(O)_nR¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nNR¹¹R¹², -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₃-C₆ cycloalkyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₄-C₆ cycloalkenyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₅-C₁₁)bi- or tricycloalkyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₇-C₁₁)bi- or tricycloalkenyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₆-C₁₄ aryl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(3-8 membered

heterocycloalkyl), and $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(5-14 \text{ membered heteroaryl})$, wherein said cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹²,
 5 -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR¹⁴R¹⁵, -OH, -C₁-C₈ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -C₁-C₈ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -C₁-C₈ hydroxyalkyl, -(C₆-C₁₄) aryloxy, -(5-14 membered) heteroaryloxy, $-(C_{zero}-C_4)-((C_6-C_{14}) \text{ aryl})$, $-(C_{zero}-C_4)-(5-14 \text{ membered heteroaryl})$, and -C₁-C₈ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and
 10 independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I;

or NR⁹R¹⁰ can independently optionally form a heterocycloalkyl moiety of from four to seven ring members, said heterocycloalkyl moiety independently optionally comprising one or two further heteroatoms independently selected from N-R⁹, O, and S(O)_{zero-2}, and independently
 15 optionally containing from one to three double bonds, and said heterocycloalkyl moiety independently optionally substituted with from one to three substituents independently selected from -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR¹⁴R¹⁵, -OH, -C₁-C₈ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -C₁-C₈ alkoxy independently optionally containing from one to
 20 three double or triple bonds, -C₁-C₈ hydroxyalkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -(C₆-C₁₄) aryloxy, -(5-14 membered) heteroaryloxy, $-(C_{zero}-C_4)-((C_6-C_{14}) \text{ aryl})$, $-(C_{zero}-C_4)-(5-14 \text{ membered heteroaryl})$, and -C₁-C₈ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I;

R¹¹ and R¹² are each independently selected from H, -C₁-C₈ alkyl, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_4-C_8 \text{ cycloalkenyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((C_5-C_{11}) \text{ bi- or tricycloalkyl})$, and $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((C_7-C_{11}) \text{ bi- or tricycloalkenyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(3-8 \text{ membered heterocycloalkyl})$, and $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(5-14 \text{ membered heteroaryl})$, and R¹¹ and R¹² are independently optionally substituted with from
 25 one to three R^{1b};

R¹⁴ and R¹⁵ are each independently selected from -H, -C₁-C₂₀ alkyl independently optionally containing from one to five double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, -C(=O)R¹¹, -S(O)_nR¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nNR¹¹R¹², $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_3-C_{12} \text{ cycloalkyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_4-C_{12} \text{ cycloalkenyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((C_5-C_{20}) \text{ bi- or tricycloalkyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((C_7-C_{20}) \text{ bi- or tricycloalkenyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(3-8 \text{ membered heterocycloalkyl})$, and $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(5-14 \text{ membered heteroaryl})$, wherein said cycloalkyl,
 35

cycloalkenyl, bi-or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl are each independently optionally substituted with from one to three substituents independently selected from -C₁-C₆ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NH₂, -OH, -C(=O)H, -S(O)_nH, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -S(O)_nNH₂, -C₁-C₆ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, -C₁-C₆ hydroxyalkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, -(5-14 membered) heteroaryloxy, -(C₆-C₁₄ aryloxy), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₆-C₁₄ aryl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((5-14 membered) heteroaryl), and -C₁-C₆ alkyl independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I and independently optionally containing from one to three double or triple bonds;

or NR¹⁴R¹⁵ can independently optionally form a heterocycloalkyl moiety of from four to seven ring members, said heterocycloalkyl moiety independently optionally comprising one or two further heteroatoms independently selected from N-R⁶, O, and S(O)_{zero-2}, and independently optionally containing from one to three double bonds, and said heterocycloalkyl moiety independently optionally substituted with from one to three substituents independently selected from -C₁-C₆ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NH₂, -OH, -C(=O)H, -S(O)_nH, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -S(O)_nNH₂, -C₁-C₆ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, -C₁-C₆ hydroxyalkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, -(5-14 membered) heteroaryloxy, -(C₆-C₁₄ aryloxy), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₆-C₁₄ aryl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((5-14 membered) heteroaryl), and -C₁-C₆ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I;

n is in each instance an integer independently selected from zero, 1, 2, and 3; and
L is hydroxy or a suitable leaving group; or
A-L is an alkyl ester or an aryl ester.

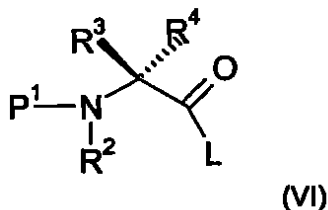
Compounds of Formula III and compounds of Formula V are useful as intermediates for synthesizing compounds of Formula I.

In one embodiment of the invention, compounds of Formula III are provided wherein L is hydroxy or a halogen atom. In another embodiment, compounds of Formula III are

provided wherein L is hydroxy or -Cl, -Br, or -I. In another embodiment, compounds of Formula III are provided wherein A-L is an alkyl ester or an aryl ester.

In another embodiment of the invention, compounds of Formula V are provided wherein L is hydroxy or a halogen atom. In another embodiment, compounds of Formula V are provided wherein L is hydroxy or -Cl, -Br, or -I. In another embodiment, compounds of Formula V are provided wherein A-L is an alkyl ester or an aryl ester.

The present invention also provides compounds of Formula



wherein:

10 R^2 is selected from -H, -C₁-C₄ alkyl optionally containing one or two double or triple bonds, -C(=O)(C₁-C₄ alkyl), -C₆-C₁₀ aryl, -SO₂-(C₆-C₁₀ aryl), and -SO₂-CH₂-(C₆-C₁₀ aryl), and R^2 is optionally substituted with from one to three substituents R^{1b} ;

15 R^3 is selected from C₁-C₆ alkyl, -C₂-C₆ alkenyl, -C₂-C₆ alkynyl, -(C₂₋₁₀-C₄ alkylene)-(C₃-C₆ cycloalkyl), and -(C₂₋₁₀-C₄ alkylene)-(C₃-C₆ cycloalkenyl), wherein said alkyl, alkenyl and alkynyl are each optionally substituted with a substituent selected from -OH, C₁-C₄ alkoxy, and -S-(C₁-C₄ alkyl);

R^4 is H, D, F, or C₁-C₄ alkyl;

20 or R^3 and R^4 may together optionally form a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, morpholino, piperidino, or perhydro-2H-pyran moiety, wherein said moiety formed by R^3 and R^4 is optionally substituted with one to three substituents independently selected from -OH, -Cl, -F, -CN, -CF₃, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, allyl, and -OCF₃;

25 R^{1b} is in each instance independently selected from -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -OH, -C₁-C₆ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -C₁-C₆ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -C₁-C₆ hydroxyalkyl, -(C₆-C₁₄) aryloxy, -(5-14 membered) heteroaryloxy, -(C₆-C₁₄) aryl, and -C₁-C₆ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I;

30 R^9 and R^{10} are each independently selected from -H, -OH, -C₁-C₆ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, -C₁-C₆ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is

independently optionally replaced with a fluorine, $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_4-C_8 \text{ cycloalkenyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((C_5-C_{11})\text{bi- or tricycloalkyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((C_7-C_{11})\text{bi- or tricycloalkenyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(3-8 \text{ membered heterocycloalkyl})$, and $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(5-14 \text{ membered heteroaryl})$, wherein said cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$, $-OH$, $-C_1-C_8$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-C_1-C_8$ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-C_1-C_8$ hydroxyalkyl, $-(C_6-C_{14}) \text{ aryloxy}$, $-(5-14 \text{ membered}) \text{ heteroaryloxy}$, $-(C_{zero}-C_4)-((C_6-C_{14}) \text{ aryl})$, $-(C_{zero}-C_4)-(5-14 \text{ membered heteroaryl})$, and $-C_1-C_8$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I;

or NR^9R^{10} can independently optionally form a heterocycloalkyl moiety of from four to seven ring members, said heterocycloalkyl moiety independently optionally comprising one or two further independently selected from $N-R^9$, O, and $S(O)_{zero-2}$, and independently optionally containing from one to three double bonds, and said heterocycloalkyl moiety independently optionally substituted with from one to three substituents independently selected from $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$, $-OH$, $-C_1-C_8$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-C_1-C_8$ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-C_1-C_8$ hydroxyalkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-(C_6-C_{14}) \text{ aryloxy}$, $-(5-14 \text{ membered}) \text{ heteroaryloxy}$, $-(C_{zero}-C_4)-((C_6-C_{14}) \text{ aryl})$, $-(C_{zero}-C_4)-(5-14 \text{ membered heteroaryl})$, and $-C_1-C_8$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I;

R^{11} and R^{12} are each independently selected from H, $-C_1-C_8$ alkyl, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_4-C_8 \text{ cycloalkenyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((C_5-C_{11})\text{bi- or tricycloalkyl})$, and $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((C_7-C_{11})\text{bi- or tricycloalkenyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(3-8 \text{ membered}) \text{ heterocycloalkyl}$, and $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(5-14 \text{ membered}) \text{ heteroaryl}$, and R^{11} and R^{12} are independently optionally substituted with from one to three R^{1b} ;

R^{14} and R^{15} are each independently selected from $-H$, $-C_1-C_{20}$ alkyl independently optionally containing from one to five double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$,

$-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-(\text{C}_{\text{zero}}-\text{C}_4 \text{ alkylene})-(\text{C}_3-\text{C}_{12} \text{ cycloalkyl})$, $-(\text{C}_{\text{zero}}-\text{C}_4 \text{ alkylene})-(\text{C}_4-\text{C}_{12} \text{ cycloalkenyl})$, $-(\text{C}_{\text{zero}}-\text{C}_4 \text{ alkylene})-((\text{C}_5-\text{C}_{20})\text{bi- or tricycloalkyl})$, $-(\text{C}_{\text{zero}}-\text{C}_4 \text{ alkylene})-((\text{C}_7-\text{C}_{20})\text{bi- or tricycloalkenyl})$, $-(\text{C}_{\text{zero}}-\text{C}_4 \text{ alkylene})-(\text{C}_6-\text{C}_{14} \text{ aryl})$, $-(\text{C}_{\text{zero}}-\text{C}_4 \text{ alkylene})-(3-8 \text{ membered heterocycloalkyl})$, and $-(\text{C}_{\text{zero}}-\text{C}_4 \text{ alkylene})-(5-14 \text{ membered heteroaryl})$, wherein said cycloalkyl, cycloalkenyl, bi-or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl are each independently optionally substituted with from one to three substituents independently selected from $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NH₂, -OH, -C(=O)H, -S(O)_nH, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -S(O)_nNH₂, -C₁-C₆ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, -C₁-C₆ hydroxyalkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, -(5-14 membered) heteroaryloxy, -(C₆-C₁₄ aryloxy), $-(\text{C}_{\text{zero}}-\text{C}_4 \text{ alkylene})-(\text{C}_6-\text{C}_{14} \text{ aryl})$, $-(\text{C}_{\text{zero}}-\text{C}_4 \text{ alkylene})-(5-14 \text{ membered heteroaryl})$, and $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkyl independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I and independently optionally containing from one to three double or triple bonds;

or $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ can independently optionally form a heterocycloalkyl moiety of from four to seven ring members, said heterocycloalkyl moiety independently optionally comprising one or two further independently selected from $\text{N}-\text{R}^9$, O, and $\text{S}(\text{O})_{\text{zero}-2}$, and independently optionally containing from one to three double bonds, and said heterocycloalkyl moiety independently optionally substituted with from one to three substituents independently selected from $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NH₂, -OH, -C(=O)H, -S(O)_nH, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -S(O)_nNH₂, -C₁-C₆ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, -C₁-C₆ hydroxyalkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, -(5-14 membered) heteroaryloxy, -(C₆-C₁₄ aryloxy), $-(\text{C}_{\text{zero}}-\text{C}_4 \text{ alkylene})-(\text{C}_6-\text{C}_{14} \text{ aryl})$, $-(\text{C}_{\text{zero}}-\text{C}_4 \text{ alkylene})-(5-14 \text{ membered heteroaryl})$, and $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I;

n is in each instance an integer independently selected from zero, 1, 2, and 3;

L is hydroxy or a suitable leaving group; and

P¹ is an amino protecting group.

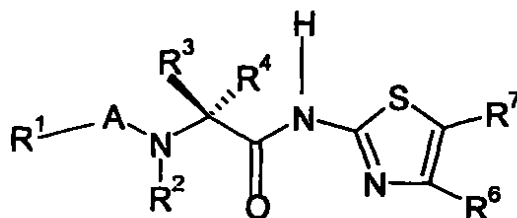
Examples of amino protecting groups include, but are not limited to, N-Boc, benzyl, *p*-

methoxy-benzyl, trimethylsilyl, and *t*-butyldimethylsilyl.

Compounds of Formula VI are useful as Intermediates for synthesizing compounds of Formula I.

The present invention also provides methods of synthesizing compounds of Formula

5



and pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein:

A is selected from $-C(=O)C(=O)-$, $-C(=O)NR^9$, $-C(=O)Z$, $-C(=S)Z$, $-C(=NR^5)Z$, and $-S(O)_2$;

10

wherein Z is $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OC(=O)R^{11})-$, $-CH(NH_2)-$, $-CH(CH_2(OH))-$, $-CH(CH(C_1-C_4 \text{ alkyl})(OH))-$, or $-CH(C(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})(OH))-$, for example $-CH(C(CH_3)(CH_3)(OH))-$ or $-CH(C(CH_3)(CH_2CH_3)(OH))-$;

R^1 is selected from C_1-C_{20} alkyl and $-C_1-C_{20}$ alkoxy, C_3-C_8 cycloalkyl, (C_4-C_8) cycloalkenyl, (C_5-C_{11}) bi- or tricycloalkyl, (C_7-C_{11}) bi- or tricycloalkenyl, (3-8 membered) heterocycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, or (5-14 membered) heteroaryl, wherein said alkyl and alkoxy each optionally contains from one to five double or triple bonds, and wherein each hydrogen atom of said alkyl and alkoxy is optionally replaced with a fluorine;

15

wherein when R^1 is alkyl or alkoxy, R^1 is optionally substituted with from one to three substituents R^{1a} , and wherein when R^1 is cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl, then R^1 is optionally substituted with from one to three substituents R^{1b} ;

20

R^{1a} is in each instance independently selected from $-OH$, $-C_1-C_6$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-C_1-C_6$ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_nNR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-C_3-C_8$ cycloalkyl, $-C_4-C_8$ cycloalkenyl, (C_5-C_{11}) bi- or tricycloalkyl, (C_7-C_{11}) bi- or tricycloalkenyl, (3-8 membered) heterocycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, (5-14 membered) heteroaryl, (C_6-C_{14}) aryloxy, and (5-14 membered) heteroaryloxy, wherein said alkyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy, and heteroaryloxy are each independently optionally substituted with from one to three substituents R^{1b} ;

25

30

25
35

R^{1b} is in each instance independently selected from -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -OH, -C₁-C₆ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -C₁-C₆ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -C₁-C₆ hydroxyalkyl, -(C₆-C₁₄) aryloxy, -(5-14 membered) heteroaryloxy, -(C₆-C₁₄) aryl, and -C₁-C₆ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I;

R^2 is selected from -H, -C₁-C₄ alkyl optionally containing one or two double or triple bonds, -C(=O)(C₁-C₄ alkyl), -C₆-C₁₀ aryl, -SO₂-(C₆-C₁₀ aryl), and -SO₂-CH₂-(C₆-C₁₀ aryl), and R^2 is optionally substituted with from one to three substituents R^{1b} ;

R^3 is selected from C₁-C₆ alkyl, -C₂-C₆ alkenyl, -C₂-C₆ alkynyl, -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₃-C₆ cycloalkyl), and -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₃-C₆ cycloalkenyl), wherein said alkyl, alkenyl and alkynyl are each optionally substituted with a substituent selected from -OH, C₁-C₄ alkoxy, and -S-(C₁-C₄ alkyl);

R^4 is H, D, F, or C₁-C₄ alkyl;

or R^3 and R^4 may together optionally form a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, morpholino, piperidino, or perhydro-2H-pyran moiety, wherein said moiety formed by R^3 and R^4 is optionally substituted with one to three substituents independently selected from -OH, -Cl, -F, -CN, -CF₃, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, allyl, and -OCF₃;

R^5 is selected from -H, -C₁-C₆ alkyl optionally substituted with from one to three R^{1a} , and -C₆-C₁₀ aryl optionally substituted with from one to three R^{1a} ;

or R^5 and R^1 may together optionally form a five to fourteen membered heteroaryl ring or a five to eight membered heterocycloalkyl ring, wherein said heteroaryl ring optionally contains one or two further heteroatoms independently selected from N, O, and S, and said heterocycloalkyl ring optionally contains one or two further heteroatoms independently selected from N-R⁹, O, and S(O)_{zero-2}, and wherein said heterocycloalkyl ring optionally contains from one to three double bonds, and wherein said heteroaryl or heterocycloalkyl ring is optionally substituted from one to three substituents R^{1b} ;

R^6 is selected from -H, -C₁-C₂₀ alkyl, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -CF₃, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(=NR⁹)R¹⁵, -(C₃-C₁₂) cycloalkyl, -(C₄-C₁₂) cycloalkenyl, and -C₆-C₁₀ aryl, wherein said alkyl, alkylene, cycloalkyl, cycloalkenyl, and aryl of R^6 are each optionally substituted with from one to three substituents R^{1b} ;

R^7 is selected from H, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, -CF₃, -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)R¹³, -S(O)_nR¹³, -C(=O)OR¹³, -C(=NR⁹)R¹⁵, -S(O)_nNR¹⁴R¹⁵, -C₁-C₂₀ alkyl, -C₁-C₂₀ alkoxy, -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₃-C₁₂ cycloalkyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₄-C₁₂)cycloalkenyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₅-C₂₀)bi- or tricycloalkyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₇-C₂₀)bi- or

tricycloalkenyl), $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-((3-12 \text{ membered}) \text{ heterocycloalkyl})$, $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-((7-20 \text{ membered}) \text{ heterobi- or heterotricycloalkyl})$, $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-((C_6-C_{14})\text{aryl})$, and $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-((5-14 \text{ membered}) \text{ heteroaryl})$; wherein R^7 is optionally substituted with from one to three substituents independently selected from R^{1a} , $-(CH_2)_{1-10}NR^9R^{10}$, $-C_3-C_{12}$ cycloalkyl, $-(4-12 \text{ membered}) \text{ heterocycloalkyl}$, $-(C_6-C_{14}) \text{ aryl}$, $-(5-15 \text{ membered}) \text{ heteroaryl}$, $-(4-12 \text{ membered}) \text{ heterocycloalkoxy}$, $-(C_6-C_{12}) \text{ aryloxy}$ and $-(5-12 \text{ membered}) \text{ heteroaryloxy}$; said cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl of R^7 are each optionally and independently substituted with from one to six F; said alkyl, alkoxy, and alkylene of R^7 each optionally contains from one to five double or triple bonds; and each hydrogen atom of said alkyl, alkoxy, and alkylene of R^7 is independently optionally replaced with a fluorine;

or R^8 and R^7 may together optionally form a $-(C_6-C_{10}) \text{ aryl ring}$, $-(C_6-C_8) \text{ cycloalkyl or cycloalkenyl ring}$, a five to eight membered heterocycloalkyl or heterocycloalkenyl ring, a $-(C_{10}-C_{14}) \text{ membered bicycloalkyl or bicycloalkenyl ring}$, or a ten to fourteen membered heterobicycloalkyl or heterobicycloalkenyl ring fused to the thiazole ring of Formula I, wherein from one to three members of said heterocycloalkyl and heterocycloalkenyl rings, and from one to five members of said heterobicycloalkyl and heterobicycloalkenyl rings are selected independently from $N-R^9$, O and $S(O)_{\text{zero-2}}$, and wherein said aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl, heterobicycloalkyl, and heterobicycloalkenyl rings optionally are substituted with from one to three R^{1b} ;

R^9 and R^{10} are each independently selected from $-H$, $-OH$, $-C_1-C_8 \text{ alkyl}$ independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, $-C_1-C_8 \text{ alkoxy}$ independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$, $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$, $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-(C_4-C_8 \text{ cycloalkenyl})$, $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-((C_5-C_{11})\text{bi- or tricycloalkyl})$, $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-((C_7-C_{11})\text{bi- or tricycloalkenyl})$, $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-(3-8 \text{ membered heterocycloalkyl})$, and $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-(5-14 \text{ membered heteroaryl})$, wherein said cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$, $-OH$, $-C_1-C_8 \text{ alkyl}$ independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-C_1-C_8 \text{ alkoxy}$ independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-C_1-C_8 \text{ hydroxyalkyl}$, $-(C_6-C_{14}) \text{ aryloxy}$, $-(5-14 \text{ membered}) \text{ heteroaryloxy}$, $-(C_{\text{zero}}-C_4)-((C_6-C_{14}) \text{ aryl})$, $-(C_{\text{zero}}-C_4)-(5-14 \text{ membered heteroaryl})$, and $-C_1-C_8 \text{ alkyl}$ independently optionally containing from one to three double or triple bonds and

26
36

independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I;

or NR^9R^{10} can independently optionally form a heterocycloalkyl moiety of from four to seven ring members, said heterocycloalkyl moiety independently optionally comprising one or two further heteroatoms independently selected from N-R^9 , O, and S(O)_{2-2} , and independently optionally containing from one to three double bonds, and said heterocycloalkyl moiety independently optionally substituted with from one to three substituents independently selected from -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, - $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, - $\text{C(=O)NR}^{14}\text{R}^{15}$, - C(=O)R^{11} , - C(=O)OR^{12} , - $\text{S(O)}_n\text{R}^{11}$, - $\text{S(O)}_n\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, -OH, -C₁-C₆ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -C₁-C₆ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -C₁-C₆ hydroxyalkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -(C₆-C₁₄) aryloxy, -(5-14 membered) heteroaryloxy, -(C_{zero}-C₄)-(C₆-C₁₄) aryl, -(C_{zero}-C₄)-(5-14 membered heteroaryl), and -C₁-C₆ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I;

R^{11} and R^{12} are each independently selected from H, -C₁-C₆ alkyl, -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₃-C₈ cycloalkyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₄-C₈ cycloalkenyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₅-C₁₁)bi- or tricycloalkyl), and -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₇-C₁₁)bi- or tricycloalkenyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₆-C₁₀ aryl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((3-8 membered) heterocycloalkyl), and -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((5-14 membered) heteroaryl), and R^{11} and R^{12} are independently optionally substituted with from one to three R^{1b} ;

R^{13} is selected from H, -C₁-C₆ alkyl optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₃-C₁₂ cycloalkyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₄-C₁₂ cycloalkenyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₅-C₂₀)bi- or tricycloalkyl), and -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₇-C₂₀)bi- or tricycloalkenyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₆-C₁₄ aryl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((3-12 membered) heterocycloalkyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((7-20 membered) heterobi- or heterotricycloalkyl), and -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((5-14 membered) heteroaryl), and R^{13} is optionally substituted with from one to three substituents R^{1b} ;

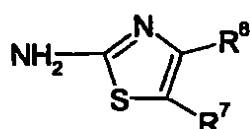
R^{14} and R^{15} are each independently selected from -H, -C₁-C₂₀ alkyl independently optionally containing from one to five double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, - C(=O)R^{11} , - $\text{S(O)}_n\text{R}^{11}$, - C(=O)OR^{12} , - $\text{S(O)}_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₃-C₁₂ cycloalkyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₄-C₁₂ cycloalkenyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₅-C₂₀)bi- or tricycloalkyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₇-C₂₀)bi- or tricycloalkenyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₆-C₁₄ aryl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(3-8 membered heterocycloalkyl), and -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(5-14 membered heteroaryl), wherein said cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl are

each independently optionally substituted with from one to three substituents independently selected from $-C_1-C_6$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $-C(=O)H$, $-S(O)_nH$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-S(O)_nNH_2$,
 5 $-C_1-C_6$ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, $-C_1-C_6$ hydroxyalkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, $-(5-14 \text{ membered})$ heteroaryloxy, $-(C_6-C_{14} \text{ aryloxy})$, $-(C_{20-40}-C_4 \text{ alkylene})-(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-(C_{20-40}-C_4 \text{ alkylene})-((5-14 \text{ membered})$
 10 heteroaryl), and $-C_1-C_6$ alkyl independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I and independently optionally containing from one to three double or triple bonds;

or $NR^{14}R^{15}$ can independently optionally form a heterocycloalkyl moiety of from four to seven ring members, said heterocycloalkyl moiety independently optionally comprising one or
 15 two further heteroatoms independently selected from $N-R^9$, O, and $S(O)_{20-2}$, and independently optionally containing from one to three double bonds, and said heterocycloalkyl moiety independently optionally substituted with from one to three substituents independently selected from $-C_1-C_6$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine,
 20 $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $-C(=O)H$, $-S(O)_nH$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-S(O)_nNH_2$, $-C_1-C_6$ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, $-C_1-C_6$ hydroxyalkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each
 25 hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, $-(5-14 \text{ membered})$ heteroaryloxy, $-(C_6-C_{14} \text{ aryloxy})$, $-(C_{20-40}-C_4 \text{ alkylene})-(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-(C_{20-40}-C_4 \text{ alkylene})-((5-14 \text{ membered})$ heteroaryl), and $-C_1-C_6$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I; and

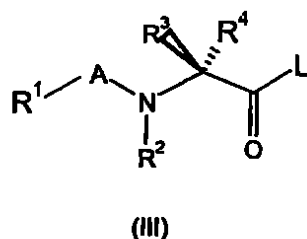
n is in each instance an integer independently selected from zero, 1, 2, and 3.

30 In one embodiment, a compound of Formula



(II)

wherein R^6 and R^7 are as defined above,
is reacted with a compound of Formula

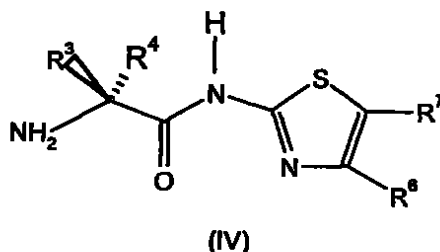


5

wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , and A are as defined above, and is hydroxy or a suitable leaving group.

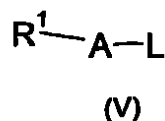
In another embodiment, a method for synthesis of a compound of Formula I is provided wherein a compound of Formula IV

10



wherein R^3 , R^4 , R^6 and R^7 are as defined above;
is reacted with a compound of Formula

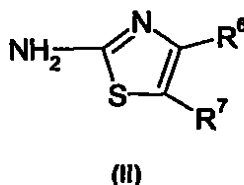
15



wherein R^1 and A are as defined above, and L is hydroxy or a suitable leaving group;
or R^1 is as defined above, and A-L is an alkyl ester or an aryl ester.

The invention further provides a method for synthesizing a compound of Formula I as described in the preceding paragraph, wherein the compound of Formula IV is obtained by reacting a compound of Formula

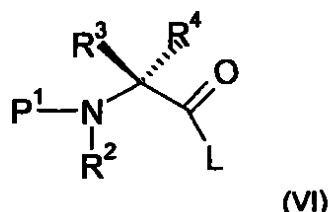
20



wherein R^6 and R^7 are as defined above;

-50-

with a compound of Formula



wherein R^2 , R^3 , and R^4 are as defined above; L is hydroxy or a suitable leaving group; and P^1 is an amino protecting group.

5 The present invention also provides a pharmaceutical composition for treating in a mammal, including in a human, a disease or condition associated with A β -peptide production, which pharmaceutical composition comprises a compound of Formula I in an amount effective in inhibiting A β -production and a pharmaceutically acceptable carrier.

10 The present invention also provides a pharmaceutical composition for treating in a mammal, including in a human, a disease or condition associated with A β -peptide production, which pharmaceutical composition comprises a compound of Formula I in an amount effective in inhibiting said disease or condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

15 The present invention also provides a pharmaceutical composition for treating in a mammal, including in a human, a disease or condition selected from Alzheimer's disease, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, a prion-mediated disease, inclusion body myositis, stroke, and Down's Syndrome, which pharmaceutical composition comprises a compound of Formula I in an amount effective in inhibiting A β -production and a pharmaceutically acceptable carrier.

20 The present invention also provides a pharmaceutical composition for treating in a mammal, including in a human, a disease or condition selected from Alzheimer's disease, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, a prion-mediated disease, inclusion body myositis, stroke, and Down's Syndrome, which pharmaceutical composition comprises a compound of Formula I in an amount effective in inhibiting said disease or condition and a pharmaceutically acceptable carrier.

25 The present invention also provides a method for treating in a mammal, including in a human, a disease or condition associated with A β -peptide production, which method comprises administering to said mammal an amount of a compound of Formula I effective in inhibiting A β -production.

30 The present invention also provides a method for treating in a mammal, including in a human, a disease or condition associated with A β -peptide production, which method comprises administering to said mammal an amount of a compound of Formula I effective in treating said disease or condition.

The present invention also provides a method for treating in a mammal, including in a

20
38

human, a disease or condition selected from Alzheimer's disease, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, a prion-mediated disease, inclusion body myositis, stroke, and Down's Syndrome, which method comprises administering to said mammal an amount of a compound of Formula I effective in inhibiting A β -production.

The present invention also provides a method for treating in a mammal, including in a human, a disease or condition selected from Alzheimer's disease, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, a prion-mediated disease, inclusion body myositis, stroke, and Down's Syndrome, which method comprises administering to said mammal an amount of a compound of Formula I effective in treating said disease or condition.

Compounds in Formula I may be used alone or used as a combination with any other drug, including, but not limited to, any memory enhancement agent, antidepressant agent, anxiolytic, antipsychotic agent, sleep disorder agent, anti-inflammatory agent, anti-oxidant agent, cholesterol modulating agent (for example, an agent that lowers LDL or increases HDL), or anti-hypertension agent. Accordingly, this invention also provides a pharmaceutical composition for treatment of a mammal, including a human, in need thereof comprising an effective amount of a compound of Formula I and an effective amount of another drug, for example a memory enhancement agent, antidepressant agent, anxiolytic, antipsychotic agent, sleep disorder agent, anti-inflammatory agent, anti-oxidant agent, cholesterol modulating agent (for example, an agent that lowers LDL or increases HDL), or anti-hypertension agent, and a pharmaceutically acceptable carrier. This invention also provides a method for treating dementia, for example Alzheimer's disease, in a mammal, including in a human, comprising administering to the mammal an effective amount of a compound of Formula I and an effective amount of another drug, for example a memory enhancement agent, antidepressant agent, anxiolytic, antipsychotic agent, sleep disorder agent, anti-inflammatory agent, anti-oxidant agent, cholesterol modulating agent (for example, an agent that lowers LDL or increases HDL), or anti-hypertension agent, wherein the compound of Formula I and the other drug are administered separately or together in a single pharmaceutical composition.

Compounds of Formula I, or any of the combinations described in the immediately preceding paragraph, may optionally be used in conjunction with a known P-glycoprotein inhibitor, such as verapamil.

References herein to diseases and conditions "associated with A β -peptide production" mean a disease or condition that is caused at least in part by A β -peptide and/or the production thereof. Thus, A β -peptide is a contributing factor, but not necessarily the only contributing factor, to "a disease or condition associated with A β -peptide production".

The terms "treatment", "treating", and the like, refer to reversing, alleviating, or inhibiting the progress of a disorder or condition. As used herein, "treatment" and "treating" and like terms can also refer to decreasing the probability or incidence of occurrence of a disease or condition in a mammal compared to an untreated control population, or in the same mammal prior to treatment, according to the present invention. "Treatment" or "treating" can also include delaying or preventing the onset of a disease or condition. "Treatment" or "treating" as used herein also encompasses preventing the recurrence of disease or condition.

36
39

Detailed Description of the Invention

Compounds of Formula I may be prepared according to the following reaction Schemes and discussion. Unless otherwise indicated, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, A, and Z in the reaction schemes and discussion that follows are as defined above.

- 5 The compounds of formula (I) may have asymmetric carbon atoms and may therefore exist as racemic mixtures, diastereoisomers, or as individual optical isomers.

Separation of a mixture of isomers of compounds of Formula I into single isomers may be accomplished according to conventional methods known in the art.

- 10 The compounds of the formula (I) can be prepared by the methods described below, together with synthetic methods known in the art of organic chemistry, or modifications and derivatisations that are familiar to those of ordinary skill in the art. Preferred methods include, but are not limited to, those described below.

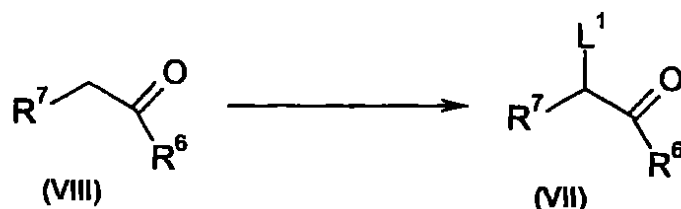
- 15 The reactions below are performed in solvents appropriate to the reagents and materials employed and are suitable for use in the reactions. In the description of the synthetic methods described below, it is also to be understood that all proposed or performed reaction conditions, including choice of solvent, reaction temperature, reaction duration time, reaction pressure, reaction conditions (such as anhydrous conditions, under argon, under nitrogen, etc.), and work up procedures, are chosen to be the conditions standard for that reaction, which should be readily recognized by one skilled of art. Alternate methods may
20 also be used.

- 2-amino-1,3-thiazoles **II** may be prepared by known methods (e. g., Can.J.Chem., EN, 66 (1988), 1617-1624; Chem.Heterocycl.Compnd.(Engl.Transl.), EN, 5, (1969) 46-48; J.Org.Chem.USSR (Engl.Transl.), EN, 6, (1970), 1196-1200; Hoekfelt,B.; Joensson,A.; JMPCAS; J.Med.Pharm.Chem., EN, 5, (1962) 247-257.; J.Chem.Soc., (1951), 2430,2440;
25 J.Amer.Chem.Soc., 72 (1950), 3722; J.Chem.Soc., (1945) 455, 457;) or by the methods described below. For example, compounds of formula **II** can be obtained by reacting a compound of formula **VII**, wherein L¹ is a leaving group such as a bromine, chlorine or iodine, with thiourea in a suitable solvent or a mixture of solvents; such as C₁-C₄ alcohol, THF, 1,4-dioxane, toluene, diethyl ether, DMF, water, methylene chloride, or chloroform, at a suitable
30 temperature, such as from about 0°C to about reflux.

- Referring to Scheme 1, compounds of formula **VII** can be prepared by reacting compounds of formula **VIII** with halogen such as I₂, Br₂, Cl₂, N-Bromosuccinate (NBS), N-chlorosuccinate, or N-bromobarbiturate, with or without acetic acid, in an appropriate solvent, such as diethyl ether, THF, 1,4-dioxane, methylene chloride, dichloroethane, chloroform,
35 carbon tetrachloride, or benzene, at a suitable temperature, for example from about -78°C to about reflux, preferably at temperature from about -78°C to about room temperature, using standard conditions or conditions analogous to those found in the literature.

-54-

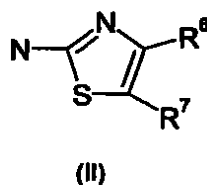
Scheme 1



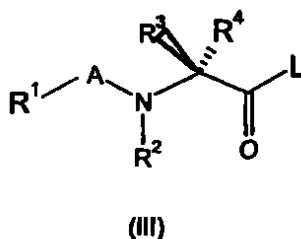
Alternatively, compounds of formula II may be prepared by reacting compounds analogous to compounds of formula II, but wherein R^7 is H, with $n\text{-BuLi}$; quenching with an electrophile (such as trimethylsilyl chloride) to protect the free NH_2 group of the compounds analogous to formula II; then adding additional $n\text{-BuLi}$ to generate a carbanion that is quenched with an electrophile (such as an aldehyde, ketone, alkyl halide, etc.); followed by acid/base work-up. This method is similar to methods described in the literature (*Can.J.Chem.*, EN, 66 (1988), 1617-1624).

Compounds of formula II wherein R^7 contains an alcohol moiety may be oxidized using standard oxidation method known in art, such as, e.g., Dess-Martin reagents, Swern oxidation, or use of CrO_3 , to provide compounds of formula II wherein R^7 is a ketone or aldehyde. Compounds of formula II wherein R^7 is a ketone or aldehyde may convert to the corresponding compounds of formula II wherein R^7 is an imine (by reaction with an amine), olefin (by a Wittig reaction), alcohol (by a Grignard reaction), or other derivative (by standard reactions).

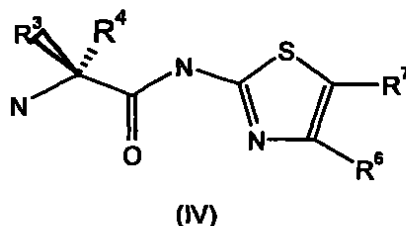
The compounds of formula I of the present invention and their salts can be prepared by a process comprising reacting a compound of formula II



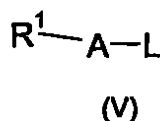
with a compound of formula III



or reacting a compound of formula IV



with a compound of formula V



wherein R^1 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , and A are as defined above and L is hydroxy or a suitable leaving group. If desired, the 2-amino-1,3-thiazole derivative of formula I or synthetic intermediate of formula IV may be converted into a salt by methods known to those of ordinary skill in the art.

Examples of specific compounds of formula III and V wherein L is hydroxy or a suitable leaving group are those wherein L represents a halogen atom, such as Cl, Br, or I, or A-L is an alkyl or aryl ester.

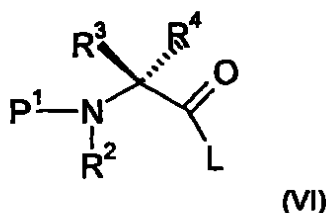
Compounds in formula I can be prepared by reacting a compound of formula II and a carboxylic acid of formula III, or a compound of formula IV with a compound of formula V. Compounds of formula IV can be prepared by reacting a compound of formula II with a compound of formula VI.

The reaction between compounds of formula II and compounds of formula III, between compounds of formula IV and compounds of formula V, and between compounds of formula II and compounds of formula VI, can be carried out by standard methods. For example, wherein L is a hydroxy group, these reactions can be carried out in the presence of a coupling agent or a polymer supported coupling agent, such as, for example, carbodiimide, i.e. 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1,3-diisopropylcarbodiimide, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC), N-cyclohexylcarbodiimide, or N'-methylpolystyrene in the presence or absence of HOBT, in a suitable solvent such as, for instance, a single solvent or a combination of several solvents selected from dichloromethane (CH_2Cl_2), chloroform (CHCl_3), tetrahydrofuran (THF), diethyl ether (Et_2O), 1,4-dioxane, acetonitrile, (CH_3CN), toluene, N,N-dimethylformamide (DMF), or dimethylsulfoxide (DMSO), at a suitable temperature such as from about -10°C to about reflux, for a suitable time monitored by chromatography or LC-MS. An alternative method wherein L is OH is carried out by converting OH to a leaving group by reaction with oxalyl chloride, thionyl chloride or a mixed anhydride method, using an alkyl chloroformate, such as $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl chloroformate, in the presence of a base such as triethylamine, N,N-diisopropylethylamine, pyridine, or dimethylaminopyridine, in a suitable solvent such as, for example, methylene chloride,

chloroform, tetrahydrofuran (THF), toluene, diethyl ether, acetonitrile, 1,4-dioxane, *n*,*N*-dimethylformamide, dimethylsulfoxide (DMSO), *N*-methyl pyrrolidinone (NMP), or xylene, at a temperature of from about -30°C to about room temperature.

Alternatively, aminothiazole coupling may be achieved as follows. A compound of formula I may be prepared by coupling an amino-thiazole II with III wherein $\text{C}(=\text{O})\text{L}$ is an ester, in the presence of trialkylaluminum preferably trimethylaluminum in an appropriate solvent such as methylene chloride, THF, dioxane, toluene, etc., at an appropriate temperature, such as from about room temperature to about reflux, or in a sealed reactor (such as sealed tube or inscrewed vials). Similarly, compound IV may be prepared by reacting an amino-thiazole II, triethylaluminum and *N*-Boc of an α -amino acid ester, followed by removal of the Boc group using standard methods.

The protected amino compounds, such as a compound with an *N*-Boc group, of formula VI can be prepared by methods well known in the literature, for example the methods described in Theodora W. Greene's book "Protective Groups in Organic Synthesis". Compounds of formula IV can be prepared in an analogous method as above by reacting compound of formula II with a compound of formula VI, followed by deblocking the P^1 group. Deprotection can be performed by well-known methods, for example when P^1 is *N*-Boc, removal by any methods well-known in the literature, for example $\text{HCl}(\text{g})$ in an appropriate solvent such as 1,4-dioxane, diethylether or trifluoroacetic acid in methylene chloride. Many other amino protecting groups are known and may also be used, such as benzyl or *p*-methoxy-benzyl, trimethylsilyl, *t*-butyldimethylsilyl, etc. Methods for deblocking such groups are also well-known in the literature and may be used.



The compounds of formula II, III, and IV are known compounds or can be obtained according to known methods.

Compounds of formula III and V, wherein *L* is a leaving group as defined above, can be obtained according to conventional methods from the corresponding carboxylic acids of formula III where *X* is hydroxy.

Compounds of formula IV can be prepared by reacting a compound of formula II with a compound of formula V using known methods.

An ester group of R^7 in compounds of formula I or II may be converted to the corresponding amide using a similar method for amide bond formation, preferably employing trimethylaluminum in an appropriate solvent or a mixture of solvents, such as THF/toluene.

41

A keto group of R^7 in compounds of formula I or II may be converted to the corresponding amine using a well-established reductive amination method by reacting such ketone with an appropriate amine, with or without acid catalyst/ammonium acetate/dry agents (such as anhydrous Na_2SO_4 or $MgSO_4$), and a reducing agent, such as sodium triacetoxy borohydride, sodium cyanoborohydride, or sodium borohydride, or the corresponding polymer bound- $NaBH_4$, polymer bound- $NaBH_3CN$, or polymer bound- $NaB(OAc)_3H$, or any reducing agent (e.g., hydrogenation) that is known in the literature for reducing an imine bond to an amine, in an appropriate solvent, such as dichloroethane, chloroform, THF, MeOH, ethanol, isopropanol, *t*-butanol or toluene, at a temperature from about room temperature to about reflux, preferably from about room temperature to about 65°C.

Compounds wherein R^6 is a halo group may be generated by reacting the starting material wherein R^6 is H with NBS, NCS, or SO_2Cl_2 , I_2 in an appropriate solvent such as methylene chloride or chloroform. The halo group may then be replaced with another group using methods known in the art, such as halogen-metal exchange, followed by quenching with an electrophile, or using typical Suzuki coupling conditions employing a catalyst such as a palladium complex, e.g., tetrakis(triphenylphosphine)-palladium, with sodium carbonate as a base, in a suitable solvent such as THF, DME, or ethanol, and a boronic acid.

The starting materials used in the procedures of the above reactions, the syntheses of which are not described above, are either commercially available, known in the art or readily obtainable from known compounds using methods that will be apparent to those skilled in the art.

The compounds of Formula I, and the intermediates shown in the above reaction schemes, may be isolated and purified by conventional procedures, such as recrystallization or chromatographic separation, such as on silica gel, either with an ethyl acetate/hexane elution gradient, a methylene chloride/methanol elution gradient, or a chloroform/methanol elution gradient. Alternatively, a reverse phase preparative HPLC or chiral HPLC separation technique may be used. In each of the reactions discussed or illustrated above, pressure is not critical unless otherwise indicated. Pressures from about 0.5 atmospheres to about 5 atmospheres is generally acceptable, and ambient pressure, i.e., about 1 atmosphere, is preferred as a matter of convenience.

Pharmaceutically acceptable salts of a compound of Formula I can be prepared in a conventional manner by treating a solution or suspension of the corresponding free base or acid with one chemical equivalent of a pharmaceutically acceptable acid or base. Conventional concentration or crystallization techniques can be employed to isolate the salts. Illustrative of suitable acids are acetic, lactic, succinic, maleic, tartaric, citric, gluconic, ascorbic, benzoic, cinnamic, fumaric, sulfuric, phosphoric, hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, sulfamic, sulfonic acids such as methanesulfonic, benzene sulfonic, *p*-

toluenesulfonic, and related acids. Illustrative bases are sodium, potassium, and calcium.

A compound of this invention may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers, in either single or multiple doses. Suitable pharmaceutical carriers include inert solid diluents or fillers, sterile aqueous solutions and various organic solvents. The pharmaceutical compositions formed by combining a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof can then be readily administered in a variety of dosage forms such as tablets, powders, lozenges, syrups, injectable solutions and the like. These pharmaceutical compositions can, if desired, contain additional ingredients such as flavorings, binders, excipients and the like. Thus, for purposes of oral administration, tablets containing various excipients such as sodium citrate, calcium carbonate and calcium phosphate may be employed along with various disintegrants such as starch, methylcellulose, alginic acid and certain complex silicates, together with binding agents such as polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard filled gelatin capsules. Preferred materials for this include lactose or milk sugar and high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions or elixirs are desired for oral administration, the essential active ingredient therein may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes and, if desired, emulsifying or suspending agents, together with diluents such as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and combinations thereof.

For parenteral administration, solutions containing a compound of this invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof in sesame or peanut oil, aqueous propylene glycol, or in sterile aqueous solution may be employed. Such aqueous solutions should be suitably buffered if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. These particular aqueous solutions are especially suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal administration. The sterile aqueous media employed are all readily available by standard techniques known to those skilled in the art.

A compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof can be administered orally, transdermally (e.g., through the use of a patch), parenterally (e.g. intravenously), rectally, or topically. In general, the daily dosage for treating a neurodegenerative disease or condition or a disease or condition associated with A β -peptide production will generally range from about 0.1 mg/kg to about 5 gm/kg body weight, preferably from about 0.1 mg/kg to about 100 mg/kg body weight. Variations based on the aforementioned dosage range may be made by a physician of ordinary skill taking into account known considerations such as the weight, age, and condition of the person being treated, the severity of the affliction, and the particular route of administration chosen.

AP
42

A specific compound of Formula I can be determined to inhibit A β -peptide production using biological assays known to those of ordinary skill in the art, for example the assays described below.

5 The activity of compounds of the invention in inhibiting gamma-secretase activity was determined in a solubilized membrane preparation generally according to the description provided in McLendon et al. *Cell-free assays for γ -secretase activity*, The FASEB Journal (Vol. 14, December 2000, pp. 2383-2386). Using such assay, compounds of the invention were determined to have an IC₅₀ activity for inhibiting gamma-secretase activity of less than about 32 micromolar. For example, Example 11, below, had an IC₅₀ of about 5 micromolar.

10 The following Examples illustrate the present invention. It is to be understood, however, that the invention, as fully described herein and as recited in the claims, is not intended to be limited by the details of the following Examples.



Examples

General Procedure A:

Coupling method for amide formation

5 a) EDC/ HOBt/trialkylamine Coupling Procedure

A mixture of a carboxylic acid (1.0 e.q.), amine (1.0 e.q.), HOBt (1.1-1.5 eq.), EDC (1.2-1.8 eq.) and a trialkylamine (triethylamine or diisopropylethylamine) (3-6 eq.) in an appropriate solvent or a mixture of solvents, for example methylene chloride, dichloroethane, THF, or DMF, was stirred at room temperature until product formation or disappearance of
10 starting material. The solvent was removed under reduced pressure, the residue taken up in ethyl acetate (or similar selected solvent such as methylene chloride or chloroform) and water. The organic layer was separated, washed with dilute HCl (if the desired product contains a basic functional group, washing with dilute HCl may be omitted), brine, and dried over sodium sulfate. The solvent was then removed at reduced pressure to provide product.

15 b) HATU/ trialkylamine Coupling Procedure

A mixture of a carboxylic acid (1.0 e.q.), amine (1.0 e.q.), HATU (1.1-1.5 eq.) and a trialkylamine (triethylamine or diisopropylethylamine) (3-6 eq.) in an appropriate solvent or a mixture of solvents, for example methylene chloride, dichloroethane, THF, or DMF, was stirred at room temperature until product formation or disappearance of starting material. The
20 solvent was removed under reduced pressure, the residue taken up in ethyl acetate (or similar selected solvent such as methylene chloride or chloroform) and water. The organic layer was separated, washed with dilute HCl (if the desired product contains a basic functional group, washing with dilute HCl may be omitted), brine, and dried over sodium sulfate. The solvent was then removed at reduced pressure to provide product.

25 c) PyBOP/ trialkylamine Coupling Procedure

A mixture of a carboxylic acid (1.0 e.q.), amine (1.0 e.q.), PyBOP (1.1-1.5 eq.) and a trialkylamine (triethylamine or diisopropylethylamine) (3-6 eq.) in an appropriate solvent or a mixture of solvents, for example methylene chloride, dichloroethane, THF, or DMF, was stirred at room temperature until product formation or disappearance of starting material. The
30 solvent was removed under reduced pressure, the residue taken up in ethyl acetate (or similar selected solvent such as methylene chloride or chloroform) and water. The organic layer was separated, washed with dilute HCl (if the desired product contains a basic functional group, washing with dilute HCl may be omitted), brine, and dried over sodium sulfate. The solvent was removed at reduced pressure to provide product.

35 d) HBTU/trialkylamine Coupling procedure

A mixture of a carboxylic acid (1.0 e.q.), amine (1.0 e.q.), HBTU (1.1-1.5 eq.), and a trialkylamine (triethylamine or diisopropylethylamine) (3-6 eq.) in an appropriate solvent or a

JP
43

mixture of solvents, for example methylene chloride, dichloroethane, THF, or DMF, was stirred at room temperature until product formation or disappearance of starting material. The solvent was removed under reduced pressure, the residue taken up in ethyl acetate (or similar selected solvent such as methylene chloride or chloroform) and water. The organic layer was separated, washed with dilute HCl (if the desired product contains a basic functional group, washing with dilute HCl may be omitted), brine, and dried over sodium sulfate. The solvent was removed at reduced pressure to provide product.

e) Chloro-alkylformate coupling

A mixture of a carboxylic acid (1 eq.) and triethylamine (eq.) was dissolved in an appropriate solvent, such as DMF and cooled to -23°C . *iso*-butyl formate (1 eq.) was added dropwise with stirring. After stirring for a period of time (from 15 min to 2 hr), a 2-amino-thiazole or an amine (1 eq.) was added and stirring continued for an additional 30 min at -23°C . The mixture was then warmed to room temperature until amide formation (typically overnight). The mixture was quenched with water and brine and extracted with an appropriate solvent such as ethyl acetate, methylene chloride or chloroform. The organic layer was washed with dilute NaHSO_4 , NaHCO_3 and brine and the solvent was removed under reduced pressure to provide product. Purification may be necessary.

f) Trimethylaluminum coupling procedure

A mixture of an amine or an amino-thiazole (1-2 eq.), 2M trimethylaluminum was made in an appropriate solvent, such as THF, toluene, xylene, methylene chloride, or dichloroethane, or a mixture of solvents such as THF/toluene. The mixture was stirred at room temperature for 15 min to 2 hr, then an ester (1 eq.) was added. The resulting mixture was stirred at temperature between room temperature to reflux until product formation. The mixture was carefully quenched with Rochelle salt and extracted with an appropriate solvent such as ethyl acetate or methylene chloride, filtered through celite. The organic layer was washed with dilute HCl, neutralized with saturated sodium bicarbonate, and washed with brine. The organic layer was separated, dried and concentrated to give the desired amide. Purification may be necessary.

General Procedure B:

Method for reductive amination

a) Sodium triacetoxyborohydride

An amine (1-4 eq.) in dichloroethane or THF was added to a solution of a ketone (1 eq.), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1-3 eq.) and acetic acid (1-3 eq.) in dichloroethane or THF. The mixture was stirred at room temperature until product formation or disappearance of starting material. The mixture was quenched with diluted base, extracted with methylene chloride or other

appropriate solvent such as chloroform or ethyl acetate. The organic layer was separated, dried and concentrated to give the desired amide. Purification may be necessary.

b) Sodium cyanoborohydride

A mixture of a ketone or aldehyde (1 eq.), an amine (1-20 eq.), sodium
5 cyanoborohydride (1-5 eq.), acetic acid (1-3 eq.), sodium acetate (1-3 eq.), anhydrous sodium
sulfate in dichloroethane or THF was stirred at room temperature to 60°C, preferably heated
at 35-50°C until product formation. The mixture was quenched with diluted base, extracted
with methylene chloride or other appropriate solvent such as chloroform or ethyl acetate. The
organic layer was separated, dried and concentrated to give the desired amide. Purification
10 may be necessary.

c) Potassium Formate and Palladium Acetate

A solution of an aldehyde or a ketone (1 eq.) and an amine (1 eq.) in dry DMF was
stirred at room temperature for 4 hr, in the presence of molecular sieves. To the resulting
reaction mixture were added potassium formate (2 eq.) and palladium acetate (catalytic
15 amount, 0.02 eq.). The mixture was heated at 40-60°C to complete reaction (TLC) and after
cooling it was diluted with ice-water. The mixture was extracted with an appropriate solvent
(such as methylene chloride, ethyl acetate, or chloroform). The organic layer was separated,
dried and concentrated to give the desired amide. Purification may be necessary.

20 General Procedure C:

Sodium borohydride reduction of ketone or aldehyde

A mixture of an aldehyde or a ketone (1 eq.) and sodium borohydride (1 -10 eq.) in
an appropriate solvent (methanol or ethanol) was stirred at 0°C to room temperature for 10
minutes to complete reaction (TLC). The mixture was concentrated to a small volume,
25 quenched with water, extracted with an appropriate solvent (such as methylene chloride, ethyl
acetate, or chloroform). The organic layer was separated, dried and concentrated to give the
desired amide. Purification may be necessary.

General Procedure D:

30 N-tBOC deprotecting procedure

To a solution of N-tBOC compound in 1,4-dioxane (0.03-0.09 M) was added 4 N HCl
in 1,4-dioxane or anhydrous HCl gas under nitrogen. The reaction mixture was stirred at
room temperature for 1-24 hrs until all the starting material consumed (TLC). The solution
was concentrated and pumped in vacuo. The final HCl salt of the corresponding amine was
35 typically used without further purification.

49

Preparation A[1-(5-Methyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-butyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester

A mixture of 2-*tert*-butoxycarbonylamino-pentanoic acid (1.0 eq.), 2-amino-5-methyl thiazole (1.0 eq.), HOBt (1.05 eq.), EDC . HCl (1.2 eq.) and a triethylamine (4 eq.) in methylene chloride was stirred at room temperature overnight. The mixture was quenched with water and extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with diluted HCl, separated, dried over sodium sulfate and filtered. The solvent was removed at reduced pressure to provide product. $M+1=314.3$, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.11 (s,1H), 4.11(m,1H), 2.3(s,3H), 1.54(m, 2H), 1.34(t,9H), 1.2-1.4(m,2H), 0.83(t,3H) ppm.

10 The following compounds were prepared by methods analogous to that described above for Preparation A:

{1-[5-(1-Ethyl-propyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester,
 $M+1=370.4$;

15 {1-(5-Isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-butyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester,
 $M+1=342.5$;

{1-(4,5-Dimethyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-butyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester,
 $M+1=328.4$;

{1-[5-(5-Methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester, $M+1= 442.5$;

20 {1-[5-(5-Methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-ethyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester, $M+1= 414.4$;

{1-(4,5-Dimethyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-butyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester,
 $M+1=328.4$;

25 {1-(Thiazol-2-ylcarbamoyl)-butyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester; $M+1=300.3$;
2-(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-butyrylamino)-4-trifluoromethyl-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester, $M+1=426.3$;

{1-[5-(5-Methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-propyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester, $M+1= 428.3$;

30 {1-(5-Isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-ethyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester, $M+1= 314.2$;

{1-(5-Isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-propyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester,
 $M+1=328.3$;

{1-(5-Bromo-thiazol-2-ylcarbamoyl)-butyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester, $M+1=378.1$,
380.0;

35 {1-[5-(5-Hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester, $M+1= 428.5$;

{1-[5-(1,3,3-Trimethyl-butyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester, M+1=398.3;

(1-[5-[1-(3,3-Dimethyl-butylamino)-propyl]-thiazol-2-ylcarbamoyl]-butyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester, M+1=439.6;

5 [1-(5-Propionyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-butyl]-carbamic acid *tert*-butyl ester, M+1=356.4;

 {1-[5-(5-Methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-propyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester, M+1= 428.3;

10

Preparation B

2-Amino-N-(5-isopropyl-thiazol-2-yl)-propionamide

4 N HCl in 1,4-dioxane (20 ml) was added to {1-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-propyl}-carbamic acid *tert*-butyl ester (3.6 g, 8.43 ml) and stirred at room temperature for 20 min. The reaction solution was concentrated and pumped in vacuo to give the title compound (3.0 g, 98%) as a yellow oil.

15

The following compounds were prepared by methods analogous to that described above for Preparation B:

2-Amino-pentanoic acid (5-methyl-thiazol-2-yl)-amide;

2-Amino-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide,

20 M+1=270709;

2-Amino-pentanoic acid [5-(1-propyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide, M+1=298.4;

2-Amino-N-[5-(1-propyl-butyl)-thiazol-2-yl]-butyramide, M+1=284.3;

2-Amino-N-[5-(1-propyl-butyl)-thiazol-2-yl]-propionamide, M+1=270.3;

2-Amino-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide, M+1=270.3;

25

2-Amino-N-[5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-propionamide;

2-Amino-N-[5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-butyramide;

2-Amino-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide, M+1=314.3;

2-Amino-pentanoic acid (4,5-dimethyl-thiazol-2-yl)-amide, M+1=228.3;

2-Amino-pentanoic acid thiazol-2-ylamide, M+1=200.2;

30

2-(2-Amino-butyrylamino)-4-trifluoromethyl-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester, ¹H NMR(CD₃OD) δ 4.39(q,2H), 4.10(m,1H), 2.0(m,2H), 1.38(t,3H), 1.07(t,3H) ppm;

2-Amino-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-butyramide M+1=328.4;

2-Amino-N-(5-isopropyl-thiazol-2-yl)-propionamide, M+1=214.2;

2-Amino-N-(5-isopropyl-thiazol-2-yl)-butyramide, M+1=228.2;

35

2-Amino-pentanoic acid (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide, M+1=242.3;

2-Amino-pentanoic acid [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide, M+1=328.5;

HS
45Example 12-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-acetyl-thiazol-2-yl)-amide

A mixture of 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (271 mg, 1 mmol), 5-acetyl-2-amino-thiazole (223 mg, 1 mmol), HOBt (165 mg, 1.2 mmol), EDC. HCl (290 mg, 1.5 mmol), and triethylamine (0.6 ml) in methylene chloride (20 ml) was stirred at room temperature overnight. The mixture was quenched with water, extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with diluted HCl, separated, dried and concentrated. The residue was purified by Shimadzu HPL to provide the title compound as a yellow oil. LC-MS, RT 2.3 min, M+1=496.3.

Example 22-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-acetyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide

To a solution of 5-acetyl-2-amino-4-methyl thiazole (2.19 g, 14.02 mmol) in a mixture of THF (10 ml) and toluene (20 ml) was added 2 M AlMe₃ in toluene (7 ml, 14 mmol) at room temperature and stirred for 1 hr. 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid methyl ester (2.000 g, 7.01 mmol) was added and the resulting mixture was heated at reflux overnight. The mixture was quenched with Rochelle salt and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, diluted HCl, brine, separated, dried and concentrated to give 2.48 g of the title compound as an orange solid. The solid was purified by silica gel column chromatography using 1% methanol in methylene chloride as eluent to give the title compound as a yellow solid. LC-MS RT 2.3 min, M+1=410.3, ¹H NMR (CDCl₃) d 6.86(m,2H), 6.75(m,1H), 6.10(d,1H, NH), 4.68(m,1H), 3.65(Abq,2H), 2.64(s,3H), 2.50(s,3H), 1.89(m,1H), 1.68(m,1H), 1.34(m,2H), 0.92(t,3H) ppm.

Example 32-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-formyl-thiazol-2-yl)-amide

A mixture of (S,S)-2-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (1.09 g, 4.71 mmol), 2-amino-thiazole-5-carbaldehyde (0.606 g, 4.71 mmol), HOBt (0.763 g, 5.65 mmol), EDC . HCl (1.348 g, 7.07 mmol), and triethylamine (2.7 ml, 18.84 mmol) in methylene chloride (50 ml) was stirred at room temperature overnight. The mixture was quenched with water, extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with diluted HCl, separated, dried and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography using 2% methanol in methylene chloride as eluent to give the title compound (505 mg) as a yellow solid.

Example 42-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetyl-amino)-pentanoic acid [5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide

To a solution of 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetyl-amino)-pentanoic acid (5-trifluoroacetyl-thiazol-2-yl)-amide (43 mg) in methanol (2 ml) was added sodium borohydride (43 mg) at room temperature and stirred for 10 min. The mixture was quenched with water, concentrated to a small volume and extracted with methylene chloride. The organic layer was separated, dried, filtered, and concentrated to give the title compound (47 mg) which was purified by HPLC to give a white solid (18 mg) as a mixture of two isomers.

10

Example 52-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-propylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide

A mixture of 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid (5-acetyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide (100 mg, 0.24 mmol), *n*-propyl amine (0.5 ml), sodium cyanoborohydride (100 mg, 1.59 mmol), acetic acid (0.1 ml), sodium acetate (100 mg), anhydrous sodium sulfate (100 mg) in dichloroethane was heated at 45°C in an oil bath overnight. The mixture was quenched with water and extracted with methylene chloride. The organic layer was separated, dried and concentrated to give the title compound (217 mg) as an oil. The oil was purified by shimadzu HPLC to yield the title compound as a white solid (45 mg). LC-MS RT 1.6 min, M-1=451, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.5 (m,1H), 7.07(m,1H), 6.97(m,2H), 5.87(brs,1H), 4.38(m,1H), 4.02(m,1H), 3.52(Abq,2H), 2.2-2.6(m,2H), 2.16(s,3H), 1.2-1.7(m,6H), 1.25(d,3H), 0.85(t,3H), 0.84(t,3H) ppm.

The following compounds were prepared by methods analogous to that described above for Example 5:

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid [5-(1-butylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-propylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid [4-phenyl-5-(piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid {5-[1-(2-methoxy-ethylamino)-ethyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid {5-[(1-benzyl-piperidin-4-ylamino)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide;

35

46

- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-methylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;
- 5 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-isopropylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[1-(2-hydroxy-ethylamino)-ethyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-morpholin-4-yl-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 10 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {4-methyl-5-[1-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-[[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-methyl]-thiazol-2-yl)-amide;
- 15 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[1-(3,3-dimethyl-butylamino)-ethyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-isobutylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {4-methyl-5-[1-(3-methyl-butylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide;
- 20 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-morpholin-4-ylmethyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[(butyl-ethyl-amino)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide;
- 25 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[(1-ethyl-propylamino)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-ethylaminomethyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-dimethylaminomethyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 30 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(isopropylamino-methyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-aminomethyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 35 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid {5-[(3-methyl-butylamino)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide;

- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid {5-[(3,3-dimethyl-butylamino)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(isobutylamino-methyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 5 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-[(methyl-(3-methyl-butyl)-amino)-methyl]-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-phenethylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-benzylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;
- 10 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {4-methyl-5-[1-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-dimethylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;
- 15 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[1-(2-hydroxy-ethylamino)-ethyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-isobutylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[(2-{2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-thiazol-5-ylmethyl)-amino]-pentanoic acid methyl ester;
- 20 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-isopropylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-butylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 25 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-benzylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[1-(3,3-dimethyl-butylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[1-(3-methyl-butylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide;
- 30 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-methylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-methylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 35 2-[(2-{2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-thiazol-5-ylmethyl)-amino]-pentanoic acid;

47

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid {5-[1-(2-hydroxy-ethyl-amino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid [5-(1-phenethyl-amino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

5 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid [5-(1-morpholin-4-yl-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid {5-[1-(1-benzyl-pyrrolidin-3-yl-amino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide;

10 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid {5-[1-(2-methoxy-ethyl-amino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid [5-(1-isobutyl-amino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid [5-(1-isobutyl-amino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;

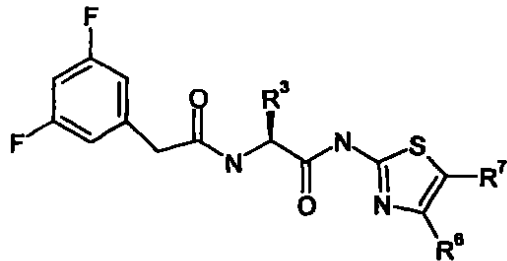
15 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid [5-(1-propyl-amino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-pentanoic acid {5-[1-(3,3-dimethyl-butyl-amino)-2,2,2-trifluoro-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide;

20 The following compounds listed in Table 1-3 below were prepared according to methods analogous to those described above.

The following Examples described in Tables 1-3 below were synthesized by methods analogous to those described above:

Table 1



5

Example	R ³	R ⁷	R ⁸	MW	Mass (M+1)	Mass (M-1)
6	Me	COOEt	Ph	365.4	474.3	
7	<i>n</i> -Pr	H	COOEt	439.5	440.2	
8	<i>n</i> -Pr	S(O ₂)- <i>p</i> -Ph-NO ₂	H	538.6	539.2	
9	<i>n</i> -Pr	S(O ₂)- <i>p</i> -Ph-NHOH	H	524.6	525.3	
10	<i>n</i> -Pr	S(O ₂)- <i>p</i> -Ph-NH ₂	H	545	509.3	
11	Et	2-(5-Br-thieno)	H	500.4	502.2	
12	<i>n</i> -Pr	S(O ₂)- <i>p</i> -Ph-NHCH ₂ Ph	H	598.7	599.4	
13	<i>n</i> -Pr	Me	H	367.4	368.2	
14	<i>n</i> -Pr	Me	Me	381.4	382.3	
15	<i>n</i> -Pr	NO ₂	H	398.4	399.3	
16	<i>n</i> -Pr	H	H	353.4	354.3	
	<i>n</i> -Pr	Cl	H	387.8	388.2	
	<i>n</i> -Pr	H	Me	367.4	368.3	
	<i>n</i> -Pr	H	CH ₂ COOH	411.4	412.3	
	<i>n</i> -Pr	NH ₂	H	368.4	369.2	
	<i>n</i> -Pr	S(O ₂)- <i>p</i> -Ph-Cl	H	528.0	528.3	
22	<i>n</i> -Pr	C(Me)(CH ₂) ₃ C(Me) ₂ (OMe)	H	481.6	482.4	
23	Et	Cyclopentyl	H	407.5	408.3	
24	Et	SMe	H	385.5	386.3	
25	Et	<i>i</i> -Pr	H	381.4	382.5	
26	<i>n</i> -Pr	H	CH ₂ CON(Et) (<i>n</i> -Bu)	494.6	495.5	

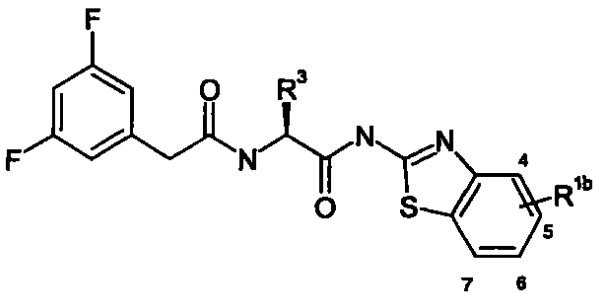
48

27	<i>n</i> -Pr	H	CH ₂ CONHCH ₂ Ph	500.6	501.4	
28	<i>n</i> -Pr	Br	H	432.3	432.2, 434.2	
29	Et	Ph	Ph	491.6	214.2	
30	Et	C(=O)Me	H	381.4	382.5	
31	Et	H	CH ₂ CONHEt	438.5	439.3	
32	Et	CH(Me)(Et)	H	395.5	396.5	
33	<i>n</i> -Pr	H	CH ₂ CONHCH ₂ - cyclopropyl	464.5	465.4	
34	Et	H	C(Me) ₂ (COOEt)	453.5	454.4	
35	Et	<i>p</i> -Ph-F	H	433.5	433.5	
36	<i>n</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	H	395.5	396.4	
37	<i>n</i> -Pr	COOEt	CH ₂ OEt	483.5	484.2	
38	<i>n</i> -Pr	CONH ₂	H	396.4	397.5	
39	<i>n</i> -Pr	NMePh	H	458.5	459.5	
40	<i>n</i> -Pr	C(=O)N- <i>p</i> -Ph-Cl	H	521	521.6	
41	<i>n</i> -Pr	H'	CH ₂ COOEt			
42	Et	H	CH(=NOMe)(CO OEt)	468.5	469.4	
43	<i>n</i> -Pr	COOMe	H	411.4	412.3	
44	<i>n</i> -Pr	COMe	H	395.4	396.3	
45	<i>n</i> -Pr	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ C Me ₂ (OMe)]	H	511.6	512.6	
46	Et	CH(Me)(CH ₂ CH ₂ CH= CMe ₂)	H	449.6	450.4	
47	<i>n</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	H			
48	Me	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ C Me ₂ (OH)]	H	453.6	454.4	
49	Me	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ C Me ₂ (OMe)]	H	467.6	468.4	
50	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(CH ₂ CMe ₃)	H	451.6	452.4	
51	<i>n</i> -Pr	CMe ₂ (OH)	H	411.5	412.3	
52	Et	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ C Me ₂ (OMe)]	H	481.2	482.2	
53	<i>n</i> -Pr	C(Et) ₂ (OH)	H	439.5	440.3	
54	Et	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ C	H	481.6	482.2	

		Me ₂ (OMe)]				
55	Me	CH(Me)(CH ₂ CH ₂ CH=CMe ₂)	H	435.5	436.3	
56	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NH- <i>n</i> Bu)	H	452.6	453.2	
57	<i>n</i> -Pr	CHEt ₂	H	423.5	424.3	
58	<i>n</i> -Pr	CH(<i>n</i> -Pr) ₂	H	451.8	452.3	
59	<i>n</i> -Pr	CH(Et)(CH ₂ CHMe ₂)	H	451.6	452.2	
60	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(OH)	H	397.5	398.3	
61	<i>n</i> -Pr	COMe	Me	409.45	410.3	
62	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NH- <i>n</i> -Bu)	Me	466.6	467.4	
63	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NH- <i>n</i> -Pr)	Me	452.6	453.4	
64	<i>n</i> -Pr	Et	H	381.5	382.0	
65	<i>n</i> -Pr	CHO	H	381.4	382.0	
66	<i>n</i> -Pr	SEt	H	413.5	414.9	
67	<i>n</i> -Pr	CH ₂ SCH ₂ COOEt	H	485.6	485.9	
68	<i>n</i> -Pr	(S)-CH(Me)(OH)	Me	411.5	412.1	
69	<i>n</i> -Pr	(R)-CH(Me)(OH)	Me	411.5	412.1	
70	<i>n</i> -Pr	C(Et)(=CHMe)	H	421.5	422.2	
71	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NH-CH ₂ CH ₂ OMe)	Me	468.6		467.3
72	<i>n</i> -Pr	C(Me)(=CHMe)	H	435.5	436.3	
73	<i>n</i> -Pr	C(CH ₂ CHMe ₂)(=CH ₂)	H	435.5	436.3	
74	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHMe)	Me	424.5		423.5
75	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHEt)	Me	438.5		437.5
76	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NH- <i>i</i> -Pr)	Me	452.6		451.6
77	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCH ₂ CH ₂ OH)	Me	454.5		453.4
78	Me	CHEt ₂	H	395.5	396.3	
79	<i>n</i> -Pr	CH ₂ N(Et)(CH ₂ CH ₂ OH)	H	454.5	455.4	
80	<i>n</i> -Pr	C(Me)[NH(CH ₂) ₂ CMe ₃]	Me	494.7	495.5	
81	<i>n</i> -Pr	C(Me)(NHCH ₂ CHMe ₂)	Me	466.6		465.3
82	<i>n</i> -Pr	C(Me)[NH(CH ₂) ₂ CHMe ₂]	Me	480.2	481.5	
83	<i>n</i> -Pr	CH ₂ OH	H	383.4	384.3	
84	<i>n</i> -Pr	CH ₂ NEt(<i>n</i> -Bu)	H	466.6		465.3
85	<i>n</i> -Pr	CH ₂ NHCHEt ₂	H	452.6	453.4	
86	<i>n</i> -Pr	CH ₂ NHEt	H	410.5		409.2
87	<i>n</i> -Pr	CH ₂ NMe ₂	H	410.5	411.3	

88	<i>n</i> -Pr	CH ₂ NHCHMe ₂	H	424.5	425.3	
89	<i>n</i> -Pr	CH ₂ NH ₂	H	382.4	381.3	
90	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCH ₂ CH ₂ Ph)	Me	514.6	515.4	
91	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCH ₂ Ph)	Me	500.6	501.5	
92	<i>n</i> -Pr	COMe	H	395.4	396.4	
93	<i>n</i> -Pr	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ C Me ₂ (OH)]	H	481	483.5	
94	<i>n</i> -Pr	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ C Me ₂ (OMe)]	H	495.6	497.6	
95	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(CH ₂ CH ₂ CH= CMe ₂)	H	463.6	465.5	
96	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCH ₂ CF ₃)	Me	492.5	493.4	
97	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NMe ₂)	Me	438.5		437.4
98	<i>n</i> -Pr	CH ₂ NHCH(<i>n</i> - Pr)(COOMe)	H	496.6	497.3	
99	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCHMe ₂)	H	438.5	439.5	
100	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCH ₂ Ph)	H	486.6	487.5	
101	<i>n</i> -Pr	C(Me)[NH(CH ₂) ₂ CMe ₃]	H	480.6	481.6	
102	<i>n</i> -Pr	C(Me)[NH(CH ₂) ₂ CHMe ₂]	H	466.6	467.6	
103	<i>n</i> -Pr	Et	Me	395.5	396.5	
104	<i>n</i> -Pr	(S)-CH(Me)(NHMe)	Me	424.5		423.3
105	<i>n</i> -Pr	(R)-CH(Me)(NHMe)	Me	424.5		423.3
106	<i>n</i> -Pr	CH ₂ NHCH(<i>n</i> - Pr)(COOH)	H			
107	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCH ₂ CH ₂ OH)	H	440.5	441.5	
108	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCH ₂ CH ₂ Ph)	H	500.6	501.5	
109	<i>n</i> -Pr	C(=O)CF ₃	H	449.4	450.3	
110	<i>n</i> -Pr	CMe(OH)(CH ₂ CHOMe ₂)	H	485.5	486.3	
111	<i>n</i> -Pr	CH(OH)(CF ₃)	H	451.4	452.3	
112	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCH ₂ CH ₂ O Me)	H	454.5	455.5	
113	<i>n</i> -Pr	(S)- CH(Me)(NHCH ₂ CHMe ₂)	Me	466.6	467.2	
114	<i>n</i> -Pr	(R)- CH(Me)(NHCH ₂ CHMe ₂)	Me	466.6	467.2	
115	<i>n</i> -Pr	C(Me)(NH- <i>n</i> -Pr)	H	438.5	439.5	
116	<i>n</i> -Pr	CH(CF ₃)[NH(CH ₂) ₂ CMe ₃]	H	534.6	535.4	

Table 2



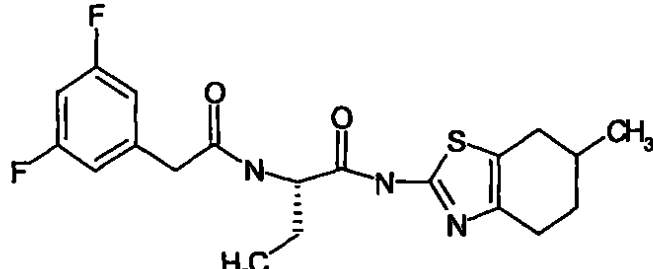
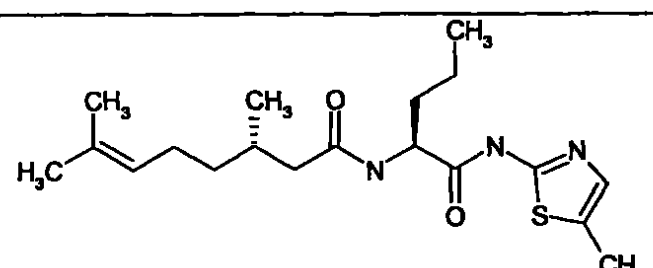
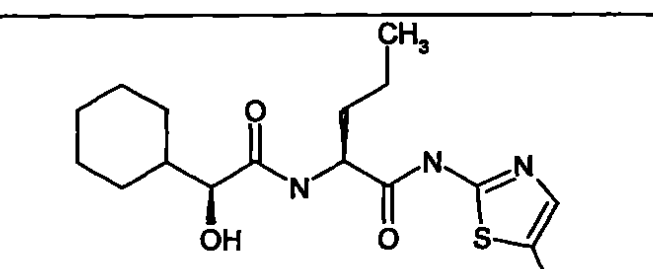
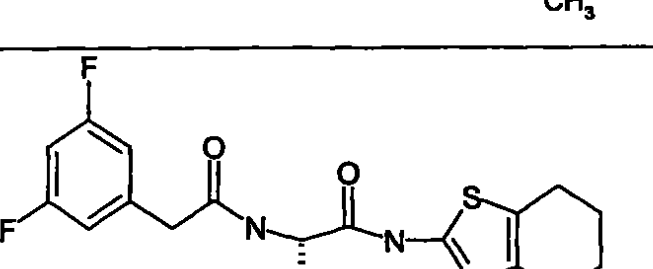
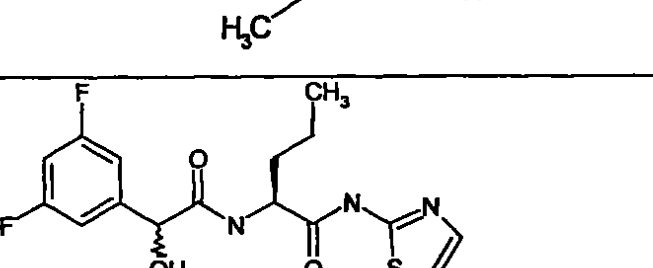
Example	R ³	R ^{1b}	MW	Mass spectra (M+1)
117	<i>n</i> -Pr	H	403.5	404.3
118	Et	5-Me	403.5	404.3
119	Et	5-OMe	419.5	420.3
120	Et	5-Cl	423.9	424.4
121	Et	7-Cl	423.9	424.4

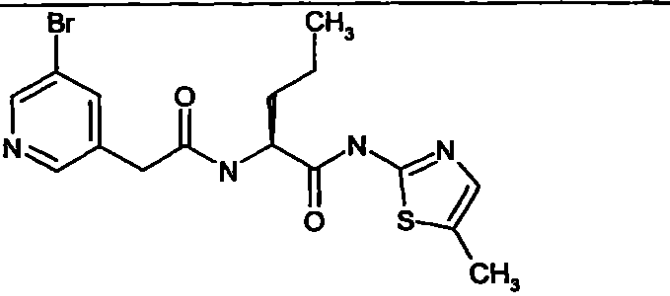
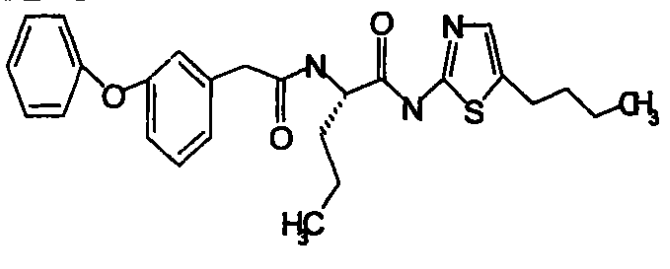
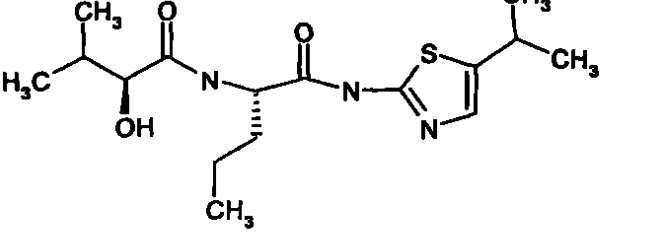
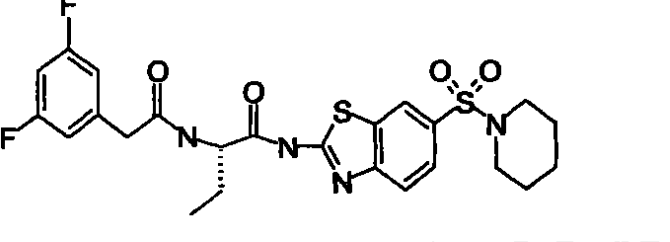
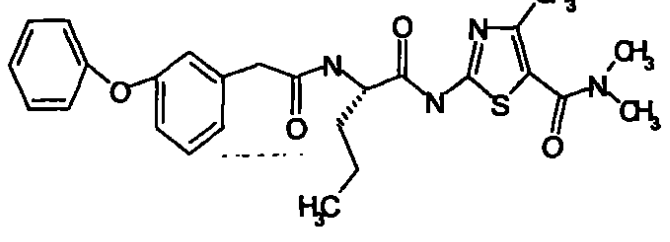
5

Table 3

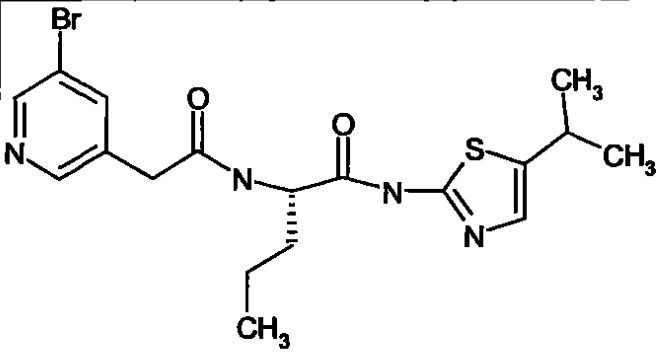
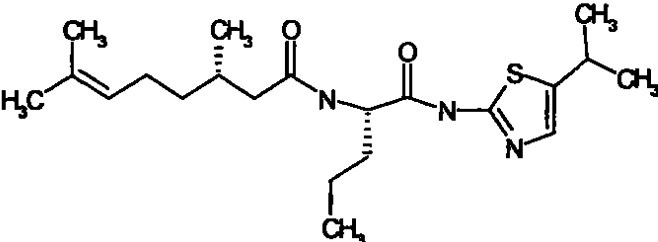
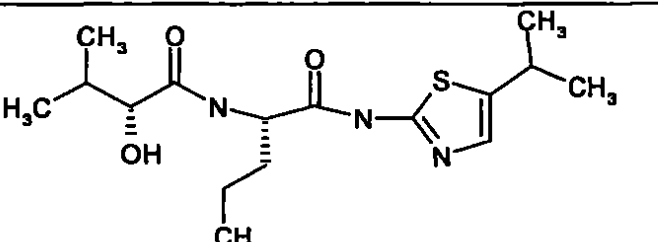
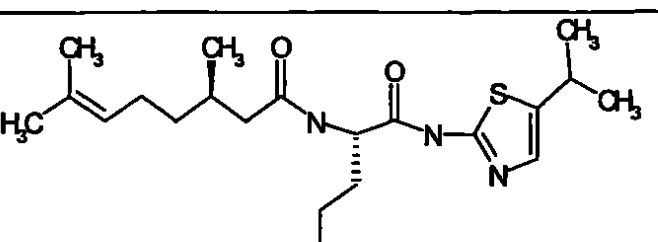
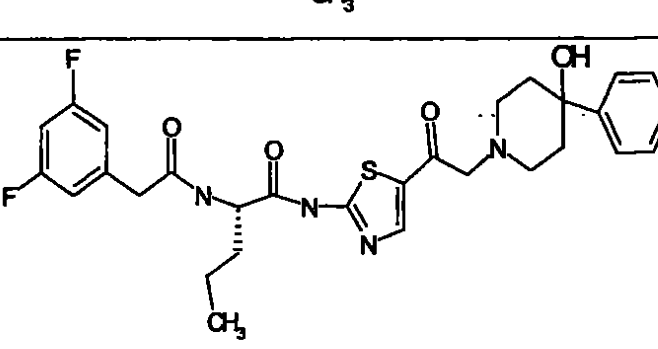
Example	Structure	MW	Mass (M+1)	Mass (M-1)
122	The chemical structure shows a 3,5-difluorophenyl group connected via a methylene bridge to a carbonyl group. This carbonyl is part of an amide linkage to a chiral center. This chiral center is also part of another amide linkage to a benzothiazine ring system. The benzothiazine ring has a benzene ring fused to a thiazine ring, with a cyclopentyl group fused to the benzene ring.	393.5	394.3	
123	The chemical structure shows a 3,5-difluorophenyl group connected via a methylene bridge to a carbonyl group. This carbonyl is part of an amide linkage to a chiral center. This chiral center is also part of another amide linkage to a benzothiazine ring system. The benzothiazine ring has a benzene ring fused to a thiazine ring, with a cyclooctyl group fused to the benzene ring.	407.5	408.3	

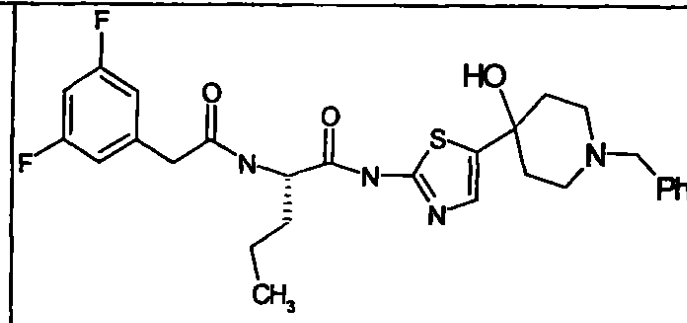
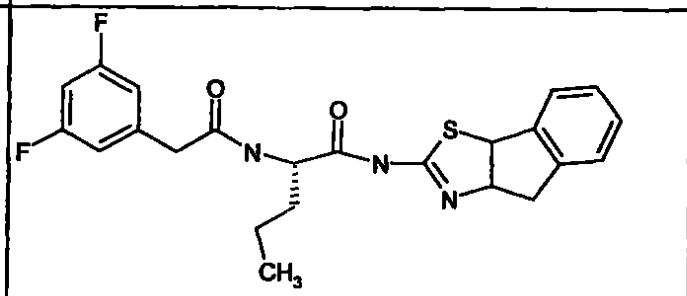
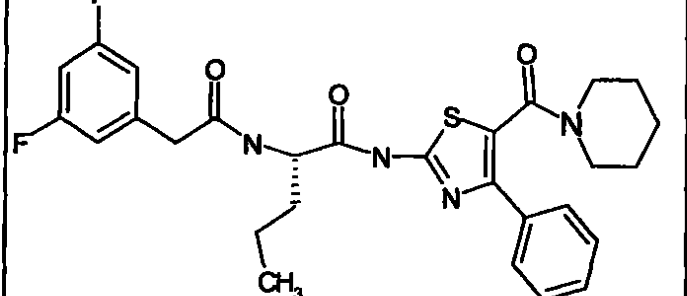
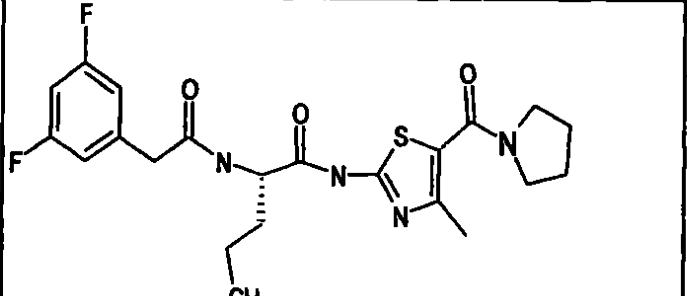
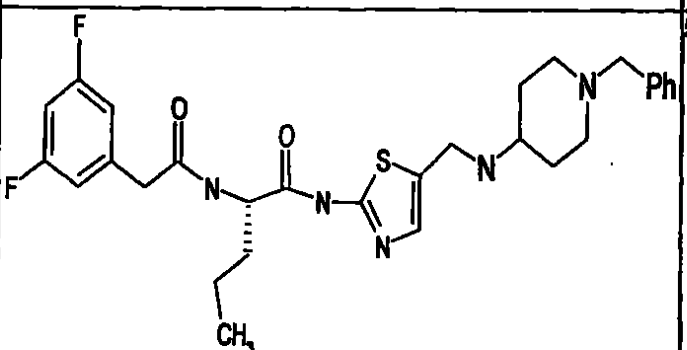
50

124		407.5	408.4	
125		365.5	366.4	
126		353.5	354.4	
127		393.5	394.4	
128		383.4	384.3	

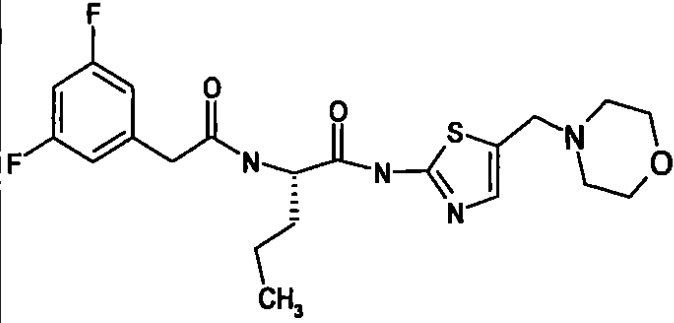
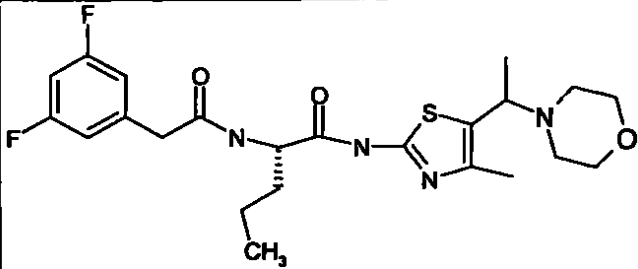
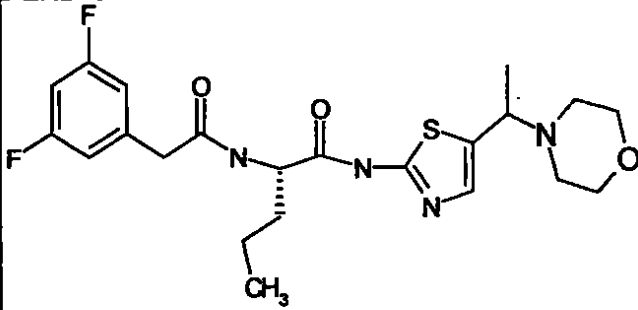
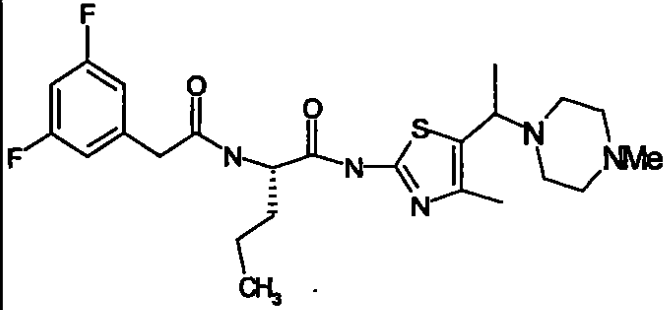
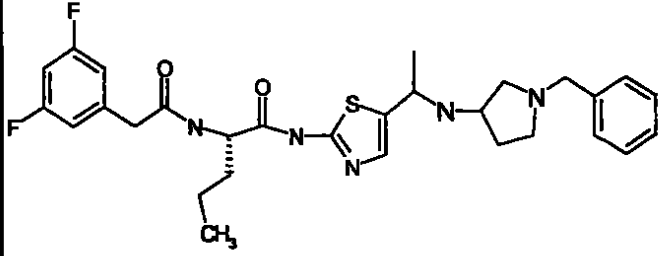
129		411.3	411.2, 413.2	
130		465.6	466.6	○
131		341.5	342.1	
132		536.6	537.4	○
133		494.6	495.5	

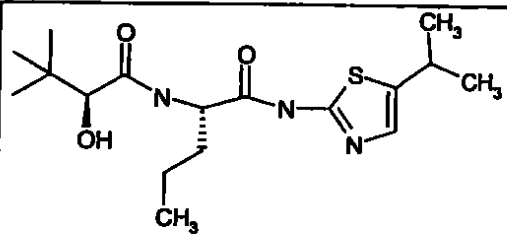
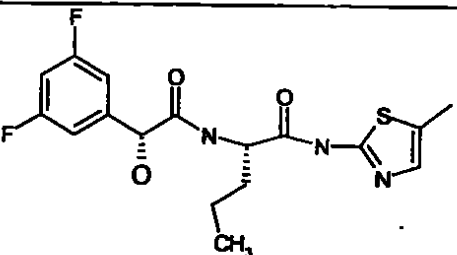
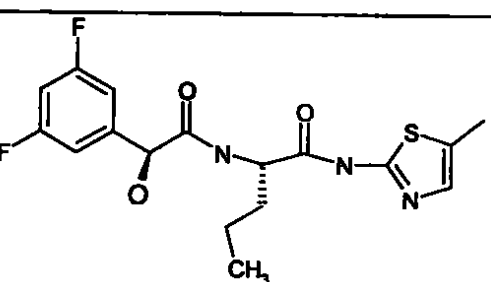
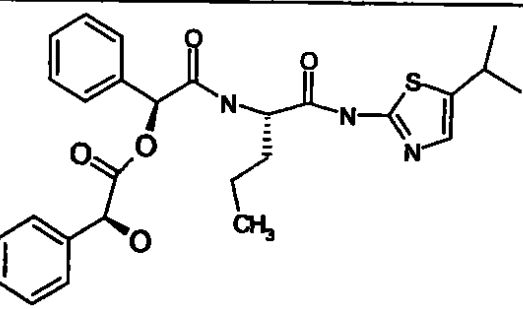
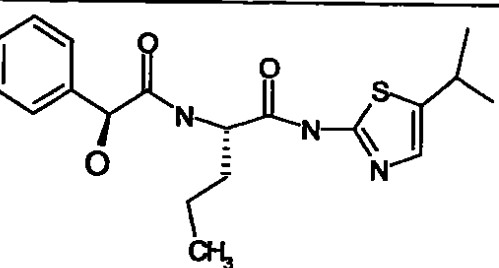
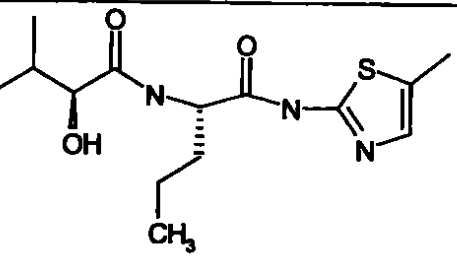
51
51

134		439.4	441.3	
135		393.6	394.5	
136		341.5	342.6	
137		393.6	394.6	
138		570.7	571.7	

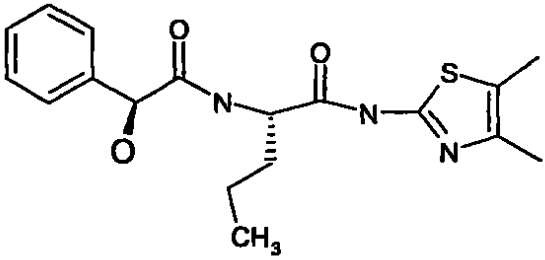
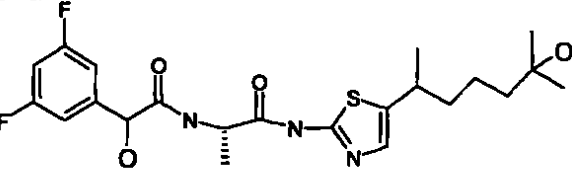
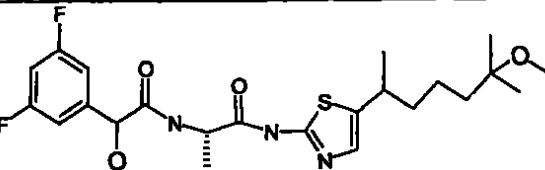
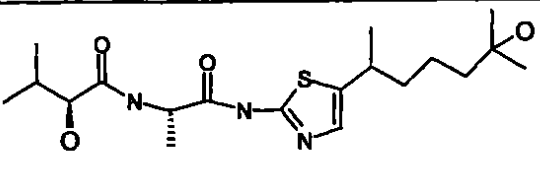
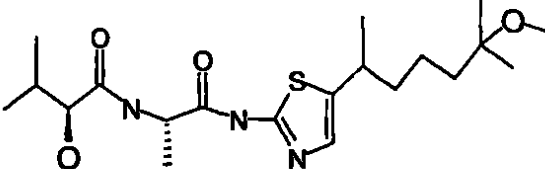
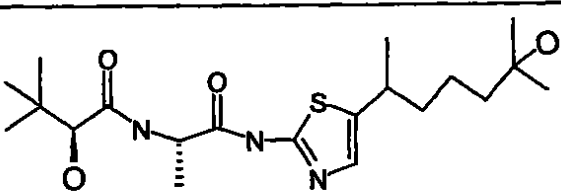
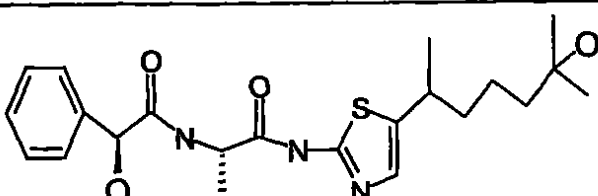
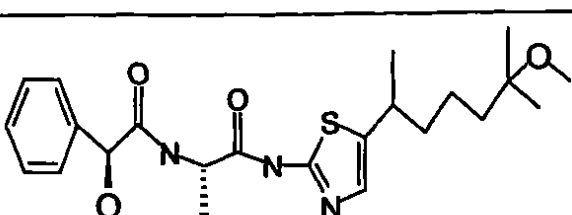
139		542.7	543.1	
140		540.6	541.0	
141		540.6	541.0	
142		464.6		465.4
143		555.7	556.5	

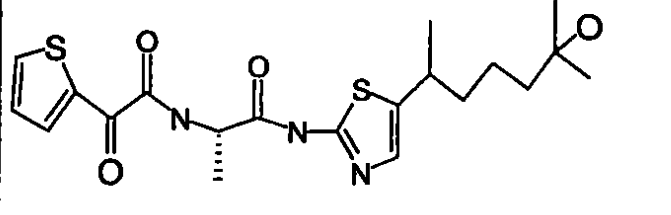
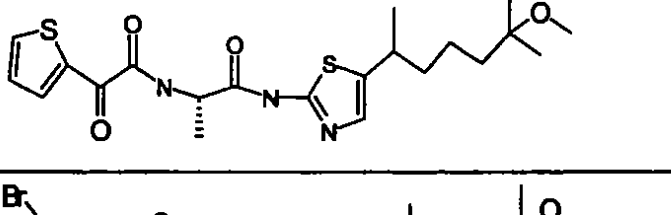
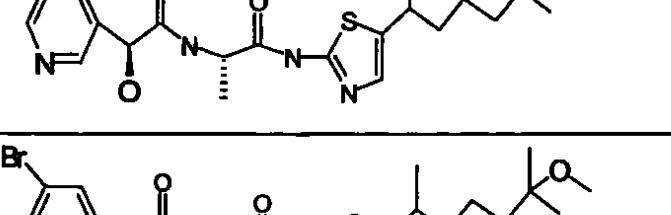
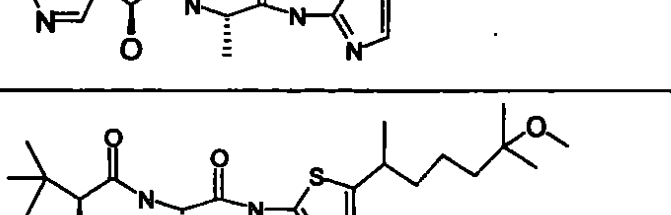
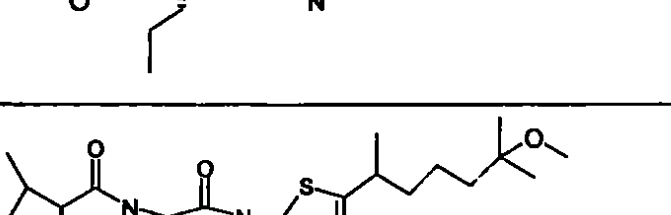
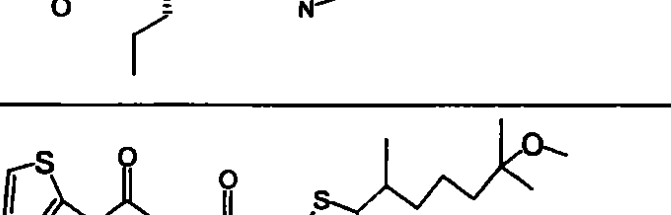
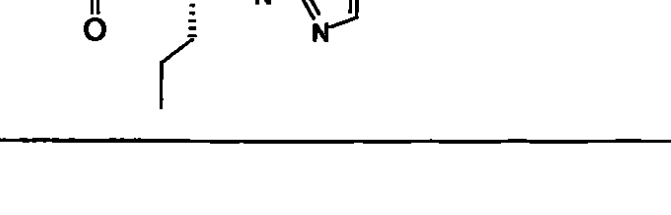
9
52

144		452.5	453.2	
145		480.6		479.6
146		466.6	467.5	
147		493.6		492.6
148		555.7	556.6	

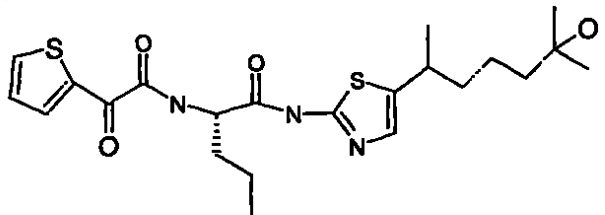
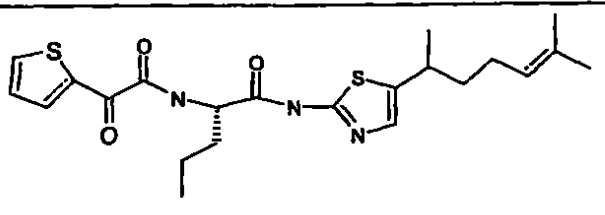
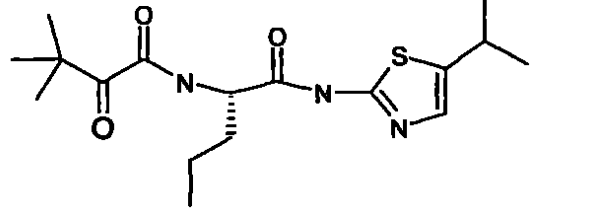
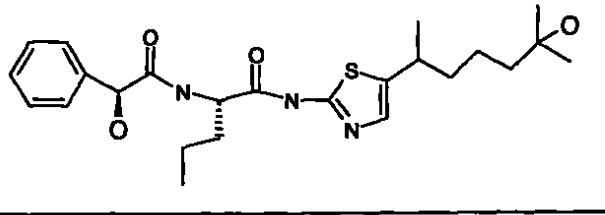
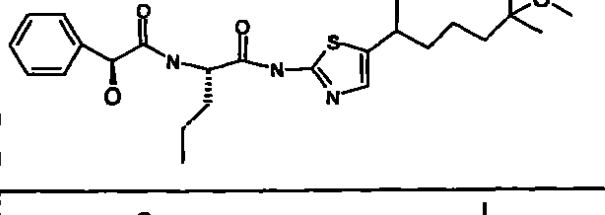
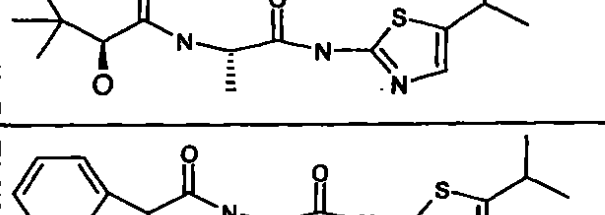
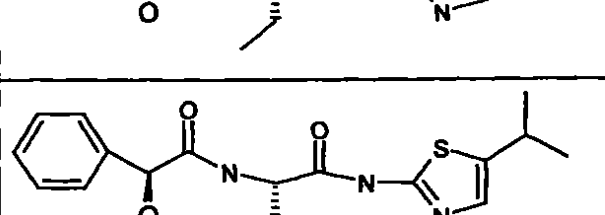
149		355.5	356.4	
150		383.4	384.3	
151		383.4	384.3	
152		509.6	510.4	
153		375.5	376.3	
154		313.4	314.3	

C3
53

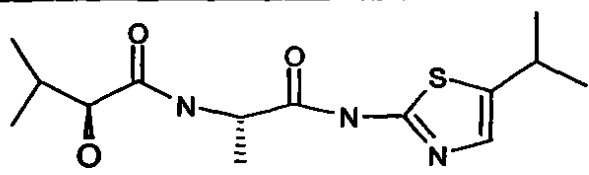
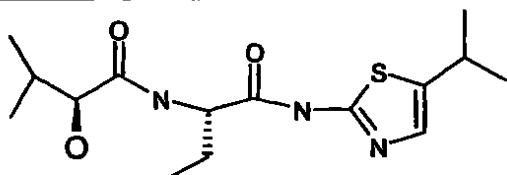
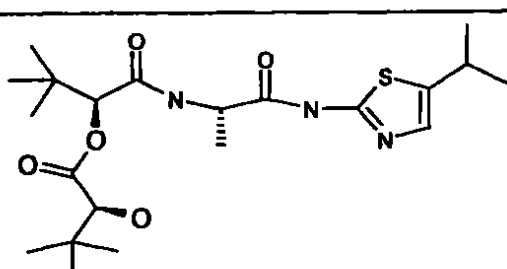
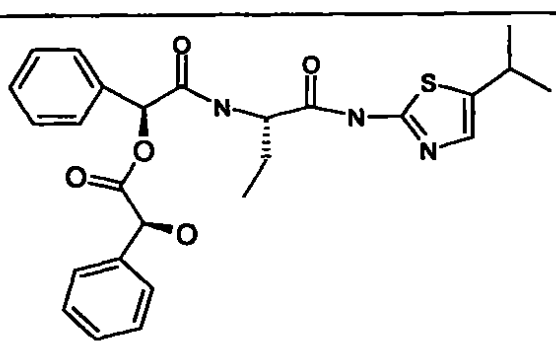
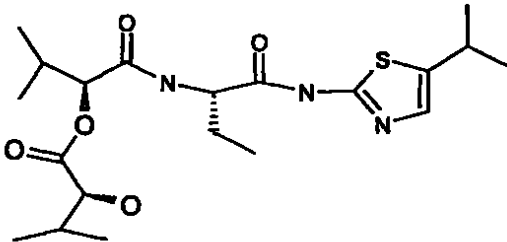
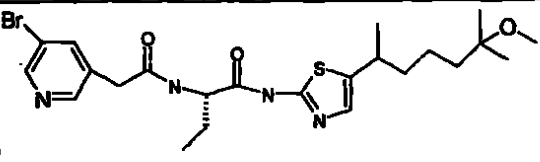
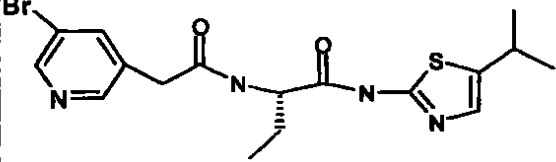
155		361.5	362.4	
156		496.6	470.3	
157		483.6	484.4	
158		399.6	400.4	
159		413.6	414.4	
160		413.6	414.4	
161		433.6	434.4	
162		447.6	448.4	

163		437.6	438.4	
164		451.6	452.4	
165		497.5	499.3	
166		511.5	513.3	
167		455.7	456.3	
168		441.6	442.3	
169		479.7	480.3	

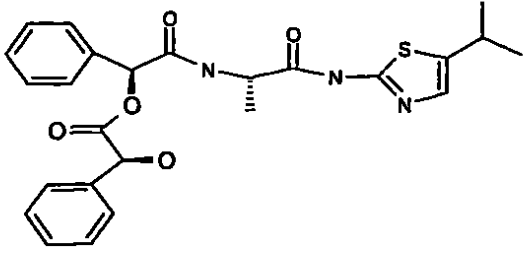
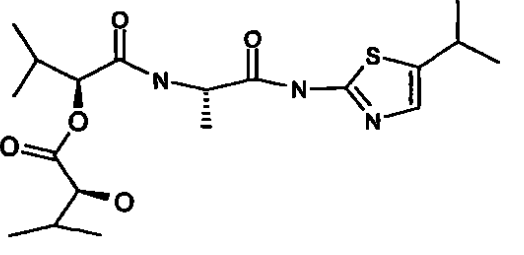
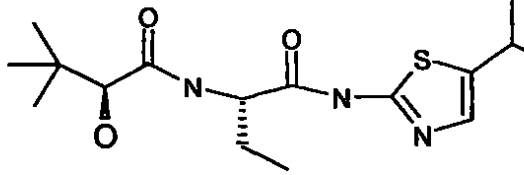
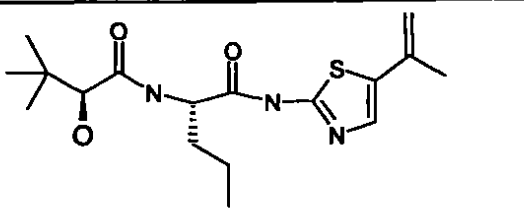
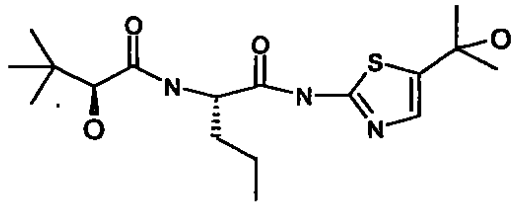
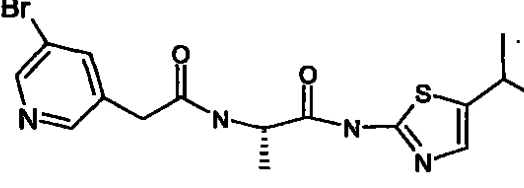
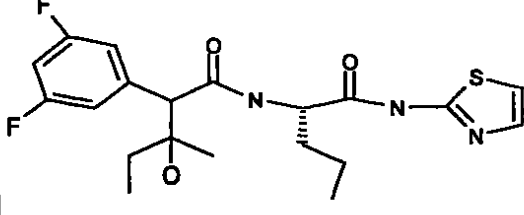
54

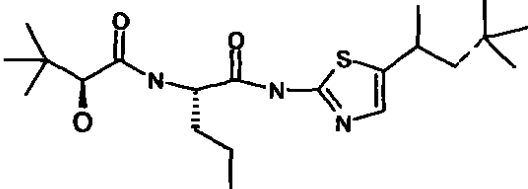
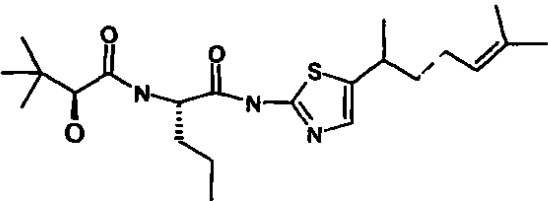
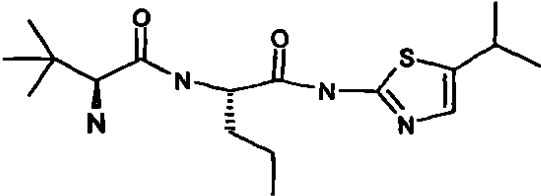
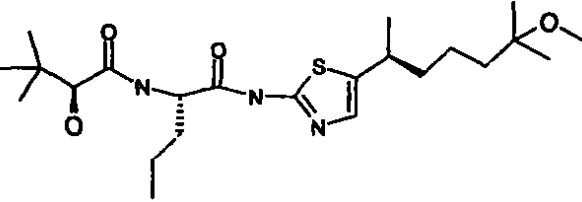
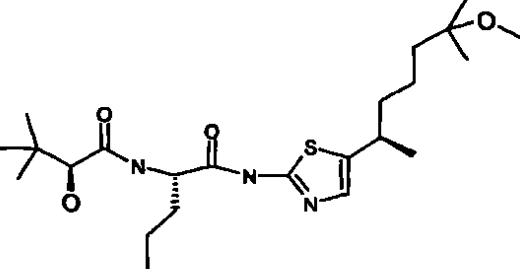
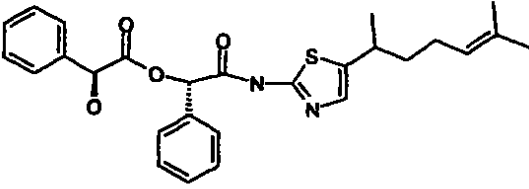
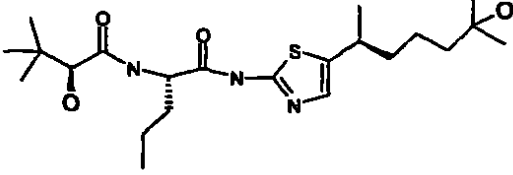
170		465.6	466.3	
171		447.6	448.3	
172		353.5	355.3	
173		461.6	462.3	
174		475.7	476.3	
175		327.4	328.3	
176		361.5	362.3	
177		347.4	348.3	

-84-

178		313.4	314.2	
179		327.4	328.3	
180		441.6	442.5	
181		495.6	496.4	
182		427.6	428.5	
183		539.54	541.4	
184		425.4	427.3	

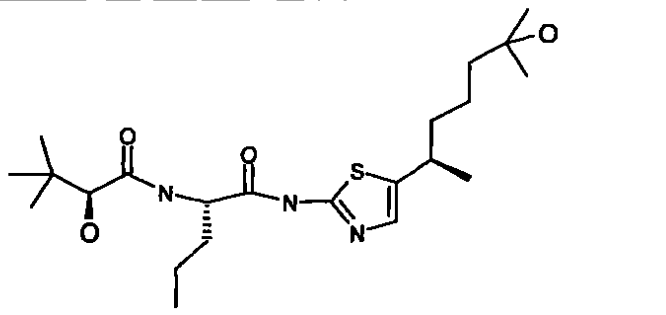
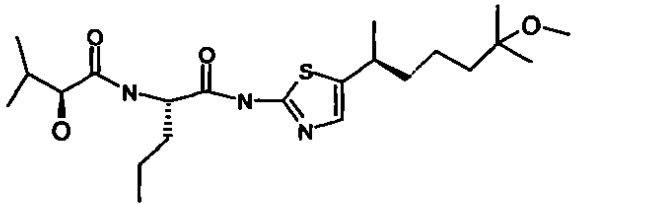
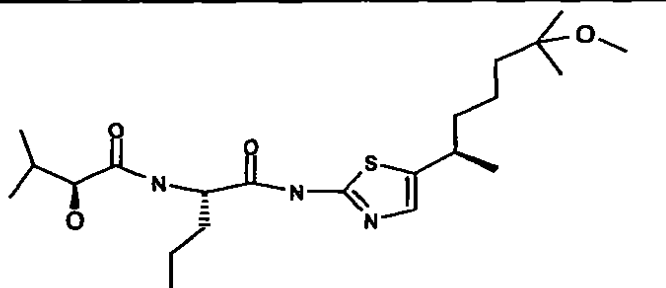
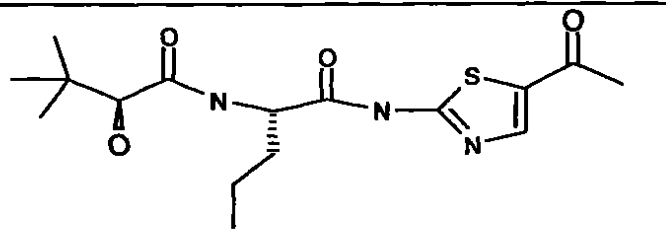
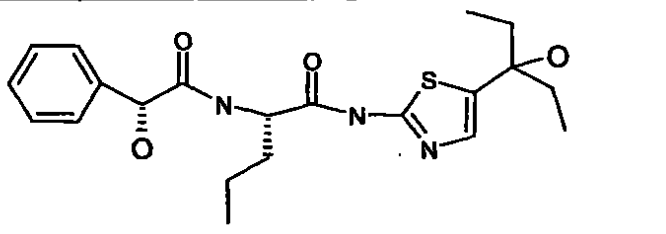
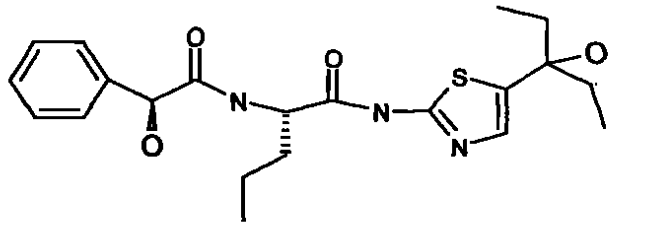
SS

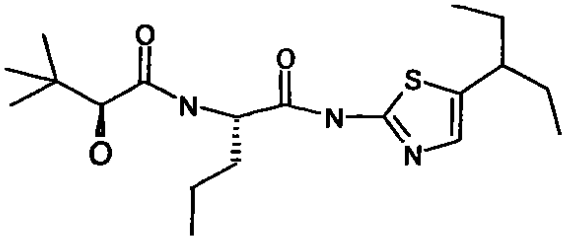
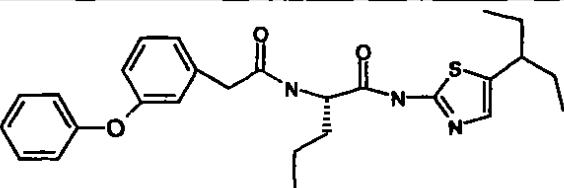
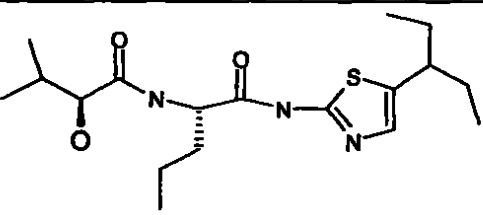
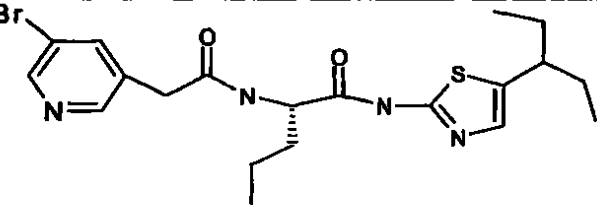
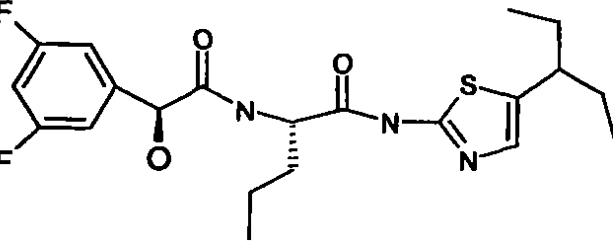
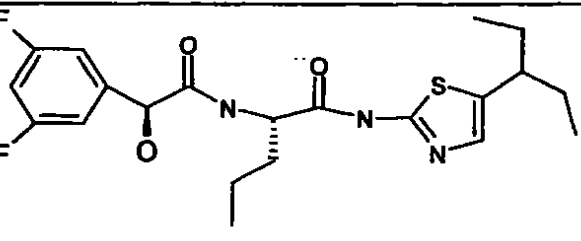
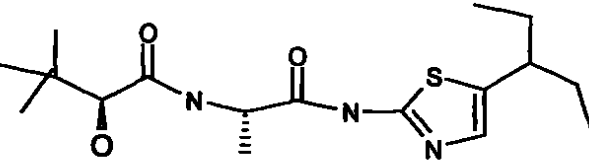
185		481.6	482.4	
186		413.5	414.4	
187		341.5	342.3	
188		353.5	354.3	
189		371.5	372.3	
190		411.3	413.1	
191		425.5	426.2	

192		411.6	412.3	
193		423.6	424.4	
194		354.5	355.3	
195		455.7	456.3	
196		455.7	456.4	
197		478.6	479.1	
198		441.6	442.5	

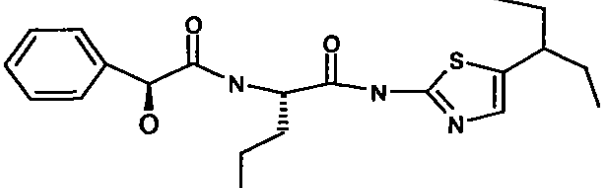
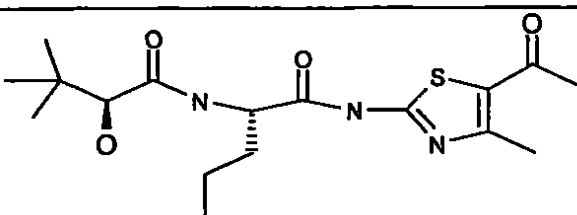
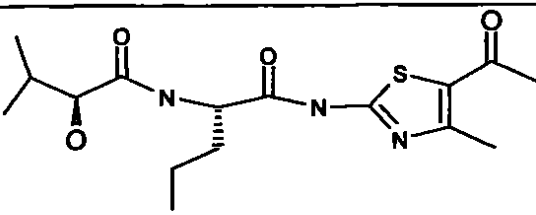
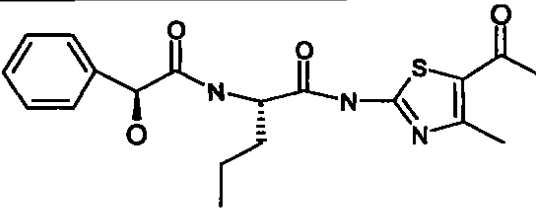
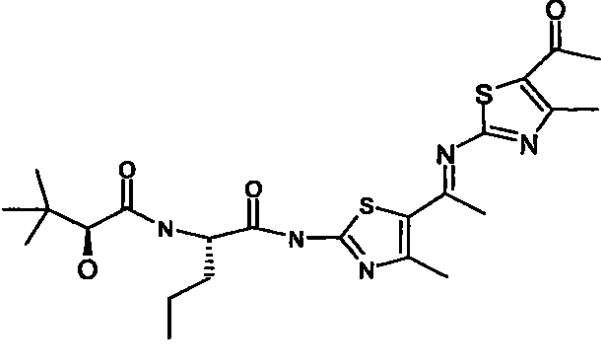
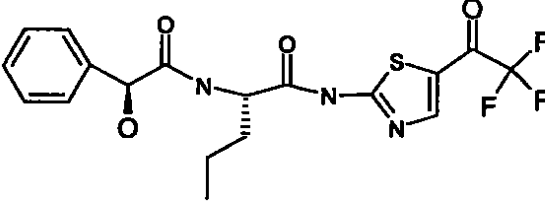
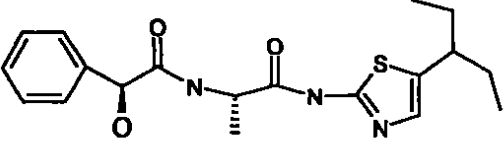
56
56

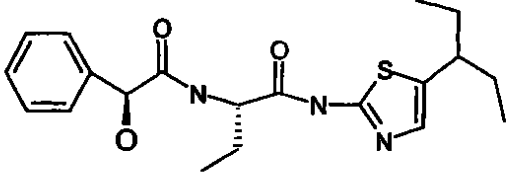
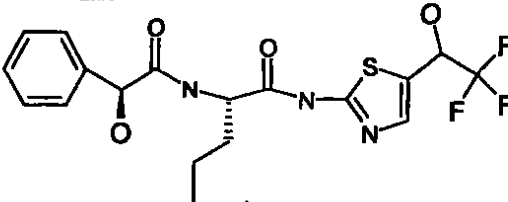
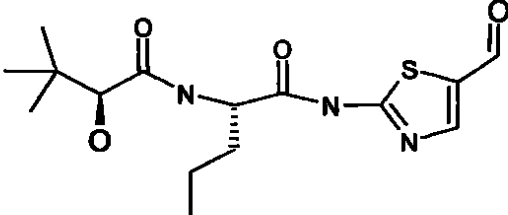
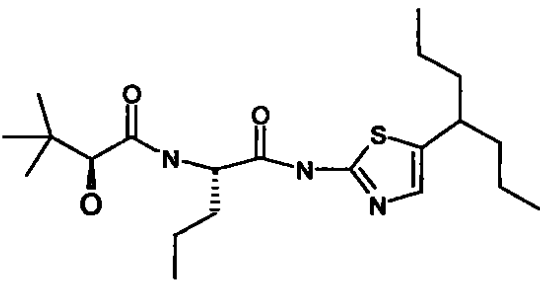
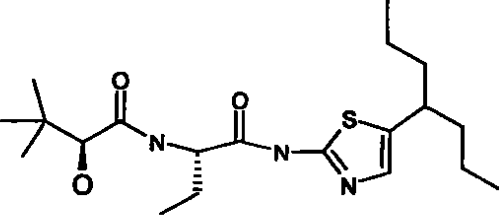
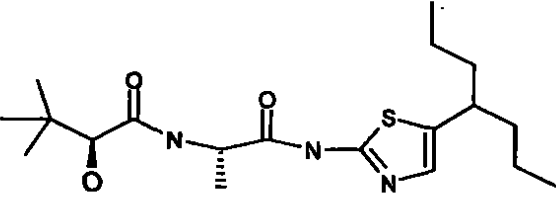
-87-

199		441.6	442.5	
200		441.6	442.5	
201		441.6	442.5	
202		355.5	356.4	
203		419.5	420.2	
204		419.5	420.2	

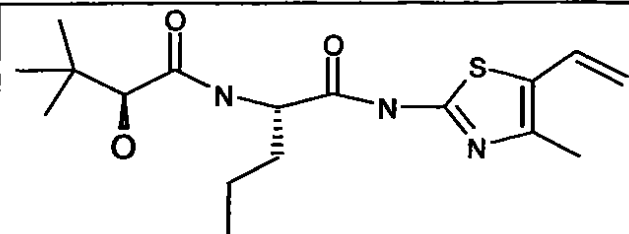
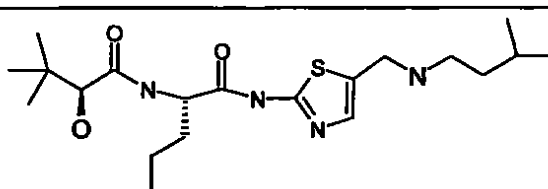
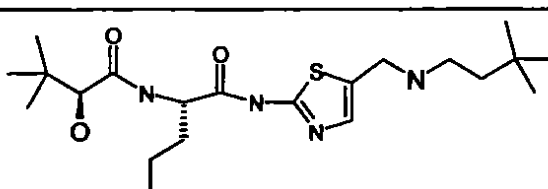
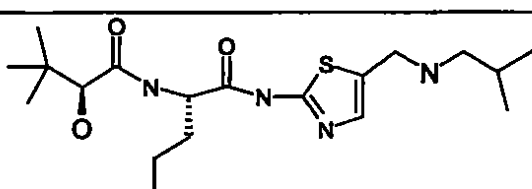
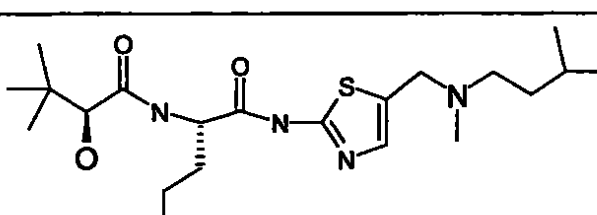
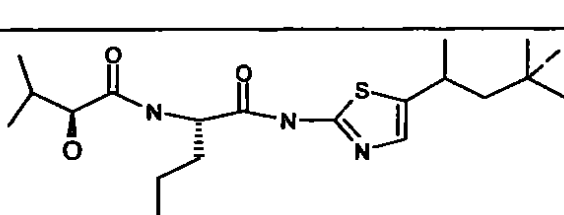
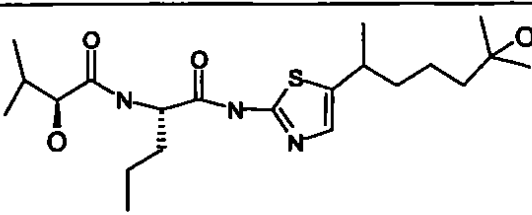
205		383.6	384.4	
206		479.6	480.4	
207		369.5	370.4	
208		467.4	467.2, 469.2	
209		439.5	440.3	
210		439.5	440.3	
211		355.5	356.3	

57
59

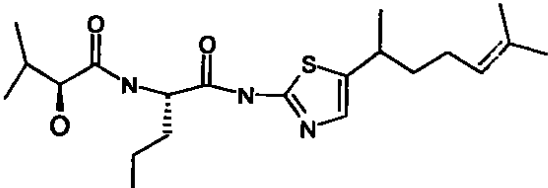
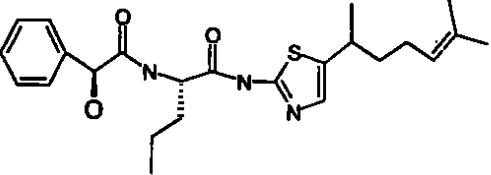
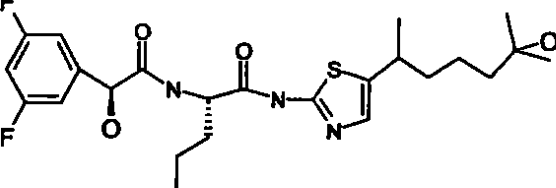
212		403.5	404.4	
213		369.5	370.4	
214		355.5		354.3
215		389.5	390.3	
216		507.7	508.4	
217		429.4	430.2	
218		375.5	376.3	

219		389.5	390.3	
220		431.4	432.4	
221		341.4	342.4	
222		411.6	412.4	
223		397.6	398.4	
224		383.6	384.4	

58

225		353.5	354.4	
226		412.6	413.5	
227		426.6	427.5	
228		398.6	397.4	
229		426.6	427.3	
230		397.6	398.5	
231		427.6	429.6	426.5

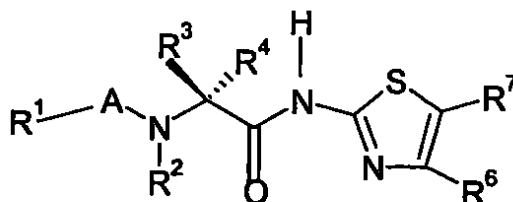
-92-

232		409.6	411.5	
233		443.6	445.5	
234		497.6	498.5	

5A
59

What is claimed is:

1. A compound of Formula:



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

5 wherein:

A is selected from $-C(=O)C(=O)-$, $-C(=O)NR^9-$, $-C(=O)Z-$, $-C(=S)Z-$, $-C(=NR^5)Z-$, and $-S(O)_2-$;

wherein Z is $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OC(=O)R^{11})-$, $-CH(NR^9R^{10})-$, $-CH(CH_2(OH))-$, $-CH(CH(C_1-C_4 \text{ alkyl})(OH))-$, or $-CH(C(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})(OH))-$;

10 R^1 is selected from C_1-C_{20} alkyl and $-C_1-C_{20}$ alkoxy, C_3-C_8 cycloalkyl, (C_4-C_8) cycloalkenyl, (C_5-C_{11}) bi- or tricycloalkyl, (C_7-C_{11}) bi- or tricycloalkenyl, (3-8 membered) heterocycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, or (5-14 membered) heteroaryl, wherein said alkyl and alkoxy each optionally contains from one to five double or triple bonds, and wherein each hydrogen atom of said alkyl and alkoxy is optionally replaced with a fluorine;

15 wherein when R^1 is alkyl or alkoxy, R^1 is optionally substituted with from one to three substituents R^{1a} , and wherein when R^1 is cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, or heteroaryl, then R^1 is optionally substituted with from one to three substituents R^{1b} ;

20 R^{1a} is in each instance independently selected from $-OH$, $-C_1-C_6$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-C_1-C_6$ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_nNR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-C_3-C_8$ cycloalkyl, $-C_4-C_8$ cycloalkenyl, $-(C_5-C_{11})$ bi- or tricycloalkyl, $-(C_7-C_{11})$ bi- or tricycloalkenyl, $-(3-8 \text{ membered})$ heterocycloalkyl, $-(C_6-C_{14})$ aryl, $-(5-14 \text{ membered})$ heteroaryl, $-(C_6-C_{14})$ aryloxy, and $-(5-14$
25 $\text{membered})$ heteroaryloxy, wherein said alkyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy, and heteroaryloxy are each independently optionally substituted with from one to three substituents R^{1b} ;

30 R^{1b} is in each instance independently selected from $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-S(O)_nNR^9R^{10}$, $-OH$, $-C_1-C_6$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-C_1-C_6$ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-C_1-C_6$ hydroxyalkyl, $-(C_6-C_{14})$ aryloxy, $-(5-14 \text{ membered})$ heteroaryloxy, $-(C_6-C_{14})$ aryl, $-(5-15$

membered) heteroaryl, and $-C_1-C_6$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I;

R^2 is selected from -H, $-C_1-C_4$ alkyl optionally containing one or two double or triple bonds, $-C(=O)(C_1-C_4 \text{ alkyl})$, $-C_6-C_{10}$ aryl, $-SO_2-(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, and $-SO_2-CH_2-(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, and R^2 is optionally substituted with from one to three substituents R^{1b} ;

R^3 is selected from C_1-C_6 alkyl, $-C_2-C_6$ alkenyl, $-C_2-C_6$ alkynyl, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_3-C_6 \text{ cycloalkyl})$, and $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_3-C_6 \text{ cycloalkenyl})$, wherein said alkyl, alkenyl and alkynyl are each optionally substituted with a substituent selected from -OH, C_1-C_4 alkoxy, and $-S-(C_1-C_4 \text{ alkyl})$;

R^4 is H, D, F, or C_1-C_4 alkyl;

or R^3 and R^4 may together optionally form a cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, morpholino, piperidino, or perhydro-2H-pyran moiety, wherein said moiety formed by R^3 and R^4 is optionally substituted with one to three substituents independently selected from -OH, -Cl, -F, -CN, $-CF_3$, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, allyl, and $-OCF_3$;

R^5 is selected from -H, $-C_1-C_6$ alkyl optionally substituted with from one to three R^{1a} , and $-C_6-C_{10}$ aryl optionally substituted with from one to three R^{1a} ;

or R^5 and R^1 may together optionally form a five to fourteen membered heteroaryl ring or a five to eight membered heterocycloalkyl ring, wherein said heteroaryl ring optionally contains one or two further heteroatoms independently selected from N, O, and S, and said heterocycloalkyl ring optionally contains one or two further heteroatoms independently selected from $N-R^9$, O, and $S(O)_{zero-2}$, and wherein said heterocycloalkyl ring optionally contains from one to three double bonds, and wherein said heteroaryl or heterocycloalkyl ring is optionally substituted from one to three substituents R^{1b} ;

R^6 is selected from -H, $-C_1-C_{20}$ alkyl, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, $-CF_3$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nNR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=NR^9)R^{15}$, $-(C_3-C_{12})$ cycloalkyl, $-(C_4-C_{12})$ cycloalkenyl, and $-C_6-C_{10}$ aryl, wherein said alkyl, alkylene, cycloalkyl, cycloalkenyl, and aryl of R^6 are each optionally substituted with from one to three substituents R^{1b} ;

R^7 is selected from H, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, $-NR^{14}R^{15}$, $-CF_3$, $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^{13}$, $-S(O)_nR^{13}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=NR^9)R^{15}$, $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$, $-C_1-C_{20}$ alkyl, $-C_1-C_{20}$ alkoxy, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-(C_3-C_{12} \text{ cycloalkyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((C_4-C_{12}) \text{ cycloalkenyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((C_5-C_{20}) \text{ bi- or tricycloalkyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((C_7-C_{20}) \text{ bi- or tricycloalkenyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((3-12 \text{ membered}) \text{ heterocycloalkyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((7-20 \text{ membered}) \text{ heterobi- or heterotricycloalkyl})$, $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((C_6-C_{14}) \text{ aryl})$, and $-(C_{zero}-C_4 \text{ alkylene})-((5-15 \text{ membered}) \text{ heteroaryl})$; wherein R^7 is optionally substituted with from one to three substituents independently selected from R^{1a} , $-(CH_2)_{1-10}NR^9R^{10}$, $-C_3-C_{12}$ cycloalkyl, $-(4-12 \text{ membered}) \text{ heterocycloalkyl}$, $-(C_6-C_{14}) \text{ aryl}$, $-(5-15 \text{ membered}) \text{ heteroaryl}$,

80
60

-(4-12 membered) heterocycloalkoxy), $-(C_6-C_{12})$ aryloxy and $-(5-12$ membered) heteroaryloxy); said cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, and heteroaryl of R^7 are each optionally and independently substituted with from one to six F; said alkyl, alkoxy, and alkylene of R^7 each optionally contains from one to five double or triple bonds; and each hydrogen atom of said alkyl, alkoxy, and alkylene of R^7 is independently optionally replaced with a fluorine;

or R^8 and R^7 may together optionally form a $-(C_6-C_{10})$ aryl ring, $-(C_6-C_8)$ cycloalkyl or cycloalkenyl ring, a five to eight membered heterocycloalkyl or heterocycloalkenyl ring, a $-(C_{10}-C_{14})$ membered bicycloalkyl or bicycloalkenyl ring, or a ten to fourteen membered heterobicycloalkyl or heterobicycloalkenyl ring fused to the thiazole ring of Formula I, wherein from one to three members of said heterocycloalkyl and heterocycloalkenyl rings, and from one to five members of said heterobicycloalkyl and heterobicycloalkenyl rings are selected independently from $N-R^9$, O and $S(O)_{2-2}$, and wherein said aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl, heterobicycloalkyl, and heterobicycloalkenyl rings optionally are substituted with from one to three R^{1b} ;

R^9 and R^{10} are each independently selected from -H, -OH, $-C_1-C_6$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, $-C_1-C_6$ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$, $-(C_{2-20}-C_4$ alkylene)- $(C_3-C_8$ cycloalkyl), $-(C_{2-20}-C_4$ alkylene)- $(C_4-C_8$ cycloalkenyl), $-(C_{2-20}-C_4$ alkylene)- $((C_5-C_{11})$ bi- or tricycloalkyl), $-(C_{2-20}-C_4$ alkylene)- $((C_7-C_{11})$ bi- or tricycloalkenyl), $-(C_{2-20}-C_4$ alkylene)- (C_6-C_{14}) aryl, $-(C_{2-20}-C_4$ alkylene)- $(3-8$ membered heterocycloalkyl), and $-(C_{2-20}-C_4$ alkylene)- $(5-14$ membered heteroaryl), wherein said cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from -Cl, -F, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$, -OH, $-C_1-C_6$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-C_1-C_6$ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-C_1-C_6$ hydroxyalkyl, $-(C_6-C_{14})$ aryloxy, $-(5-14$ membered) heteroaryloxy, $-(C_{2-20}-C_4)$ - (C_6-C_{14}) aryl, $-(C_{2-20}-C_4)$ - $(5-14$ membered heteroaryl), and $-C_1-C_6$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I;

or NR^9R^{10} can independently optionally form a heterocycloalkyl moiety of from four to seven ring members, said heterocycloalkyl moiety independently optionally comprising one or two further heteroatoms independently selected from $N-R^9$, O, and $S(O)_{2-2}$, and independently

optionally containing from one to three double bonds, and said heterocycloalkyl moiety independently optionally substituted with from one to three substituents independently selected from -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR¹⁴R¹⁵, -OH, -C₁-C₈ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -C₁-C₈ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -C₁-C₈ hydroxyalkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds, -(C₆-C₁₄) aryloxy, -(5-14 membered) heteroaryloxy, -(C_{zero}-C₄)-(C₆-C₁₄) aryl, -(C_{zero}-C₄)-(5-14 membered heteroaryl), and -C₁-C₈ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I;

R¹¹ and R¹² are each independently selected from H, -C₁-C₈ alkyl, -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₃-C₈ cycloalkyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₄-C₈ cycloalkenyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₅-C₁₁)bi- or tricycloalkyl), and -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₇-C₁₁)bi- or tricycloalkenyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₆-C₁₀ aryl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((3-8 membered) heterocycloalkyl), and -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((5-14 membered) heteroaryl), and R¹¹ and R¹² are independently optionally substituted with from one to three R^{1b};

R¹³ is selected from H, -C₁-C₈ alkyl optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₃-C₁₂ cycloalkyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₄-C₁₂ cycloalkenyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₅-C₂₀)bi- or tricycloalkyl), and -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₇-C₂₀)bi- or tricycloalkenyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₆-C₁₄ aryl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((3-12 membered) heterocycloalkyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((7-20 membered) heterobi- or heterotricycloalkyl), and -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((5-14 membered) heteroaryl), and R¹³ is optionally substituted with from one to three substituents R^{1b};

R¹⁴ and R¹⁵ are each independently selected from -H, -C₁-C₂₀ alkyl independently optionally containing from one to five double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, -C(=O)R¹¹, -S(O)_nR¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nNR¹¹R¹², -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₃-C₁₂ cycloalkyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₄-C₁₂ cycloalkenyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₅-C₂₀)bi- or tricycloalkyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-((C₇-C₂₀)bi- or tricycloalkenyl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(C₆-C₁₄ aryl), -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(3-8 membered heterocycloalkyl), and -(C_{zero}-C₄ alkylene)-(5-14 membered heteroaryl), wherein said cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl are each independently optionally substituted with from one to three substituents independently selected from -C₁-C₈ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NH₂, -OH, -C(=O)H, -S(O)_nH, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -S(O)_nNH₂, -C₁-C₈ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds and

61

wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, $-C_1-C_6$ hydroxyalkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, $-(5-14 \text{ membered})$ heteroaryloxy, $-(C_6-C_{14} \text{ aryloxy})$, $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-(5-14 \text{ membered})$ heteroaryl), and $-C_1-C_6$ alkyl independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I and independently optionally containing from one to three double or triple bonds;

or $NR^{14}R^{15}$ can independently optionally form a heterocycloalkyl moiety of from four to seven ring members, said heterocycloalkyl moiety independently optionally comprising one or two further heteroatoms independently selected from $N-R^9$, O, and $S(O)_{\text{zero}-2}$, and independently optionally containing from one to three double bonds, and said heterocycloalkyl moiety independently optionally substituted with from one to three substituents independently selected from $-C_1-C_6$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $-C(=O)H$, $-S(O)_nH$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-S(O)_nNH_2$, $-C_1-C_6$ alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with fluorine, $-C_1-C_6$ hydroxyalkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, $-(5-14 \text{ membered})$ heteroaryloxy, $-(C_6-C_{14} \text{ aryloxy})$, $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-(C_{\text{zero}}-C_4 \text{ alkylene})-(5-14 \text{ membered})$ heteroaryl), and $-C_1-C_6$ alkyl independently optionally containing from one to three double or triple bonds and independently substituted with from one to six atoms independently selected from F, Cl, Br, and I; and

n is in each instance an integer independently selected from zero, 1, 2, and 3.

- 25 2. A compound according to Claim 1, wherein A is $-C(=O)Z-$ or $-C(=O)C(=O)-$.
3. A compound according to Claim 2, wherein Z is $-CH_2-$ or $-CH(OH)-$.
4. A compound according to any of Claims 1, 2, or 3, wherein R^3 is allyl, methyl, ethyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, *s*-butyl, or $-CH_2CH_2SCH_3$.
5. A compound according to any of Claims 1-4, wherein R^8 is selected from hydrogen, methyl, ethyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$, and $-CF_3$.
6. A compound according to any of Claims 1-5 wherein R^1 is $-C_2-C_{12}$ alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, (C_5-C_8) cycloalkenyl, $-(C_5-C_{11})$ bi- or tricycloalkyl, $-(C_7-C_{11})$ bi- or tricycloalkenyl, (3-8 membered) heterocycloalkyl), $-(C_6-C_{10})$ aryl, $-(5-10 \text{ membered})$ heteroaryl, or C_1-C_4 alkyl substituted with R^{1a} wherein R^{1a} is $-(C_6-C_{10})$ aryl or $-(5-10 \text{ membered})$ heteroaryl.
- 35 7. A compound according to any of Claims 1-6 wherein R^1 is straight-chain C_2-C_{10} alkyl or branched C_3-C_{10} alkyl.

8. A compound according to any of Claims 1-7, wherein R^1 is C_3 - C_{10} alkyl comprising a tertiary carbon or C_4 - C_{10} alkyl comprising a quaternary carbon.

9. A compound according to any of Claims 1-5, wherein R^1 is selected from phenyl, thienyl, and pyridyl, optionally and independently substituted with one or two substituents R^{1b} .

10. A compound according to any of Claims 1-9, wherein R^7 is selected from -H, $-C_1$ - C_{12} alkyl optionally containing from one to five double bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, $-C_1$ - C_{20} alkoxy optionally containing from one to five double bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, $-(C_3-C_{12})$ cycloalkyl optionally substituted with from one to six fluorine, $-((3-12 \text{ membered}) \text{ heterocycloalkyl})$ optionally substituted with from one to six fluorine, $-(C_6-C_{14})$ aryl, $-((5-15 \text{ membered}) \text{ heteroaryl})$, -CHO, $-C(=O)(C_1-C_{15} \text{ alkyl})$, $-C(=O)((5-12 \text{ membered}) \text{ heterocycloalkyl})$, $-C(=O)(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-C(=O)((5-15 \text{ membered}) \text{ heteroaryl})$, $-C(=O)(C_5-C_{12} \text{ cycloalkyl})$, $-C(=O)O(C_1-C_8 \text{ alkyl})$, $-C(=O)N(C_1-C_{10} \text{ alkyl})(C_1-C_{10} \text{ alkyl})$, $-C(=O)N(C_1-C_{10} \text{ alkyl})(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, $-C(=O)NH(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, $-C(=O)N(C_1-C_{10} \text{ alkyl})((5-10 \text{ membered}) \text{ heteroaryl})$, $-C(=O)NH((5-10 \text{ membered}) \text{ heteroaryl})$, $-C(=O)N(C_1-C_{10} \text{ alkyl})((5-10 \text{ membered}) \text{ heterocycloalkyl})$, $-C(=O)NH((5-10 \text{ membered}) \text{ heterocycloalkyl})$, $-C(=O)N(C_1-C_{10} \text{ alkyl})(C_5-C_{10} \text{ cycloalkyl})$, $-C(=O)NH(C_5-C_{10} \text{ cycloalkyl})$, $-S(O)_n(C_1-C_{15} \text{ alkyl})$, $-S(O)_n(C_6-C_{12} \text{ cycloalkyl})$, $-S(O)_n(C_6-C_{15} \text{ aryl})$, $-S(O)_n((5-10 \text{ membered}) \text{ heteroaryl})$, wherein said alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-C_1$ - C_8 alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_{1-10}NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_nNR^9R^{10}$, $-(C_3-C_{12})$ cycloalkyl, $-((4-12 \text{ membered}) \text{ heterocycloalkyl})$, $-(C_6-C_{15})$ aryl, $-((5-15 \text{ membered}) \text{ heteroaryl})$, $-((4-12 \text{ membered}) \text{ heterocycloalkoxy})$, $-(C_6-C_{12})$ aryloxy and $-((6-12 \text{ membered}) \text{ heteroaryloxy})$.

11. A compound according to Claim 10, wherein R^7 is selected from $-C_1$ - C_{12} alkyl optionally comprising from one to five double bonds and wherein each hydrogen is independently optionally replaced with a fluorine, $-(C_3-C_{12})$ cycloalkyl optionally substituted with from one to six fluorine, and $-((3-12 \text{ membered}) \text{ heterocycloalkyl})$ optionally substituted with from one to six fluorine, wherein said alkyl, cycloalkyl and heterocycloalkyl are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from -OH, $-C_1$ - C_8 alkoxy independently optionally containing from one to three double or triple bonds, $-NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_{1-10}NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_nNR^9R^{10}$, $-(C_6-C_{15})$ aryl, $-((5-15 \text{ membered}) \text{ heteroaryl})$, $-((4-12 \text{ membered}) \text{ heterocycloalkoxy})$, $-(C_6-C_{12})$ aryloxy and $-((6-12 \text{ membered}) \text{ heteroaryloxy})$.

12. A compound according to Claim 1 selected from the group:

62
62

- 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-(4-phenyl-thiazol-2-yl)-propionamide;
2-{2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-propionylamino}-4-phenyl-thiazole-5-
carboxylic acid ethyl ester;
2-(2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino)-thiazol-4-yl)-acetic acid
5 ethyl ester;
2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(4-nitro-benzenesulfonyl)-
thiazol-2-yl]-amide;
2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(4-hydroxyamino-
benzenesulfonyl)-thiazol-2-yl]-amide;
10 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(4-amino-benzenesulfonyl)-
thiazol-2-yl]-amide;
N-[5-(5-bromo-thiophen-2-yl)-thiazol-2-yl]-2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-
butyramide;
2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(4-benzylamino-
15 benzenesulfonyl)-thiazol-2-yl]-amide;
2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid benzothiazol-2-ylamide;
2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-methyl-thiazol-2-yl)-amide;
2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (4,5-dimethyl-thiazol-2-yl)-
amide;
20 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-nitro-thiazol-2-yl)-amide;
2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid thiazol-2-ylamide;
2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5,6-dihydro-4H-
cyclopentathiazol-2-yl)-amide;
2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-chloro-thiazol-2-yl)-amide;
25 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (4-methyl-thiazol-2-yl)-amide;
(2-[2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino]-thiazol-4-yl)-acetic acid;
2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-amino-thiazol-2-yl)-amide;
2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(4-chloro-benzenesulfonyl)-
thiazol-2-yl]-amide;
30 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-
yl]-butyramide;
2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-(5,6,7,8-tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-
yl)-butyramide;
N-(4-cyclopentyl-thiazol-2-yl)-2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-butyramide;
35 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-(6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-
yl)-butyramide;
2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-(5-methylsulfanyl-thiazol-2-yl)-butyramide;

- 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-(5-isopropyl-thiazol-2-yl)-butyramide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {4-[(butyl-ethyl-carbamoyl)-methyl]-thiazol-2-yl)-amide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-(benzylcarbamoyl-methyl)-thiazol-2-yl)-amide;
 5 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-bromo-thiazol-2-yl)-amide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-(4-phenyl-thiazol-2-yl)-butyramide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-(4,5-diphenyl-thiazol-2-yl)-butyramide;
 N-(5-acetyl-thiazol-2-yl)-2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-butyramide;
 10 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (4-ethylcarbamoylmethyl-thiazol-2-yl)-amide;
 N-(5-sec-butyl-thiazol-2-yl)-2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-butyramide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-(6-methyl-benzothiazol-2-yl)-butyramide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-(6-methoxy-benzothiazol-2-yl)-butyramide;
 15 N-(6-chloro-benzothiazol-2-yl)-2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-butyramide;
 N-(4-chloro-benzothiazol-2-yl)-2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-butyramide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {4-[(cyclopropylmethyl-carbamoyl)-methyl]-thiazol-2-yl)-amide;
 3,7-dimethyl-oct-6-enoic acid [1-(5-methyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-butyl]-amide;
 20 2-(2-cyclohexyl-2-hydroxy-acetyl-amino)-pentanoic acid (5-methyl-thiazol-2-yl)-amide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-(4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-butyramide;
 2-(2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-butyrylamino)-thiazol-4-yl)-2-methyl-propionic acid ethyl ester;
 25 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-[6-(piperidine-1-sulfonyl)-benzothiazol-2-yl]-butyramide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetyl-amino]-pentanoic acid (5-methyl-thiazol-2-yl)-amide;
 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-[5-(4-fluoro-phenyl)-thiazol-2-yl]-butyramide;
 30 (2-[2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-butyrylamino]-thiazol-4-yl)-methoxyimino-acetic acid ethyl ester;
 2-[2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-methyl-thiazol-2-yl)-amide;
 2-[2-(3-phenoxy-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-butyl-thiazol-2-yl)-amide;
 2-(2-hydroxy-3-methyl-butrylamino)-pentanoic acid (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide;
 35 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide;

63

4-methyl-2-[2-[2-(3-phenoxy-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino]-thiazole-5-carboxylic acid dimethylamide;

2-[2-(5-bromo-pyridin-3-yl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide;

5 3,7-dimethyl-oct-6-enoic acid [1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-butyl]-amide;
2-(2-hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide;
2-hydroxy-N-[2-(2-hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoyl]-N-(5-isopropyl-thiazol-2-yl)-3-methyl-butyramide;

10 3,7-dimethyl-oct-6-enoic acid [1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-butyl]-amide;
2-[2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino]-4-ethoxymethyl-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester;

2-[2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino]-thiazole-5-carboxylic acid amide;

15 2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[(4-hydroxy-4-phenyl-piperidin-1-yl)-acetyl]-thiazol-2-yl}-amide;

2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(methyl-phenyl-amino)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino]-4-methyl-thiazole-5-carboxylic acid (4-chloro-phenyl)-amide;

20 2-[2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino]-thiazole-5-carboxylic acid methyl ester;

2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-acetyl-thiazol-2-yl)-amide;

25 (2-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino]-thiazol-4-yl)-acetic acid ethyl ester;

26 (2-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-butyrylamino]-thiazol-4-yl)-methoxyimino-acetic acid ethyl ester;

2-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino]-thiazole-5-carboxylic acid methyl ester;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-acetyl-thiazol-2-yl)-amide;

30 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide;

35 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoic acid (5-methyl-thiazol-2-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoic acid (5-methyl-thiazol-2-yl)-amide;

- Hydroxy-phenyl-acetic acid [1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-butylcarbamoyl]-phenyl-methyl ester;
- 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetyl-amino)-pentanoic acid (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyl-amino)-pentanoic acid (5-methyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 5 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetyl-amino)-pentanoic acid (4,5-dimethyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-N-[5-(1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-thiazol-2-yl]-butyramide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-hexanoic acid (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-N-[5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide;
- 10 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetyl-amino]-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetyl-amino]-N-[5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide;
- 15 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetyl-amino]-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide;
- 2-Hydroxy-N-[1-[5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-ethyl]-3-methyl-butyl-amide;
- 2-Hydroxy-N-[1-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-ethyl]-3-methyl-butyl-amide;
- 20 2-Hydroxy-N-[1-[5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-ethyl]-3,3-dimethyl-butyl-amide;
- 2-Hydroxy-N-[1-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-ethyl]-3,3-dimethyl-butyl-amide;
- 25 N-[5-(5-Hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-2-(2-hydroxy-2-phenyl-acetyl-amino)-propionamide;
- 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetyl-amino)-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide;
- N-[5-(5-Hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-2-(2-oxo-2-thiophen-2-yl-acetyl-amino)-propionamide;
- 30 N-[5-(5-Methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-2-(2-oxo-2-thiophen-2-yl-acetyl-amino)-propionamide;
- 2-[2-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-acetyl-amino]-N-[5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide;
- 35 2-[2-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-acetyl-amino]-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide;

64
64

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1,3,3-trimethyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;

5 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-3-hydroxy-3-methyl-butyrylamino]-pentanoic acid thiazol-2-ylamide;

10 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-butyrylamino]-4-trifluoromethyl-thiazole-5-carboxylic acid ethyl ester;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid benzyl-thiazol-2-yl-amide;

15 2-(2-Oxo-2-thiophen-2-yl-acetylamino)-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-butyramide;

2-(2-Oxo-2-thiophen-2-yl-acetylamino)-pentanoic acid [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;

20 2-(2-Oxo-2-thiophen-2-yl-acetylamino)-pentanoic acid [5-(1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butyrylamino)-pentanoic acid (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;

25 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-pentanoic acid [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-butyramide;

30 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-Hydroxy-N-[1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-3,3-dimethyl-butyramide;

2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-N-(5-isopropyl-thiazol-2-yl)-butyramide;

2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-N-(5-isopropyl-thiazol-2-yl)-propionamide;

2-Hydroxy-N-[1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-3-methyl-butyramide;

35 2-Hydroxy-N-[1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-propyl]-3-methyl-butyramide;

2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyric acid 1-[1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-ethylcarbamoyl]-2,2-dimethyl-propyl ester;

Hydroxy-phenyl-acetic acid [1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-propylcarbamoyl]-phenyl-methyl ester;

2-Hydroxy-3-methyl-butyric acid 1-[1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-propylcarbamoyl]-2-methyl-propyl ester;

5 2-Hydroxy-3-methyl-butyric acid 1-{1-[1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-propylcarbamoyl]-2-methyl-propoxycarbonyl}-2-methyl-propyl ester;

2-[2-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-acetylamino]-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-butyramide;

2-[2-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-acetylamino]-N-(5-isopropyl-thiazol-2-yl)-butyramide;

10 Hydroxy-phenyl-acetic acid [1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-ethylcarbamoyl]-phenyl-methyl ester;

2-Hydroxy-3-methyl-butyric acid 1-[1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-ethylcarbamoyl]-2-methyl-propyl ester;

2-Hydroxy-N-[1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-propyl]-3,3-dimethyl-butyramide;

15 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-isopropenyl-thiazol-2-yl)-amide;

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-acetylamino]-N-(5-isopropyl-thiazol-2-yl)-propionamide;

20 2-(3,5-Difluoro-phenyl)-3-hydroxy-3-methyl-pentanoic acid [1-(thiazol-2-ylcarbamoyl)-butyl]-amide;

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1,3,3-trimethyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide;

25 1-(3,5-Difluoro-phenyl)-cyclopentanecarboxylic acid [1-(5-methyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-butyl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-[5-(1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-thiazol-2-yl]-propionamide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-butylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

30 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-butylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;

35 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-(2-Amino-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide;

53
65

- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 5 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 10 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-acetyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-acetyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 15 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-propyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-propyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethyl-3-methyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 20 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 25 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-acetyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-butylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;
- 30 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-propylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(3,3-dimethyl-cyclohexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 35 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-ethyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-benzyl-4-hydroxy-piperidin-4-yl)-thiazol-2-yl]-amide;

- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-formyl-thiazol-2-yl)-amide;
 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-ethylsulfanyl-thiazol-2-yl)-amide;
 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (8H-3-thia-1-aza-cyclopenta[a]inden-2-yl)-amide;
 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-phenyl-5-(piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-amide;
 (2-{2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-thiazol-5-ylmethylsulfanyl)-acetic acid ethyl ester;
 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-hydroxy-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;
 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-hydroxy-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;
 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propenyl)-thiazol-2-yl]-amide;
 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-pentanoic acid [5-(1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;
 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-pentanoic acid [5-(1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;
 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[1-(2-methoxy-ethylamino)-ethyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide;
 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;
 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;
 2-[2-(3-Phenoxy-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;
 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;
 2-[2-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;
 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1,3-dimethyl-but-1-enyl)-thiazol-2-yl]-amide;
 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-isobutyl-vinyl)-thiazol-2-yl]-amide;
 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[(1-benzyl-piperidin-4-ylamino)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide;

b6
66

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;

5 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-methylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-ethylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;

10 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-isopropylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[1-(2-hydroxy-ethylamino)-ethyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-morpholin-4-yl-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

15 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {4-methyl-5-[1-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-[5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-propionamide;

20 N-{1-[5-(1-Ethyl-propyl)-thiazol-2-ylcarbonyl]-ethyl}-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butylamide;

2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-methyl]-thiazol-2-yl}-amide;

25 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[1-(3,3-dimethyl-butylamino)-ethyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-isobutylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;

30 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {4-methyl-5-[1-(3-methyl-butylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-morpholin-4-ylmethyl-thiazol-2-yl)-amide;

35 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[(butyl-ethyl-amino)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide;

- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-trimethylsilyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-acetyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 5 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-acetyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-pentanoic acid (5-acetyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid {5-[1-(5-acetyl-4-methyl-thiazol-2-ylimino)-ethyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide;
- 10 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-pentanoic acid (5-trifluoroacetyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[(1-ethyl-propylamino)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide;
- 15 N-[5-(1-Ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-2-(2-hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-propionamide;
- N-[5-(1-Ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-2-(2-hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-butyramide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-ethylaminomethyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-dimethylaminomethyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 20 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(isopropylamino-methyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-pentanoic acid [5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 25 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-aminomethyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-formyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1-propyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 30 2-Hydroxy-3,3-dimethyl-N-{1-[5-(1-propyl-butyl)-thiazol-2-yl]carbonyl}-propyl-butyramide;
- 2-Hydroxy-3,3-dimethyl-N-{1-[5-(1-propyl-butyl)-thiazol-2-yl]carbonyl}-ethyl-butyramide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (4-methyl-5-vinyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 35 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid {5-[(3-methyl-butylamino)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide;

69

- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid {5-[(3,3-dimethyl-butyrylamino)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(isobutyrylamino-methyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 5 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (5-[[methyl-(3-methyl-butyl)-amino]-methyl]-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1,3,3-trimethyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1,3,3-trimethyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 10 2-[(2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino)-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-phenethylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[(2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino)-pentanoic acid [5-(1-benzylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;
- 15 2-[(2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino)-pentanoic acid (5-acetyl-thiazol-2-yl)-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [5-(1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 20 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-acetylamino)-pentanoic acid [5-(1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[(2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino)-pentanoic acid [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[(2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino)-pentanoic acid [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 25 2-[(2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino)-pentanoic acid [5-(1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[(2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino)-pentanoic acid - [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;
- 30 2-[(2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino)-pentanoic acid {4-methyl-5-[1-(2,2,2-trifluoroethylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide;
- 2-[(2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino)-pentanoic acid [5-(1-dimethylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;
- 2-[(2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino)-pentanoic acid {5-[1-(2-hydroxy-ethylamino)-ethyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide;
- 35 2-[(2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino)-pentanoic acid [5-(1-isobutyrylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;

2-[(2-{2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-thiazol-5-ylmethyl)-amino]-pentanoic acid methyl ester;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-isopropylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

5 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-benzylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[1-(3,3-dimethyl-butylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide;

10 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[1-(3-methyl-butylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-ethyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-methylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

15 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [4-methyl-5-(1-methylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[(2-{2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-thiazol-5-ylmethyl)-amino]-pentanoic acid;

20 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[1-(2-hydroxy-ethylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-phenethylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-morpholin-4-yl-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

25 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (5-trifluoroacetyl-thiazol-2-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-hydroxy-3,3-dimethoxy-1-methyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide;

30 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[1-(1-benzyl-pyrrolidin-3-ylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[1-(2-methoxy-ethylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide;

35 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-isobutylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;

68

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-isobutylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [5-(1-propylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide;

5 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {5-[1-(3,3-dimethyl-butylamino)-2,2,2-trifluoro-ethyl]-thiazol-2-yl]-amide;

2-Benzenesulfonylamino-pentanoic acid [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide; and

2-(4-Chloro-benzenesulfonylamino)-pentanoic acid [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide;

10 and pharmaceutically acceptable salts thereof.

13. A pharmaceutical composition for treating in a mammal a disease or condition associated with A β -peptide production, which pharmaceutical composition comprises a compound according to any of Claims 1-12 a) in an amount effective in inhibiting A β -production, or b) in an amount effective in inhibiting said disease or condition, and a
15 pharmaceutically acceptable carrier.

14. A method for treating in a mammal a disease or condition selected from Alzheimer's disease, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, a prion-mediated disease, inclusion body myositis, stroke, and Down's Syndrome, which method comprises administering to said mammal a) an amount of a
20 compound according to any of Claims 1-12 effective in inhibiting A β -production, or b) an amount of a compound according to any of Claims 1-12 effective in treating said disease or condition.

15. A method for treating dementia, including Alzheimer's disease, in a mammal, which method comprises administering to the mammal an effective amount of a compound
25 according to any of Claims 1-12 and another drug, either separately or as part of a single pharmaceutical composition, wherein the other drug is selected from a memory enhancement agent, an antidepressant agent, an anxiolytic, an antipsychotic agent, a sleep disorder agent, an anti-inflammatory agent, an anti-oxidant agent, a cholesterol modulating agent, or an anti-hypertension agent.

COMPUESTOS DE TIAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEU-
RODEGENERATIVOS

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al tratamiento de la
enfermedad de Alzheimer y de otros trastornos neurodegene-
rativos en mamíferos, incluyendo en los seres humanos. Esta
invención también se refiere a la inhibición en mamíferos,
incluyendo los seres humanos, de la producción de A β -
10 péptidos que pueden contribuir a la formación de depósitos
neurológicos de proteínas amiloides. Más particularmente,
esta invención se refiere a compuestos de tiazol útiles pa-
ra el tratamiento de trastornos neurológicos, tales como la
enfermedad de Alzheimer y el síndrome de Down, relacionados
15 con la producción de A β -péptidos.

Antecedentes de la invención

La demencia es consecuencia de una amplia variedad de
procesos patológicos distintos. Los procesos patológicos
20 más comunes que provocan demencia son la enfermedad de Al-
zheimer (AD), la angiopatía amiloide cerebral (CAA) y las
enfermedades mediadas por priones (véase, por ejemplo, Haan
et al., Clin. Neurol. Neurosurg. 1990, 92(4): 305-310;
Glenner et al. J. Neurol. Sci. 1989, 94:1-28). La AD afecta
25 a casi la mitad de todas las personas que sobrepasan la
edad de 85 años, la porción de la población de los Estados
Unidos que crece más rápidamente. Como tal, se espera que
hacia la mitad del próximo siglo el número de pacientes de
a AD en los Estados Unidos aumente de aproximadamente 4 mi-
30 llones a aproximadamente 14 millones.

Típicamente, el tratamiento de la AD es el soporte
proporcionado por la asistencia de un miembro de la fami-
lia. Se ha demostrado que los ejercicios que estimulan la
memoria de una manera regular ralentizan, pero no paran, la
35 pérdida de memoria. Unos pocos fármacos, por ejemplo Ari-
ceptTM, proporcionan tratamiento de la AD.

70

Un sello de la AD es la acumulación en el cerebro de depósitos extracelulares insolubles llamados placas amiloides y de lesiones anormales dentro de las células neuronales llamadas enredos neurofibrilares. El aumento de la formación de placas está asociado con un aumento del riesgo de AD. Realmente, la presencia de placas amiloides, junto con enredos neurofibrilares, es la base del diagnóstico patológico definitivo de la AD.

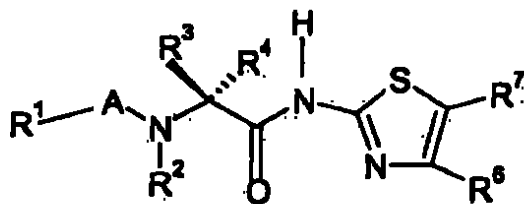
Los principales componentes de las placas amiloides son los A β -péptidos amiloides, también llamados A β -péptidos, que constan de tres proteínas que tienen 40, 42 ó 43 aminoácidos, designados, respectivamente, como los péptidos A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂, y A β ₁₋₄₃. Se piensa que los A β -péptidos provocan, en parte, la destrucción de las células nerviosas debido a que son tóxicos para las neuronas in vitro e in vivo.

Los A β -péptidos se derivan de proteínas amiloides precursoras mayores (proteínas APP), que constan de cuatro proteínas que contienen 695, 714, 751 ó 771 aminoácidos, designadas, respectivamente, como APP₆₉₅, APP₇₁₄, APP₇₅₁, y APP₇₇₁. Se cree que las proteasas producen los A β -péptidos por escisión específica de secuencias de aminoácidos dentro de varias proteínas APP. Las proteasas se denominan "secretasas" porque los A β -péptidos que producen son secretados por células al ambiente extracelular. Cada una de estas secretasas es denominada según la(s) escisión(ones) que hace para producir los A β -péptidos. La secretasa que forma el extremo amino terminal de los A β -péptidos se denomina beta-secretasa. La secretasa que forma el extremo terminal carboxilo de los A β -péptidos se denomina gamma-secretasa (Haass, C. y Selkoe, D.J. 1993 Cell 75:1039-1042).

Esta invención se refiere a nuevos compuestos que inhiben la producción de A β -péptidos, a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, y a métodos de usar tales compuestos para tratar trastornos neurodegenerativos.

Sumario de la Invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula:



5 en la que:

A se selecciona de los restos $-C(=O)C(=O)-$, $-(C=O)NR^9-$, $-C(=O)Z-$, $-C(=S)Z-$, $-C(=NR^5)Z-$, y $-S(O)_2-$;

en los que Z es un resto $-CH_2-$, un resto $-CH(OH)-$, un resto $-CH(OC(=O)R^{11})-$, un resto $-CH(NR^9R^{10})-$, un resto $-CH(CH_2(OH))-$, un resto $-CH(CH(\text{alquilo de } C_1-C_4)(OH))-$, o un
 10 resto $-CH(C(\text{alquilo de } C_1-C_4)(\text{alquilo de } C_1-C_4)(OH))-$, por ejemplo un resto $-CH(C(CH_3)(CH_3)(OH))-$ o un resto $-CH(C(CH_3)(CH_2CH_3)(OH))-$;

R^1 se selecciona de un grupo alquilo de C_1-C_{20} y un
 15 grupo $-alcoxi$ de C_1-C_{20} , un grupo cicloalquilo de C_3-C_8 , un grupo cicloalqueno de (C_4-C_9) , un grupo bi- o tricicloalquilo de (C_5-C_{11}) , un grupo bi- o tricicloalqueno de (C_7-C_{11}) , un grupo heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), un grupo arilo de (C_6-C_{14}) , o un grupo heteroarilo (de 5-14
 20 miembros), en el que dichos grupos alquilo y alcoxi comprenden opcionalmente cada uno de uno a cinco dobles o triples enlaces, y en el que cada átomo de hidrógeno de dichos grupos alquilo y alcoxi está opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor;

25 en la que cuando R^1 es un grupo alquilo o alcoxi, R^1 está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes R^{1a} , y en la que cuando R^1 es un grupo cicloalquilo, cicloalqueno, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, entonces R^1
 30 está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes R^{1b} ;

26
72

R^{1a} se selecciona independientemente en cada caso de los restos -OH, -alquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -alcoxi de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente
 5 contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -S(O)_nR¹¹, -C(=O)OR¹², -cicloalquilo de C_3-C_8 , -cicloalqueno de C_4-C_8 , -bi- o -tricicloalquilo de (C_5-C_{11}), -bi- o -tricicloalqueno de (C_7-C_{11}), -
 10 heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), -arilo de (C_6-C_{14}), -heteroarilo (de 5-14 miembros), -ariloxi de (C_6-C_{14}), y -heteroariloxi (de 5-14 miembros), en el que dichos grupos alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalqueno, heterocicloalquilo,
 15 arilo, heteroarilo, ariloxi y heteroariloxi están cada uno opcional e independientemente sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^{1b} ;

R^{1b} se selecciona independientemente en cada caso de los restos -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -
 20 C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -OH, -alquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -alcoxi de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -hidroxialquilo de C_1-C_6 , -
 25 ariloxi de (C_6-C_{14}), -heteroariloxi (de 5-14 miembros), -arilo de (C_6-C_{14}), -heteroarilo (de 5-15 miembros), y -alquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces e independientemente sustituido con de uno a seis átomos independientemente se-
 30 leccionados de F, Cl, Br y I;

R^2 se selecciona de los restos -H, -alquilo de C_1-C_4 que opcionalmente contiene uno o dos dobles o triples enlaces, -C(=O)(alquilo de C_1-C_4), -arilo de C_6-C_{10} , -SO₂-(arilo de C_6-C_{10}), y -SO₂-CH₂-(arilo de C_6-C_{10}), y R^2 está opcional-
 35 mente sustituido con de uno a tres sustituyentes R^{1b} ;

R^3 se selecciona de los restos -alquilo de C_1-C_6 , -alqueno de C_2-C_6 , -alquino de C_2-C_6 , -(alqueno de C_6 -

ro-C₄)-(cicloalquilo de C₃-C₆), y -(alquilenilo de C₃-C₆)-(cicloalquenilo de C₃-C₆), en el que dichos restos alquilo, alquenilo y alquinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de los restos -OH, alcoxí de C₁-C₄, y -S-(alquilo de C₁-C₄);

R⁴ es un átomo de H, D, F, o un resto alquilo de C₁-C₄; u, opcionalmente, R³ y R⁴ pueden formar conjuntamente un resto ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolino, piperidino, o perhidro-2H-pirano, en la que dicho resto formado por R³ y R⁴ está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos -OH, -Cl, -F, -CN, -CF₃, metilo, etilo, metoxi, etoxi, alilo, y -OCF₃;

R⁵ se selecciona de los restos -H, -alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^{1a}, y -arilo de C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^{1a};

o R⁵ y R¹ pueden opcionalmente formar conjuntamente un anillo heteroarilo de cinco a catorce miembros o un anillo heterocicloalquilo de cinco a ocho miembros, en la que dicho anillo heteroarilo contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de N, O, y S y dicho anillo heterocicloalquilo contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados de N-R⁹, O, y S(O)₀₋₂, y en la que dicho anillo heterocicloalquilo contiene opcionalmente de uno a tres dobles enlaces, y en la que dicho anillo heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes R^{1b};

R⁶ se selecciona de los restos -H, -alquilo de C₁-C₂₀, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -CF₃, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(=NR⁹)R¹⁵, -cicloalquilo de (C₃-C₁₂), -cicloalquenilo de (C₄-C₁₂), y -arilo de C₆-C₁₀, en el que dichos grupos alquilo, alquilenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, y arilo de R⁶ están cada uno opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^{1b};

R⁷ se selecciona de los restos H, -Cl, -F, -Br, -I, -

CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{R}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{alquilo de } \text{C}_1\text{-C}_{20}$, $-\text{alcoxi de } \text{C}_1\text{-C}_{20}$, $-(\text{alquilenos de } \text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4)-(\text{cicloalquilo de } \text{C}_3\text{-C}_{12})$, $-(\text{alquilenos de } \text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4)-(\text{cicloalqueno de } (\text{C}_4\text{-C}_{12}))$, $-(\text{alquilenos de } \text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4)-(\text{bi- o tricloalquilo de } (\text{C}_5\text{-C}_{20}))$, $-(\text{alquilenos de } \text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4)-(\text{bi- o tricloalqueno de } (\text{C}_7\text{-C}_{20}))$, $-(\text{alquilenos de } \text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4)-(\text{heterocicloalquilo de } 3\text{-}12 \text{ miembros})$, $-(\text{alquilenos de } \text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4)-(\text{heterobi o heterotricicloalquilo de } 7\text{-}20 \text{ miembros})$, $-(\text{alquilenos de } \text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4)-(\text{arilo de } (\text{C}_6\text{-C}_{14}))$, y $-(\text{alquilenos de } \text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4)-(\text{heteroarilo de } 5\text{-}15 \text{ miembros})$; en la que R^7 está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los grupos R^{1a} , $-(\text{CH}_2)_{1-10}\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{cicloalquilo de } \text{C}_3\text{-C}_{12}$, $-(\text{heterocicloalquilo de } 4\text{-}12 \text{ miembros})$, $-\text{arilo de } (\text{C}_6\text{-C}_{14})$, $-(\text{heteroarilo de } 5\text{-}15 \text{ miembros})$, $-(\text{heterocicloalquiloxi de } 4\text{-}12 \text{ miembros})$, $-\text{ariloxi de } (\text{C}_6\text{-C}_{12})$ y $-(\text{heteroariloxi de } 5\text{-}12 \text{ miembros})$; dichos grupos cicloalquilo, cicloalqueno, bi- o tricloalquilo, bi- o tricloalqueno, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo de R^7 están cada uno opcional e independientemente sustituidos con de uno a seis átomos de F; dichos grupos alquilo, alcoxi y alquilenos de R^7 contienen opcionalmente cada uno de uno a cinco dobles o triples enlaces; y cada átomo de hidrógeno de dichos grupos alquilo, alcoxi y alquilenos de R^7 está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor;

o R^6 y R^7 pueden conjuntamente formar, opcionalmente, un anillo $-\text{arilo de } (\text{C}_6\text{-C}_{10})$, un anillo $-\text{cicloalquilo o } -\text{cicloalqueno de } (\text{C}_6\text{-C}_8)$, un anillo heterocicloalquilo o heterocicloalqueno de cinco a ocho miembros, un anillo $-\text{bicicloalquilo o } -\text{bicicloalqueno de } (\text{C}_{10}\text{-C}_{14})$, o un anillo heterobicicloalquilo o heterobicicloalqueno de diez a catorce miembros fundido con el anillo de tiazol de fórmula I, en la que de uno a tres miembros de dichos anillos heterocicloalquilo y heterocicloalqueno, y de uno a cinco miembros de dichos anillos heterobicicloalquilo y heterobicicloalqueno se seleccionan independientemente de N-R^9 , O, y $\text{S}(\text{O})_{\text{cero-}2}$, y en la que dichos anillos arilo,

27
75

O, y $S(O)_{\text{cero}-2}$, y en la que dichos anillos arilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, bicicloalquilo, bicicloalquenilo, heterobicicloalquilo, y heterobicicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos R^{1b} ;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de los restos $-H$, $-OH$, $-alquilo$ de C_1-C_6 , que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, $-alcoxi$ de C_1-C_6 , que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$, $-(alquilenos\ de\ C_{\text{cero}}-C_4)-(cicloalquilo\ de\ C_3-C_8)$, $-(alquilenos\ de\ C_{\text{cero}}-C_4)-(cicloalquenilo\ de\ C_4-C_8)$, $-(alquilenos\ de\ C_{\text{cero}}-C_4)-(bi- o\ tricicloalquilo\ de\ (C_5-C_{11}))$, $-(alquilenos\ de\ C_{\text{cero}}-C_4)-(bi- o\ tricicloalquenilo\ de\ (C_7-C_{11}))$, $-(alquilenos\ de\ C_{\text{cero}}-C_4)-(arilo\ de\ C_6-C_{14})$, $-(alquilenos\ de\ C_{\text{cero}}-C_4)-(heterocicloalquilo\ de\ 3-8\ miembros)$, y $-(alquilenos\ de\ C_{\text{cero}}-C_4)-(heteroarilo\ de\ 5-14\ miembros)$, en los que dichos restos cicloalquilo, cicloalquenilo, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalquenilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están cada uno opcional e independientemente sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)OR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2NR^{14}R^{15}$, $-OH$, $-alquilo$ de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, $-alcoxi$ de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, $-hidroxialquilo$ de C_1-C_6 , $-ariloxi$ de (C_6-C_{14}) , $-heteroariloxi$ (de 5-14 miembros), $-(C_{\text{cero}}-C_4)-(arilo\ de\ (C_6-C_{14}))$, $-(C_{\text{cero}}-C_4)-(heteroarilo\ de\ 5-14\ miembros)$, y $-alquilo$ de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces e independientemente susti-

tuido con de uno a seis átomos independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I;

o NR^9R^{10} puede opcional e independientemente formar un resto heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros en el anillo, dicho resto heterocicloalquilo comprendiendo opcional e independientemente uno o dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de N- R^9 , O, y $\text{S}(\text{O})_{\text{cero}-2}$, y conteniendo opcional e independientemente de uno a tres dobles enlaces, y estando dicho resto heterocicloalquilo independiente y opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, - $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, - $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, - $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, - $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$, - $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$, - $\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, -OH, -alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_6$ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -hidroxialquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -ariloxi de ($\text{C}_6\text{-C}_{14}$), -heteroariloxi (de 5-14 miembros), -($\text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4$)-(arilo de ($\text{C}_6\text{-C}_{14}$)), -($\text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4$)-(heteroarilo de 5-14 miembros), y -alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces e independientemente sustituido con de uno a seis átomos independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de los restos -H, -alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, -(alquilenos de $\text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4$)-(cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_8$), -(alquilenos de $\text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4$)-(cicloalquilenos de $\text{C}_4\text{-C}_8$), -(alquilenos de $\text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4$)-(bi- o tricicloalquilo de ($\text{C}_5\text{-C}_{11}$)), y -(alquilenos de $\text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4$)-(bi- o tricicloalquilenos de ($\text{C}_7\text{-C}_{11}$)), -(alquilenos de $\text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4$)-(arilo de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$), -(alquilenos de $\text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4$)-(heterocicloalquilo (de 3-8 miembros)), y -(alquilenos de $\text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4$)-(heteroarilo (de 5-14 miembros)), y R^{11} y R^{12} están independiente y opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos R^{1b} ;

R^{13} se selecciona de los restos H, -alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$,

2A
7A

que opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, - (alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(cicloalquilo de C_3-C_{12}), - (alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(cicloalquenilo de C_4-C_{12}), - (alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(bi- o tricicloalquilo de (C_5-C_{20})), y - (alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(bi- o tricicloalquenilo de (C_7-C_{20})), - (alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(arilo de C_6-C_{14}), - (alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heterocicloalquilo (de 3-12 miembros)), - (alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heterobi- o heterotricicloalquilo (de 7-20 miembros)), y - (alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heteroarilo (de 5-14 miembros)), y R^{13} está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes R^{1b} ;

R^{14} y R^{15} se seleccionan cada uno independientemente de los restos -H, -alquilo de C_1-C_{20} , que independiente y opcionalmente contiene de uno a cinco dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, - $C(=O)R^{11}$, - $S(O)_nR^{11}$, - $C(=O)OR^{12}$, - $S(O)_nNR^{11}R^{12}$, - (alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(cicloalquilo de C_3-C_{12}), - (alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(cicloalquenilo de C_4-C_{12}), - (alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(bi- o tricicloalquilo de (C_5-C_{20})), - (alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(bi- o tricicloalquenilo de (C_7-C_{20})), - (alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(arilo de C_6-C_{14}), - (alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heterocicloalquilo de 3-8 miembros), y - (alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heteroarilo de 5-14 miembros), en los que dichos restos cicloalquilo, cicloalquenilo, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalquenilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están cada uno opcional e independientemente sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos -alquilo de C_1-C_6 , que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NH₂, -OH, -C(=O)H, -S(O)_nH, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -S(O)_nNH₂, -alcoxi de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles

o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -hidroxialquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -heteroariloxi (de 5-14 miembros), -(ariloxi de C_6-C_{14}), -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(arilo de C_6-C_{14}), -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heteroarilo de (5-14 miembros)), y -alquilo de C_1-C_6 independientemente sustituido con de uno a seis átomos independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I, y que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces;

o $NR^{14}R^{15}$ puede opcional e independientemente formar un resto heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros en el anillo, dicho resto heterocicloalquilo comprendiendo opcional e independientemente uno o dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de N- R^9 , O, y S(O) $_{\text{cero}-2}$, y conteniendo opcional e independientemente de uno a tres dobles enlaces, y estando dicho resto heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos -alquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NH₂, -OH, -C(=O)H, -S(O)_nH, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -S(O)_nNH₂, -alcoxi de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -hidroxialquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -heteroariloxi (de 5-14 miembros), -(ariloxi de C_6-C_{14}), -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(arilo de C_6-C_{14}), -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heteroarilo de (5-14 miembros)), y -alquilo de

79

C₁-C₆ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces e independientemente sustituido con de uno a seis átomos independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I; y

5 n es en cada caso un número entero independientemente seleccionado de cero, 1, 2 y 3;

 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

 Los compuestos de fórmula I inhiben la producción de Aβ-péptidos. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I y
10 sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles para tratar trastornos neurodegenerativos, por ejemplo la AD, en mamíferos, incluyendo los seres humanos.

 En una realización, La presente invención proporciona compuestos de fórmula I en la que A es un resto -C(=O)Z- o
15 -C(=O)C(=O)-. Si A es un resto -C(=O)Z-, entonces Z es preferiblemente un resto -CH₂- o -CH(OH)-.

 En otra realización, Z es un resto -CH(NH₂)-.

 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R³ es un grupo alquilo de C₁-C₄
20 en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor. En otra realización, R³ es un grupo alilo. En otra realización, R³ es un grupo metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo o -CH₂CH₂SCH₃.

25 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R⁶ se selecciona de los restos hidrógeno, metilo, etilo, -F, -Cl, y -CF₃.

 En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R¹ es un resto alquilo de
30 C₂-C₁₂, cicloalquilo de C₃-C₈, cicloalquenilo de (C₅-C₈), -bi- o -tricicloalquilo de (C₅-C₁₁), -bi- o -tricicloalquenilo de (C₇-C₁₁), heterocicloalquilo (de 3 a 8 miembros), -arilo de (C₆-C₁₀), -heteroarilo (de 5-10 miembros), o alquilo de C₁-C₄ sustituido con R^{1a}, en el que R^{1a}
35 es un resto -arilo de (C₆-C₁₀) o -heteroarilo (de 5-10 miembros).

 En otra realización, la presente invención proporciona

80

compuestos de fórmula I en la que R^1 es un resto alquilo de C_2-C_{10} , cicloalquilo de C_3-C_{10} , o -bicicloalquilo de (C_7-C_{11}) , en la que dicho resto alquilo contiene opcionalmente de uno a cinco dobles enlaces, y en la que cada átomo de hidrógeno de dicho resto alquilo puede estar opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor.

Cuando R^1 es un grupo alquilo de C_2-C_{10} , en una realización R^1 es un grupo de cadena lineal. En otra realización, cuando R^1 es un grupo alquilo de C_2-C_{10} , R^1 es un grupo alquilo de C_3-C_{10} ramificado.

En otra realización, cuando R^1 es un grupo alquilo de C_3-C_{10} que comprende un átomo de carbono terciario, por ejemplo i-propilo o 2-metilpropilo. En otra realización, cuando R^1 es un grupo alquilo de C_4-C_{10} que comprende un átomo de carbono cuaternario, por ejemplo t-butilo.

En otra realización, R^1 se selecciona de los grupos fenilo, tienilo y piridilo, opcionalmente e independientemente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{1b} . Cuando R^1 es un grupo fenilo, tienilo o piridilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{1b} , entonces cada grupo R^{1b} se selecciona preferible e independientemente de los restos -alquilo de C_1-C_4 (en diferentes realizaciones, que independiente y opcionalmente contiene uno o dos dobles o triples enlaces), CF_3 , -alcoxi de C_1-C_4 (en diferentes realizaciones, que independiente y opcionalmente contiene uno o dos dobles o triples enlaces), -F, -Cl, -Br, fenilo, y fenoxi.

En otra realización, R^1 es un grupo fenilo o piridilo, y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{1b} independientemente seleccionados de los restos -F, -Cl y $-CF_3$.

En otra realización, R^1 es un grupo cicloalquilo de C_3-C_7 , por ejemplo [2.2.1]-heptanilo.

En cada una de las realizaciones anteriormente mencionadas, A es preferiblemente un resto $-C(=O)Z-$ o $-C(=O)C(=O)-$, siendo Z preferiblemente un resto $-CH_2-$ o $-CH(OH)-$. Además, R^3 es preferiblemente un grupo alquilo de

48
81

C₁-C₄, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, o R³ es un resto alilo o -CH₂CH₂SCH₃, y R⁶ es preferiblemente un resto hidrógeno, metilo, etilo, -F, -Cl, -Br, y -CF₃.

5 En otra realización, A es un resto -C(=O)Z- o -C(=O)C(=O)-; Z es un resto -CH₂- o -CH(OH)-; R³ es un grupo alquilo de C₁-C₄ en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, o R³ es un resto alilo o -CH₂CH₂SCH₃; R⁶ se selecciona de los restos hidrógeno, metilo, etilo, -F, -Cl, -Br, y
10 -CF₃; y R¹ es un resto -alquilo de C₂-C₁₂, cicloalquilo de C₃-C₈, cicloalquenilo de (C₅-C₈), -bi- o -tricicloalquilo de (C₅-C₁₁), -bi- o -tricicloalquenilo de (C₇-C₁₁), - (heterocicloalquilo (de 3-8 miembros)), -arilo de (C₆-C₁₀),
15 -heteroarilo (de 5-10 miembros), o alquilo de C₁-C₄ sustituido con R^{1a} en el que R^{1a} es un resto -arilo de (C₆-C₁₀) o -heteroarilo (de 5-10 miembros).

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I en la que A es un resto -C(=O)Z- o
20 -C(=O)C(=O)-; Z es un resto -CH₂- o -CH(OH)-; R³ es un grupo alquilo de C₁-C₄ en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, o R³ es un resto alilo o -CH₂CH₂SCH₃; R⁶ se selecciona de los restos hidrógeno, metilo, etilo, -F, -Cl, -Br, y
25 -CF₃; y R¹ es un resto alquilo de C₂-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₁₀, o -bicicloalquilo de (C₇-C₁₁), en los que dicho resto alquilo contiene opcionalmente de uno a cinco dobles enlaces, y en los que cada átomo de hidrógeno de dicho resto alquilo está opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor.
30 or.

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que A es un resto -C(=O)Z- o -C(=O)C(=O)-; Z es un resto -CH₂- o -CH(OH)-; R³ es un grupo alquilo de C₁-C₄ en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, o R³ es un resto alilo o -CH₂CH₂SCH₃; R⁶ se selecciona de los restos hidrógeno, metilo, etilo, -F, -Cl, -Br, y
35

-CF₃; y R¹ es un resto alquilo de C₂-C₁₀ de cadena lineal o alquilo de C₃-C₁₀ ramificado.

En otra realización, A es un resto -C(=O)Z- o -C(=O)C(=O)-; Z es un resto -CH₂- o -CH(OH)-; R³ es un grupo alquilo de C₁-C₄ en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, o R³ es un resto alilo o -CH₂CH₂SCH₃; R⁶ se selecciona de los restos hidrógeno, metilo, etilo, -F, -Cl, -Br, y -CF₃; y R¹ es un resto alquilo de C₃-C₁₀ que comprende un átomo de carbono terciario, por ejemplo i-propilo o 2-metilpropilo, o R¹ es un resto alquilo de C₄-C₁₀ que comprende un átomo de carbono cuaternario, por ejemplo t-butilo.

En otra realización, A es un resto -C(=O)Z- o -C(=O)C(=O)-; Z es un resto -CH₂- o -CH(OH)-; R³ es un grupo alquilo de C₁-C₄ en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, o R³ es un resto alilo o -CH₂CH₂SCH₃; R⁶ se selecciona de los restos hidrógeno, metilo, etilo, -F, -Cl, -Br, y -CF₃; y R¹ se selecciona de los grupos fenilo, tienilo, y piridilo, opcional e independientemente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{1b}, preferible e independientemente seleccionado de los restos -alquilo de C₁-C₄, CF₃, -alquilo de C₁-C₄, -F, -Cl, -Br, fenilo, y fenoxi.

En otra realización, A es un resto -C(=O)Z- o -C(=O)C(=O)-; Z es un resto -CH₂- o -CH(OH)-; R³ es un grupo alquilo de C₁-C₄ en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, o R³ es un resto alilo o -CH₂CH₂SCH₃; R⁶ se selecciona de los restos hidrógeno, metilo, etilo, -F, -Cl, -Br, y -CF₃; y R¹ es un grupo fenilo o piridilo, y está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{1b}, independientemente seleccionados de los restos -F, -Cl, y -CF₃.

En otra realización, A es un resto -C(=O)Z- o -C(=O)C(=O)-; Z es un resto -CH₂- o -CH(OH)-; R³ es un grupo alquilo de C₁-C₄ en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de

83

flúor, o R^3 es un resto alilo o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$; R^6 se selecciona de los restos hidrógeno, metilo, etilo, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, y $-\text{CF}_3$; y R^1 es un resto -cicloalquilo de C_3 - C_7 , por ejemplo [2.2.1]-heptanilo.

- 5 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^7 se selecciona de los restos -H, -alquilo de C_1 - C_{12} que opcionalmente contiene de uno a cinco dobles enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo
- 10 de flúor, -alcoxi de C_1 - C_{20} que opcionalmente contiene de uno a cinco dobles enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, -cicloalquilo de (C_3 - C_{12}) opcionalmente sustituido con de uno a seis áto-
- 15 mos de flúor, -(heterocicloalquilo (de 3-12 miembros)) opcionalmente sustituido con de uno a seis átomos de flúor, -arilo de (C_6 - C_{14}), -(heteroarilo (de 5-15 miembros)), $-\text{CHO}$, $-\text{C}(=\text{O})$ (alquilo de C_1 - C_{15}), $-\text{C}(=\text{O})$ (heterocicloalquilo (de 5-12 miembros)), $-\text{C}(=\text{O})$ (arilo de C_6 - C_{14}), $-\text{C}(=\text{O})$ (heteroarilo
- 20 (de 5-15 miembros)), $-\text{C}(=\text{O})$ (cicloalquilo de C_5 - C_{12}), $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (alquilo de C_1 - C_8), $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (alquilo de C_1 - C_{10}) (alquilo de C_1 - C_{10}), $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (alquilo de C_1 - C_{10}) (arilo de C_6 - C_{10}), $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (arilo de C_6 - C_{10}), $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (alquilo de C_1 - C_{10}) (heteroarilo (de 5-10 miembros)), $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (heteroarilo
- 25 (de 5-10 miembros)), $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (alquilo de C_1 - C_{10}) (heterocicloalquilo (de 5-10 miembros)), $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (heterocicloalquilo (de 5-10 miembros)), $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (alquilo de C_1 - C_{10}) (cicloalquilo de C_5 - C_{10}), $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (cicloalquilo de C_5 - C_{10}), $-\text{S}(\text{O})_n$ (alquilo de C_1 - C_{15}),
- 30 $\text{S}(\text{O})_n$ (cicloalquilo de C_5 - C_{12}), $-\text{S}(\text{O})_n$ (arilo de C_6 - C_{15}), $-\text{S}(\text{O})_n$ (heteroarilo (de 5-10 miembros)), en los que dichos grupos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados
- 35 de los restos $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, -alcoxi de C_1 - C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-(\text{CH}_2)_{1-10}\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, -

24

$S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_nNR^9R^{10}$, -cicloalquilo de (C_3-C_{12}) , -(heterocicloalquilo (de 4-12 miembros)), -arilo de (C_6-C_{15}) , -(heteroarilo (de 5-15 miembros)), -(heterocicloalcoxi (de 4-12 miembros)), -ariloxi de (C_6-C_{12}) y -(heteroariloxi (de 6-12 miembros)).

En otra realización, R^7 se selecciona de los restos -alquilo de C_1-C_{12} , que opcionalmente contiene de uno a cinco dobles enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -cicloalquilo de (C_3-C_{12}) opcionalmente sustituido con de uno a seis átomos de flúor, y -(heterocicloalquilo (de 3-12 miembros)) opcionalmente sustituido con de uno a seis átomos de flúor, en los que dichos grupos alquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos -OH, -alcoxi de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, $-NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_{1-6}NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_nNR^9R^{10}$, -arilo de (C_6-C_{14}) , -(heteroarilo (de 5-15 miembros)), -(heterocicloalcoxi (de 4-12 miembros)), -ariloxi de (C_6-C_{12}) y -(heteroariloxi (de 6-12 miembros)).

En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I en la que R^7 se selecciona de los restos -alquilo de C_1-C_{12} que opcionalmente contiene de uno a cinco dobles enlaces, -cicloalquilo de (C_3-C_{12}) y -(heterocicloalquilo (de 3-12 miembros)), en los que dichos grupos alquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos -OH, -alcoxi de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, $-NR^9R^{10}$, y $-(CH_2)_{1-6}NR^9R^{10}$.

En otra realización, R^7 se selecciona de los restos -alquilo de C_1-C_{12} que opcionalmente contiene de uno a cinco dobles enlaces -cicloalquilo de (C_3-C_{12}) y -heterocicloalquilo (de 3-12 miembros), en los que dichos

88
89

grupos alquilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos -OH, -alcoxi de C₁-C₆ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces.

En otra realización, R⁷ se selecciona de los restos -alquilo de C₁-C₁₂ que opcionalmente contiene de uno a cinco dobles enlaces y -cicloalquilo de C₃-C₁₅, en el que dichos grupos alquilo y cicloalquilo están cada uno opcional e independientemente sustituidos con de uno a tres sustituyentes -NR⁹R¹⁰.

En otra realización, R⁷ es un resto - (heterocicloalquilo (de 3-12 miembros)) en el que dicho resto heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos -OH, -alquilo de C₁-C₆ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -alcoxi de C₁-C₆ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -arilo de (C₆-C₁₀), y -heteroarilo (de 5-15 miembros).

A menos que se indique lo contrario, los términos "halógeno", "halo", y semejantes, cuando se usan en la presente memoria, incluyen los átomos de F, Cl, Br y I.

A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo", cuando se usa en la presente memoria, incluye radicales hidrocarburos monovalentes saturados que tienen restos lineales o ramificados. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, y t-butilo.

A menos que se indique lo contrario, el término "alquenilo", cuando se usa en la presente memoria, incluye restos alquilo que al menos tienen un doble enlace carbono-carbono, en los que el resto alquilo es como se definió anteriormente. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo y propenilo.

A menos que se indique lo contrario, el término "alquinilo", cuando se usa en la presente memoria, incluye

60
96

restos alquilo que al menos tienen un triple enlace carbono-carbono, en los que el resto alquilo es como se definió anteriormente. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo y 2-propinilo.

- 5 A menos que se indique lo contrario, el término "cicloalquilo", cuando se usa en la presente memoria, incluye restos alquilo cíclicos saturados no aromáticos en los que el resto alquilo es como se definió anteriormente. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los grupos "bicicloalquilo" y "tricicloalquilo" son grupos carbocíclicos saturados no aromáticos que constan, respectivamente, de dos o tres anillos, en los que dichos anillos comparten al menos un átomo de carbono. Para
- 10 los fines de la presente invención, y a menos que se indique lo contrario, los grupos bicicloalquilo incluyen grupos espiro y grupos de anillos fundidos. Ejemplos de grupos bicicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, biciclo-[3.1.0]-hexilo, biciclo-[2.2.1]-hept-1-ilo, norbornilo, espiro[4.5]decilo, espiro[4.4]nonilo, espiro[4.3]octilo, y espiro[4.2]heptilo. Un ejemplo de un grupo tricicloalquilo es adamantilo. Otros grupos cicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo son conocidos en la técnica, y tales grupos están abarcados por las definiciones de "cicloalquilo",
- 15 "bicicloalquilo" y "tricicloalquilo" de la presente memoria. "Cicloalquenilo", "bicicloalquenilo" y "tricicloalquenilo" se refieren a restos cicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo carbocíclicos no aromáticos que se definieron anteriormente, excepto que comprenden uno o más dobles enlaces carbono-carbono que conectan miembros de carbono del anillo (un doble enlace "endocíclico") y/o uno o más dobles enlaces carbono-carbono que conectan un miembro de carbono de un anillo y un átomo de carbono adyacente que no pertenece al anillo (un doble enlace "exocíclico"). Ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopentenilo, ciclobutenilo y ciclohexenilo, y un ejemplo no limitante de un grupo bicicloalquenilo es el
- 20
- 25
- 30
- 35

6X
8X

grupo norbornenilo. Los grupos cicloalquilo, cicloalqueni-
lo, bicicloalquilo y bicicloalqueniilo también incluyen gru-
pos que están sustituidos con uno o más restos oxo. Ejem-
plos de tales grupos con restos oxo son oxociclopentilo,
5 oxociclobutilo, oxociclopentilo y norcanforilo. Otros gru-
pos cicloalqueniilo, bicicloalqueniilo y tricicloalqueniilo
son conocidos en la técnica, y tales grupos están incluidos
dentro de las definiciones de "cicloalqueniilo", "bicicloal-
queniilo" y "tricicloalqueniilo" de la presente memoria.

10 A menos que se indique lo contrario, el término "ari-
lo", cuando se usa en la presente memoria, incluye un radi-
cal orgánico derivado de un hidrocarburo aromático por eli-
minación de un átomo de hidrógeno, tales como fenilo, nafi-
tilo, indenilo, indanilo y fluorenilo. El grupo "arilo"
15 abarca grupos de anillos fundidos en los que al menos un
anillo es aromático.

Los términos "heterocíclico", "heterocicloalquilo", y
términos semejantes, cuando se usan en la presente memoria,
se refieren a grupos cíclicos no aromáticos que contienen
20 uno o más heteroátomos, preferiblemente de uno a cuatro
heteroátomos, cada uno seleccionado de los átomos de O, S y
N. Los grupos "heterobicicloalquilo" son grupos cíclicos no
aromáticos de dos anillos, en los que dichos anillos com-
parten uno o dos átomos, y en los que al menos uno de los
25 anillos contiene un heteroátomo (O, S, o N). Para los fines
de la presente invención, y a menos que se indique lo con-
trario, los grupos heterobicicloalquilo incluyen grupos es-
piro y grupos de anillos fundidos. A menos que se indique
lo contrario, los grupos "heterotricicloalquilo" son grupos
30 cíclicos no aromáticos de tres anillos, en los que dichos
anillos están fundidos uno con otro para formar un grupo
espiro (en otras palabras, al menos dos de dichos anillos
comparten uno o dos átomos y el tercer anillo comparte uno
o dos átomos con al menos uno de dichos dos anillos). Los
35 grupos heterocíclicos (es decir, heterocicloalquilo, hete-
robicicloalquilo, y heterotricicloalquilo) de los compues-
tos de la invención objeto pueden incluir O, S(O)_{cero-2}, y/o

4688

N-R⁹ como heteroátomos, en el que R⁹ es como se definió anteriormente, y en el que el subíndice "cero-2" de S(O)_{cero-2} representa un grupo de enteros que consta de cero, 1, y 2. Así, S(O)_{cero-2} representa el grupo que consta de S, S(=O), y S(O)₂. En una realización, cada anillo del grupo heterobis-
cicloalquilo o heterotricicloalquilo contiene hasta cuatro heteroátomos (es decir, de cero a cuatro heteroátomos, siempre que al menos un anillo contenga al menos un heteroátomo). Los grupos heterocíclicos, que incluyen los grupos heterobis-
cicloalquilo y heterotricicloalquilo, de esta invención también pueden incluir sistemas de anillos sustituidos con uno o más restos oxo. Los grupos heterocíclicos, que incluyen los grupos heterobis-
cicloalquilo y heterotricicloalquilo, pueden comprender dobles o triples enlaces, por ejemplo heterocicloalquenilo, heterobis-
cicloalquenilo y heterotricicloalquenilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son los grupos aziridinilo, azetidino, p-
irrolidinilo, piperidinilo, azepinilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, oxiranilo, oxetanilo, te-
trahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, p-
irrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, dihidropiranilo, dihi-
drotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabisciclo[3.1.0]hexanilo, 3-
azabisciclo[4.1.0]heptanilo, quinolizininilo, quinuclidinilo, 1,4-dioxaespiro[4.5]decilo, 1,4-dioxaespiro[4.4]nonilo, 1,4-dioxaespiro[4.3]octilo, y 1,4-dioxaespiro[4.2]heptilo.

Como se usa en la presente memoria, "heteroarilo" se refiere a grupos aromáticos que contienen uno o más heteroátomos (O, S, o N), preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos. Un grupo multicíclico que contiene uno o más heteroátomos en el que al menos un anillo del grupo es aromático es un grupo "heteroarilo". Los grupos heteroarilo de esta invención también pueden incluir sistemas de anillos sustituidos con uno o más restos oxo. Ejemplos de grupos heteroarilo son los grupos piridinilo, piridazinilo, imida-

89

zolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, indolilo, bencimidazolilo, 5 benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizininilo, ftalazinilo, triazinilo, 1,2,4-triazainilo, 1,3,5-triazininilo, isoindolilo, 1-oxoisoindolilo, purinilo, oxadiazolilo, tiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, 10 quinoxalinilo, naftiridinilo, dihidroquinolilo, tetrahidroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, benzofurilo, furopiridinilo, pirolopirimidinilo, y azaindolilo.

Los grupos precedentes, que se derivan de los compuestos listados anteriormente, pueden estar unidos a un átomo de C o a un átomo de N, cuando tal cosa sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a un átomo de N) o pirrol-3-ilo (unido a un átomo de C). Los términos o expresiones que se refieren a los grupos 20 también abarcan todas las posibles formas tautómeras.

Los compuestos de fórmula I pueden tener centros ópticos y por lo tanto pueden encontrarse en diferentes configuraciones enantiómeras, diastereómeras y meso. La invención incluye todos los enantiómeros, diastereómeros, y 25 otros estereoisómeros de tales compuestos de fórmula I, así como sus mezclas racémicas y otras mezclas. La invención también incluye todas las formas tautómeras de fórmula I. Cuando los compuestos de fórmula I de la presente invención contienen un centro óptico, el enantiómero "S" es el preferido. 30

La invención objeto también incluye compuestos de fórmula I isotópicamente marcados que son idénticos a los enumerados en la fórmula I, salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una 35 masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o del número de masa más abundante en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los com-

GD 90

puestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I y ^{125}I . Los compuestos de fórmula I de la presente invención y las sales farmacéu-
5 camente aceptables, complejos y derivados de dichos compuestos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Los compuestos de fórmula I isotópicamente marcados, por ejemplo aquellos en los que están
10 incorporados isótopos radioactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritiados, es decir, ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y por su detectabilidad. Además,
15 la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede dar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida in vivo acrecentada o requisitos de dosificación reducidos y, por tanto, puede ser preferidos en algunas
20 circunstancias. Los compuestos de fórmula I isotópicamente marcados de esta invención se pueden generalmente preparar sustituyendo en la preparación de dichos compuestos un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible.

25 Las sales de los compuestos de fórmula I se pueden obtener formando sales con cualquier grupo ácido o básico presente en un compuesto de fórmula I. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I son las sales del ácido clorhídrico, ácido p-
30 toluenosulfónico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido salicílico, ácido oxálico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido di-p-toluoiltartárico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido yodhídrico, ácido mandélico, sodio,
35 potasio, magnesio, calcio y litio.

El objeto de la invención también incluye todos los profármacos de los compuestos de fórmula I. Un profármaco

es un compuesto que no posee la actividad farmacológica deseada *per se*, pero se puede administrar a un mamífero, por ejemplo parenteral u oralmente, siendo seguidamente metabolizado en el cuerpo del mamífero para formar un compuesto que tiene la actividad farmacológica deseada. Por ejemplo, un profármaco de un compuesto de fórmula I se metaboliza, después de la administración a un mamífero, a un compuesto de fórmula I. Ejemplos de profármacos de fórmula I incluyen un compuesto de fórmula I en el que un resto hidroxilo está reemplazado con un resto seleccionado de los restos -CH(OC(=O)R^{2a})R^{1a} y -CH(OC(=O)OR^{2a})R^{1a}, en los que R^{2a} se selecciona de los restos -alquilo de C₁-C₄, -C(OH)(alquilo de C₁-C₄), -CH(OH)arilo de (C₅-C₆), -CH(OH)(heteroarilo (de 5-6 miembros)), -CH(OH)(cicloalquilo de C₅-C₆), -CH(OH)(cicloalqueno de C₅-C₆), y -CH(OH)(heterocicloalquilo (de 5-6 miembros)). Además, los expertos en la técnica apreciarán que ciertos derivados protegidos de los compuestos de fórmula I, que se pueden fabricar antes de una etapa final de desprotección, pueden, en ciertos casos, administrarse a un mamífero y seguidamente metabolizarse en el cuerpo del mamífero para formar compuestos de la invención que sean farmacológicamente activos. Por lo tanto, tales derivados también son "profármacos" de los compuestos de fórmula I y son parte de la presente invención.

Las realizaciones preferidas de esta invención incluyen los siguientes compuestos de fórmula I, y todas sus sales, complejos, y derivados farmacéuticamente aceptables que se conviertan en un compuesto farmacéuticamente activo tras su administración:

2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-(4-feniltiazol-2-il)-propionamida;

éster etílico del ácido 2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-propionilamino}-4-fenil-tiazol-5-carboxílico;

éster etílico del ácido (2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-tiazol-4-il)-acético;

[5-(4-nitrobencenosulfonilo)-tiazol-2-il]-amida del

97
92

- ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
 [5-(4-hidroxiaminobencenosulfonilo)-tiazol-2-il]-amida
 del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
 pentanoico;
- 5 [5-(4-aminobencenosulfonilo)-tiazol-2-il]-amida del
 ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
 N-[5-(5-bromo-tiofen-2-il)-tiazol-2-il]-2-[2-(3,5-
 difluoro-fenil)-acetilamino]-butiramida;
- [5-(4-bencilamino-bencenosulfonilo)-tiazol-2-il]-amida
 10 del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
 pentanoico;
- benzotiazol-2-ilamida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-
 fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- (5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
 15 difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- (4,5-dimetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
 difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- (5-nitro-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
 difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 20 tiazol-2-ilamida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-
 acetilamino]-pentanoico;
- (5,6-dihidro-4H-ciclopentatiazol-2-il)-amida del ácido
 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- (5-cloro-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
 25 difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- (4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
 difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- ácido (2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
 pentanoilamino}-tiazol-4-il)-acético;
- 30 (5-amino-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
 difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(4-cloro-bencenosulfonil)-tiazol-2-il]-amida del
 ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[5-(5-metoxi-
 35 1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-butiramida;
- 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-(5,6,7,8-
 tetrahidro-4H-cicloheptatiazol-2-il)-butiramida;

93
93

N-(4-ciclopentil-tiazol-2-il)-2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-butiramida;

2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-butiramida;

5 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-(5-metilsulfanil-tiazol-2-il)-butiramida;

2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-(5-isopropil-tiazol-2-il)-butiramida;

{4-[(butil-etil-carbamoil)-metil]-tiazol-2-il}-amida
10 del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[4-(bencilcarbamoil-metil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

(5-bromo-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

15 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-(4-fenil-tiazol-2-il)-butiramida;

2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-(4,5-difenil-tiazol-2-il)-butiramida;

20 N-(5-acetil-tiazol-2-il)-2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-butiramida;

(4-etilcarbamoilmetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

N-(5-sec-butil-tiazol-2-il)-2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-butiramida;

25 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-(6-metil-benzotiazol-2-il)-butiramida;

2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-(6-metoxi-benzotiazol-2-il)-butiramida;

30 N-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-butiramida;

N-(4-cloro-benzotiazol-2-il)-2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-butiramida;

{4-[(ciclopropilmetilcarbamoil)-metil]-tiazol-2-il}-
35 amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[1-(5-metil-tiazol-2-ilcarbamoil)-butil]-amida del

alt 94

- ácido 3,7-dimetil-oct-6-enoico;
(5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-ciclohexil-
2-hidroxi-acetilamino)-pentanoico;
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-(4,5,6,7-
5 tetrahidro-benzotiazol-2-il)-butiramida;
éster etílico del ácido 2-(2-{2-[2-(3,5-difluoro-
fenil)-acetilamino]-butirilamino}-tiazol-4-il)-2-metil-
propiónico;
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[6-
10 (piperidin-1-sulfonil)-benzotiazol-2-il]-butiramida;
(5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico;
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[5-(4-fluoro-
fenil)-tiazol-2-il]-butiramida;
15 éster etílico del ácido (2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-
acetilamino]-butirilamino}-tiazol-4-il)-metoxiimino-
acético;
(5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(5-bromo-
piridin-3-il)-acetilamino]-pentanoico;
20 (5-butil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3-fenoxi-
fenil)-acetilamino]-pentanoico;
(5-isopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-
hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoico;
(5-isopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
25 difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
dimetilamida del ácido 4-metil-2-{2-[2-(3-fenoxi-
fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-tiazol-5-carboxílico;
(5-isopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(5-
bromo-piridin-3-il)-acetilamino]-pentanoico;
30 [1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-butil]-amida del
ácido 3,7-dimetil-oct-6-enoico;
(5-isopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-
hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoico;
2-hidroxi-N-[2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-
35 pentanoil]-N-(5-isopropil-tiazol-2-il)-3-metil-butiramida;
[1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-butil]-amida del
ácido 3,7-dimetil-oct-6-enoico;

éster etílico del ácido 2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-4-etoximetil-tiazol-5-carboxílico;

amida del ácido 2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-tiazol-5-carboxílico;

{5-[(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-il)-acetil]-tiazol-2-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[5-(metil-fenil-amino)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

(4-cloro-fenil)-amida del ácido 2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-4-metil-tiazol-5-carboxílico;

éster metílico del ácido 2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-tiazol-5-carboxílico; y

(5-acetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico.

Otras realizaciones preferidas de esta invención incluyen los siguientes compuestos de fórmula I, y todas sus sales, complejos, y derivados farmacéuticamente aceptables que se conviertan en un compuesto farmacéuticamente activo tras su administración:

éster etílico del ácido (2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-tiazol-4-il)-acético;

éster etílico del ácido (2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-butirilamino}-tiazol-4-il)-metoxiimino-acético;

éster metílico del ácido 2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-tiazol-5-carboxílico;

(5-acetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico;

(5-isopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilamino)-pentanoico;

(5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-

df qb

- difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico;
 (5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
 difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico;
 éster [1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-
 5 butilcarbamoil]-fenil-metílico del ácido hidroxi-fenil-
 acético;
 (5-isopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-
 hidroxi-2-fenil-acetilamino)-pentanoico;
 (5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3-
 10 metil-butirilamino)-pentanoico;
 (4,5-dimetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-
 hidroxi-2-fenil-acetilamino)-pentanoico;
 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[5-(1,5-
 dimetil-hex-4-enil)-tiazol-2-il]-butiramida;
 15 (5-isopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
 difluoro-fenil)-acetilamino]-hexanoico;
 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[5-(5-
 hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-propionamida;
 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[5-(5-metoxi-
 20 1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-propionamida;
 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-N-[5-
 (5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-propionamida;
 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-N-[5-
 (5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-propionamida;
 25 2-hidroxi-N-{1-[5-(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-
 tiazol-2-ilcarbamoil]-etil}-3-metil-butiramida;
 2-hidroxi-N-{1-[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-
 2-ilcarbamoil]-etil}-3-metil-butiramida;
 2-hidroxi-N-{1-[5-(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-
 30 tiazol-2-ilcarbamoil]-etil}-3,3-dimetil-butiramida;
 2-hidroxi-N-{1-[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-
 2-ilcarbamoil]-etil}-3,3-dimetil-butiramida;
 N-[5-(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-2-(2-
 hidroxi-2-fenil-acetilamino)-propionamida;
 35 2-(2-hidroxi-2-fenil-acetilamino)-N-[5-(5-metoxi-1,5-
 dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-propionamida;
 N-[5-(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-2-(2-

97 97

- oxo-2-tiofen-2-il-acetilamino)-propionamida;
N-[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-2-(2-oxo-2-tiofen-2-il-acetilamino)-propionamida;
2-[2-(5-bromo-piridin-3-il)-acetilamino]-N-[5-(5-
5 hidroxil-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-propionamida;
2-[2-(5-bromo-piridin-3-il)-acetilamino]-N-[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-propionamida;
[5-(1,3,3-trimetil-butyl)-tiazol-2-il]-amida del ácido
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
10 [5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-(2-hidroxil-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-(2-hidroxil-3-metil-butirilamino)-pentanoico;
tiazol-2-ilamida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-
15 3-hidroxil-3-metil-butirilamino]-pentanoico;
[5-(1-hidroxil-1-metil-etil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
éster etílico del ácido 2-[2-(2-hidroxil-3,3-dimetil-butirilamino)-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico;
20 bencil-tiazol-2-il-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-(2-oxo-2-tiofen-2-il-acetilamino)-pentanoico;
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[5-(5-metoxi-
25 1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-butiramida;
[5-(5-hidroxil-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-(2-oxo-2-tiofen-2-il-acetilamino)-pentanoico;
[5-(1,5-dimetil-hex-4-enil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-(2-oxo-2-tiofen-2-il-acetilamino)-pentanoico;
30 (5-isopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(3,3-dimetil-2-oxo-butirilamino)-pentanoico;
[5-(1-etil-1-hidroxil-propil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
[5-(5-hidroxil-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida
35 del ácido 2-(2-hidroxil-2-fenil-acetilamino)-pentanoico;
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-butiramida;

- [5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-2-fenil-acetilamino)-pentanoico;
- 2-hidroxi-N-[1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-etil]-3,3-dimetil-butiramida;
- 5 2-(2-hidroxi-2-fenil-acetilamino)-N-(5-isopropil-tiazol-2-il)-butiramida;
- 2-(2-hidroxi-2-fenil-acetilamino)-N-(5-isopropil-tiazol-2-il)-propionamida;
- 2-hidroxi-N-[1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-etil]-3-metil-butiramida;
- 10 2-hidroxi-N-[1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-propil]-3-metil-butiramida;
- éster 1-[1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-etilcarbamoil]-2,2-dimetil-propílico del ácido 2-hidroxi-3,3-dimetil-butírico;
- 15 éster 1-[1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-propilcarbamoil]-fenil-metílico del ácido 2-hidroxi-fenil-acético;
- éster 1-[1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-propilcarbamoil]-2-metil-propílico del ácido 2-hidroxi-3-metil-butírico;
- 20 éster 1-{1-[1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-propilcarbamoil]-2-metil-propoxycarbonilo}-2-metil-propílico del ácido 2-hidroxi-3-metil-butírico;
- 25 2-[2-(5-bromo-piridin-3-il)-2-hidroxi-acetilamino]-N-[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-butiramida;
- 2-[2-(5-bromo-piridin-3-il)-acetilamino]-N-(5-isopropil-tiazol-2-il)-butiramida;
- éster [1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-etilcarbamoil]-fenil-metílico del ácido 2-hidroxi-fenil-acético;
- 30 éster 1-[1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-etilcarbamoil]-2-metil-propílico del ácido 2-hidroxi-3-metil-butírico;
- 35 2-hidroxi-N-[1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-propil]-3,3-dimetil-butiramida;
- (5-isopropenil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-

9499

- hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
 [5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiazol-2-il]-amida del
 ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
 2-[2-(5-bromo-piridin-3-il)-acetilamino]-N-(5-
 5 isopropil-tiazol-2-il)-propionamida;
 [1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-butil]-amida del ácido 2-
 (3,5-difluoro-fenil)-3-hidroxi-3-metil-pentanoico;
 [5-(1,3,3-trimetil-butyl)-tiazol-2-il]-amida del ácido
 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
 10 [1-(5-metil-tiazol-2-ilcarbamoil)-butil]-amida del
 ácido 1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclopentanocarboxílico;
 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[5-(1,5-
 dimetil-hex-4-enil)-tiazol-2-il]-propionamida;
 [5-(1-butirilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-
 15 [2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
 [5-(1-butirilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-
 [2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
 [5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-
 (3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
 20 [5-(1,5-dimetil-hex-4-enil)-tiazol-2-il]-amida del
 ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
 (5-isopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-amino-
 3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
 [5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del
 25 ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
 [5-(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida
 del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-
 pentanoico;
 [5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del
 30 ácido 2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoico;
 (5-acetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-
 3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
 [5-(1-propil-butyl)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-
 (3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
 35 [5-(1-etil-3-metil-butyl)-tiazol-2-il]-amida del ácido
 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
 [5-(1-etil-1-hidroxi-propil)-tiazol-2-il]-amida del

100-
100

- ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
 [5-(1-etil-1-hidroxi-propil)-tiazol-2-il]-amida del
 ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
 [5-(1-hidroxi-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-
 5 (3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
 (5-acetil-4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-
 (3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
 [5-(1-butilamino-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del
 ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
 10 [4-metil-5-(1-propilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del
 ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
 [5-(3,3-dimetil-ciclohexil)-tiazol-2-il]-amida del
 ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
 (5-etil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
 15 difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
 [5-(1-bencil-4-hidroxi-piperidin-4-il)-tiazol-2-il]-
 amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
 pentanoico;
 (5-formil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
 20 difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
 (5-etilsulfanil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-
 (3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
 (8H-3-tia-1-aza-ciclopenta[a]inden-2-il)-amida del
 ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
 25 [4-fenil-5-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-amida
 del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
 pentanoico;
 éster etílico del ácido (2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-
 acetilamino]-pentanoilamino}-tiazol-5-ilmetilsulfanil)-
 30 acético;
 [5-(1-hidroxi-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del
 ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
 [5-(1-etil-propenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-
 [2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
 35 [5-(1-etil-1-hidroxi-propil)-tiazol-2-il]-amida del
 ácido 2-(2-hidroxi-2-fenil-acetilamino)-pentanoico;
 {5-[1-(2-metoxi-etilamino)-etil]-4-metil-tiazol-2-il}-

101

amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;

[4-metil-5-(1-pirrolidin-1-il-etil)-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
5 pentanoico;

[5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-
hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;

[5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-
(3-fenoxi-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

10 [5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-
hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoico;

[5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-
(5-bromo-piridin-3-il)-acetilamino]-pentanoico;

[5-(1,3-dimetil-but-1-enil)-tiazol-2-il]-amida del
15 ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[5-(1-isobutil-vinil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-
[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

{5-[(1-bencil-piperidin-4-ilamino)-metil]-tiazol-2-
il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
20 pentanoico;

[5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-
(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico;

[4-metil-5-(1-metilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

25 [5-(1-etilamino-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[5-(1-isopropilamino-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;

30 {5-[1-(2-hidroxi-etilamino)-etil]-4-metil-tiazol-2-
il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;

[4-metil-5-(1-morfolin-4-il-etil)-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
35 pentanoico;

{4-metil-5-[1-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-tiazol-2-
il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-

102
192

- pentanoico;
- 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-propionamida;
- N-{1-[5-(1-etil-propil)-tiazol-2-ilcarbamoyl]-etil}-2-
- 5 hidroxil-3,3-dimetil-butiramida;
- [5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxil-2-fenil-acetilamino)-pentanoico;
- (5-{[etil-(2-hidroxil-etil)-amino]-metil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
- 10 pentanoico;
- {5-[1-(3,3-dimetil-butilamino)-etil]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(1-isobutilamino-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida
- 15 del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- {4-metil-5-[1-(3-metil-butilamino)-etil]-tiazol-2-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- (5-hidroximetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- (5-morfolin-4-ilmetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- {5-[(butil-etil-amino)-metil]-tiazol-2-il}-amida del
- 25 ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- (5-trimetilsilanil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- (5-acetil-4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxil-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
- 30 (5-acetil-4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxil-3-metil-butirilamino)-pentanoico;
- (5-acetil-4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxil-2-fenil-acetilamino)-pentanoico;
- {5-[1-(5-acetil-4-metil-tiazol-2-ilimino)-etil]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido 2-(2-hidroxil-3,3-
- 35 dimetil-butirilamino)-pentanoico;
- (5-trifluoroacetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-

103
103

- hidroxi-2-fenil-acetilamino)-pentanoico;
 {5-[(1-etil-propilamino)-metil]-tiazol-2-il}-amida del
 ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
 N-[5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-2-(2-hidroxi-2-
 5 fenil-acetilamino)-propionamida;
 N-[5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-2-(2-hidroxi-2-
 fenil-acetilamino)-butiramida;
 (5-etilaminometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-
 (3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
 10 (5-dimetilaminometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-
 [2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
 [5-(isopropilamino-metil)-tiazol-2-il]-amida del ácido
 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
 [5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-tiazol-2-il]-amida
 15 del ácido 2-(2-hidroxi-2-fenil-acetilamino)-pentanoico;
 (5-aminometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
 difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
 (5-formil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-
 3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
 20 [5-(1-propil-butyl)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-
 hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
 2-hidroxi-3,3-dimetil-N-{1-[5-(1-propil-butyl)-tiazol-
 2-ilcarbamoyl]-propil}-butiramida;
 2-hidroxi-3,3-dimetil-N-{1-[5-(1-propil-butyl)-tiazol-
 25 2-ilcarbamoyl]-etil}-butiramida;
 (4-metil-5-vinil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-
 hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
 {5-[(3-metil-butirilamino)-metil]-tiazol-2-il}-amida del
 ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
 30 {5-[(3,3-dimetil-butirilamino)-metil]-tiazol-2-il}-amida
 del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-
 pentanoico;
 [5-(isobutilamino-metil)-tiazol-2-il]-amida del ácido
 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
 35 (5-{[metil-(3-metil-butyl)-amino]-metil}-tiazol-2-il)-
 amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-
 pentanoico;

104
199

- [5-(1,3,3-trimetil-butil)-tiazol-2-il]-amida del ácido
2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilamino)-pentanoico;
- [5-(1,3,3-trimetil-butil)-tiazol-2-il]-amida del ácido
2-(2-hidroxi-3-metil-butilamino)-pentanoico;
- 5 [4-metil-5-(1-fenetilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;
- [5-(1-bencilamino-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 10 (5-acetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-(2-hidroxi-3-metil-butilamino)-pentanoico;
- [5-(1,5-dimetil-hex-4-enil)-tiazol-2-il]-amida del
15 ácido 2-(2-hidroxi-3-metil-butilamino)-pentanoico;
- [5-(1,5-dimetil-hex-4-enil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-(2-hidroxi-2-fenil-acetilamino)-pentanoico;
- [5-(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
20 pentanoico;
- [5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(1,5-dimetil-hex-4-enil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 25 [5-(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-
pentanoico;
- {4-metil-5-[1-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etil]-
tiazol-2-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-
30 acetilamino]-pentanoico;
- [5-(1-dimetilamino-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;
- {5-[1-(2-hidroxi-etilamino)-etil]-4-metil-tiazol-2-
35 il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;
- [5-(1-isobutilamino-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida

107
(185)

- del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;
- éster metílico del ácido 2-[(2-{2-[2-(3,5-difluoro-
fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-tiazol-5-ilmetil)-
amino]-pentanoico;
- [5-(1-isopropilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del áci-
do 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(1-bencilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- {5-[1-(3,3-dimetil-butilamino)-etil]-tiazol-2-il}-
amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;
- {5-[1-(3-metil-butilamino)-etil]-tiazol-2-il}-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;
- (5-etil-4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-
(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [4-metil-5-(1-metilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- ácido 2-[(2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoilamino}-tiazol-5-ilmetil)-amino]-pentanoico;
- {5-[1-(2-hidroxi-etilamino)-etil]-tiazol-2-il}-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;
- [5-(1-fenetilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(1-morfolin-4-il-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- (5-trifluoroacetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-
(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(1-hidroxi-3,3-dimetoxi-1-metil-propil)-tiazol-2-
il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;
- [5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;
- {5-[1-(1-bencil-pirrolidin-3-ilamino)-etil]-tiazol-2-

106
106

il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;

{5-[1-(2-metoxi-etilamino)-etil]-tiazol-2-il}-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
5 pentanoico;

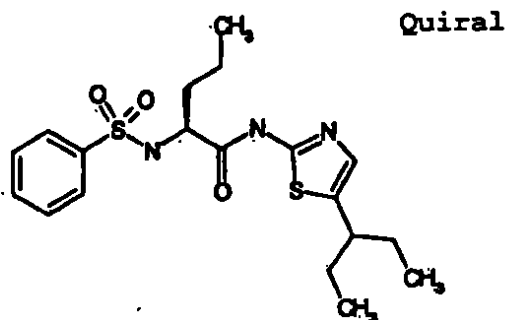
[5-(1-isobutilamino-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;

[5-(1-propilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido
10 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico; y

{5-[1-(3,3-dimetil-butilamino)-2,2,2-trifluoro-etil]-
tiazol-2-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-
acetilamino]-pentanoico.

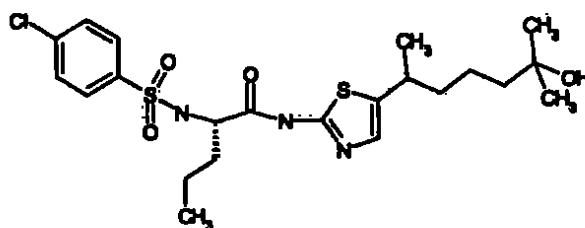
Otros compuestos de fórmula I englobados por la pre-
15 sente invención son:

[5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-
bencenosulfonilamino-pentanoico



y

20 [5-(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-pentanoico



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 De los anteriores compuestos, los compuestos más pre-
feridos de fórmula I son:

107
197

- [5-(1-propil-butil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(1-etil-1-hidroxi-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 5 [5-(1-etil-1-hidroxi-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
- [5-(1-butilamino-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [4-metil-5-(1-propilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del
- 10 ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(3,3-dimetil-ciclohexil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-etil-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 15 [5-(1-bencil-4-hidroxi-piperidin-4-il)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(1-hidroxi-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 20 [5-(1-etil-1-hidroxi-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-2-fenil-acetilamino)-pentanoico;
- [5-[1-(2-metoxi-etilamino)-etil]-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 25 [4-metil-5-(1-pirrolidin-1-il-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
- 30 [5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3-fenoxi-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoico;
- [5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico;
- 35 [5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(5-bromo-piridin-3-il)-acetilamino]-pentanoico;

108
128

[4-metil-5-(1-metilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[5-(1-etilamino-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

5 [4-metil-5-(1-morfolin-4-il-etil)-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;

2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[5-(1-etil-
propil)-tiazol-2-il]-propionamida;

10 N-{1-[5-(1-etil-propil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-etil}-2-
hidroxi-3,3-dimetil-butiramida;

[5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-
hidroxi-2-fenil-acetilamino)-pentanoico;

15 [5-(1-isobutilamino-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;

{4-metil-5-[1-(3-metil-butilamino)-etil]-tiazol-2-il}-
amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;

20 (5-morfolin-4-ilmetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-
[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-
pentanoico;

25 N-[5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-2-(2-hidroxi-2-
fenil-acetilamino)-propionamida;

[5-(1-propil-butil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-
hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;

2-hidroxi-3,3-dimetil-N-{1-[5-(1-propil-butil)-tiazol-
30 2-ilcarbamoil]-propil}-butiramida;

2-hidroxi-3,3-dimetil-N-{1-[5-(1-propil-butil)-tiazol-
2-ilcarbamoil]-etil}-butiramida;

{5-[(3,3-dimetil-butilamino)-metil]-tiazol-2-il}-amida
del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-
35 pentanoico;

[5-(isobutilamino-metil)-tiazol-2-il]-amida del ácido
2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;

109
(09)

(5-{[metil-(3-metil-butil)-amino]-metil}-tiazol-2-il)-
amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-
pentanoico;

[5-(1,3,3-trimetil-butil)-tiazol-2-il]-amida del ácido
5 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;

[5-(1,3,3-trimetil-butil)-tiazol-2-il]-amida del ácido
2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoico;

[4-metil-5-(1-fenetilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
10 pentanoico;

[5-(1-bencilamino-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[5-(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoico;

15 [5-(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;

{4-metil-5-[1-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etil]-
tiazol-2-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-
20 acetilamino]-pentanoico;

éster metílico del ácido 2-[(2-{2-[2-(3,5-difluoro-
fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-tiazol-5-ilmetil)-
amino]-pentanoico;

(5-isopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-
25 hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;

(5-isopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-
hidroxi-2-fenil-acetilamino)-pentanoico;

(5-isopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
difluoro-fenil)-acetilamino]-hexanoico;

30 2-[2-(5-bromo-piridin-3-il)-acetilamino]-N-[5-(5-
hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-propionamida;

[5-(1,3,3-trimetil-butil)-tiazol-2-il]-amida del ácido
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del
35 ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;

[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoico;

110
[10]

[5-(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-(2-oxo-2-tiofen-2-il-acetilamino)-pentanoico;
(5-isopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(3,3-
dimetil-2-oxo-butirilamino)-pentanoico;

5 [5-(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-(2-hidroxi-2-fenil-acetilamino)-pentanoico;
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[5-(5-metoxi-
1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-butiramida;

[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del
10 ácido 2-(2-hidroxi-2-fenil-acetilamino)-pentanoico;
2-(2-hidroxi-2-fenil-acetilamino)-N-(5-isopropil-
tiazol-2-il)-butiramida;

2-(2-hidroxi-2-fenil-acetilamino)-N-(5-isopropil-
tiazol-2-il)-propionamida;
15 2-[2-(5-bromo-piridin-3-il)-acetilamino]-N-(5-
isopropil-tiazol-2-il)-butiramida;

[5-(1-butiramino-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-
[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-
20 (3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

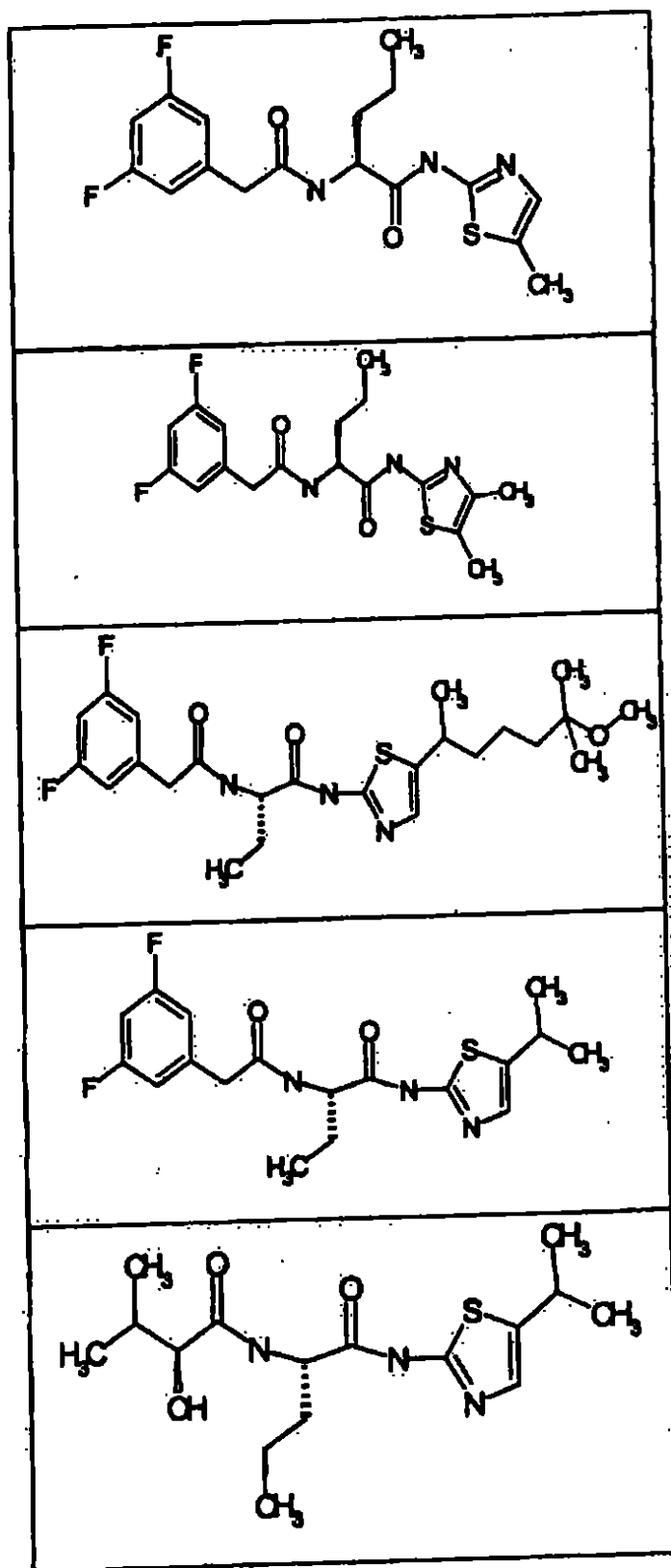
[5-(1,5-dimetil-hex-4-enil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilirilamino)-pentanoico;

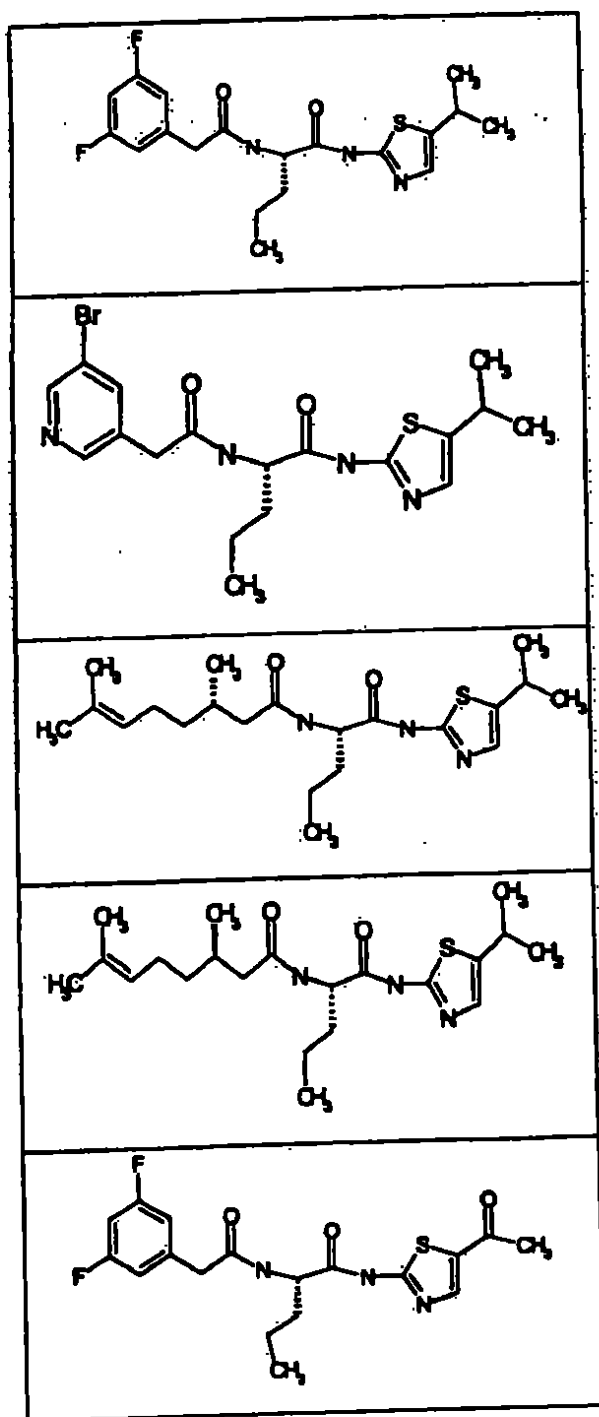
[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilirilamino)-pentanoico;

25 [5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilirilamino)-pentanoico;
[5-(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilirilamino)-
pentanoico; y

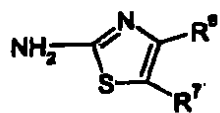
30 [5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-(2-hidroxi-3-metil-butilirilamino)-pentanoico;
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros compuestos preferidos de fórmula I son compues-
tos que tienen las siguientes estructuras, y todas sus sa-
35 les, complejos, y derivados farmacéuticamente aceptables
que se conviertan en un compuesto farmacéuticamente activo
tras su administración:

7/11
11

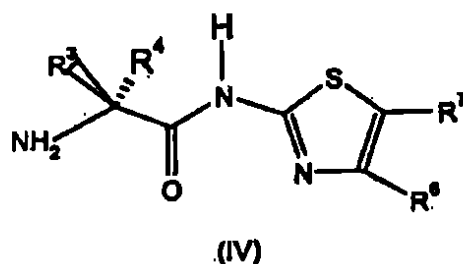


La presente invención también proporciona compuestos de fórmula



(II)

Y



en las que:

R^3 se selecciona de los restos alquilo de C_1-C_6 , -
 5 alquenilo de C_2-C_6 , -alquinilo de C_2-C_6 , -(alquilenos de $C_{cero}-C_4$)-(cicloalquilo de C_3-C_6), y -(alquilenos de $C_{cero}-C_4$)-(cicloalquenilo de C_3-C_6), en la que dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de los grupos -OH,
 10 alcoxi de C_1-C_4 , y -S-(alquilo de C_1-C_4);

R^4 es un átomo de H, D, F, o un grupo alquilo de C_1-C_4 ;
 u, opcionalmente, R^3 y R^4 pueden formar conjuntamente
 un resto ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolino, piperidino, o perhidro-2H-pirano, en la
 15 que dicho resto formado por R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos -OH, -Cl, -F, -CN, -CF₃, metilo, etilo, metoxi, etoxi, alilo, y -OCF₃;

R^6 se selecciona de los restos -H, -alquilo de C_1-C_{20} ,
 20 -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -CF₃, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(=NR⁹)R¹⁵, -cicloalquilo de (C_3-C_{12}), -cicloalquenilo de (C_4-C_{12}), y -arilo de (C_6-C_{10}), en la que dichos grupos alquilo, alquilenos, cicloalquilo, cicloalquenilo, y arilo de R^6 están cada uno opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^{1b} ;

R^7 se selecciona de los restos H, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, -CF₃, -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)R¹³, -S(O)_nR¹³, -C(=O)OR¹³, -C(=NR⁹)R¹⁵, -S(O)_nNR¹⁴R¹⁵, -alquilo de C_1-C_{20} , -alcoxi de C_1-C_{20} , -(alquilenos de $C_{cero}-C_4$)-(cicloalquilo de
 30 C_3-C_{12}), -(alquilenos de $C_{cero}-C_4$)-(cicloalquenilo de (C_4-C_{12})), -(alquilenos de $C_{cero}-C_4$)-(bi- o tricicloalquilo de

114

(C₅-C₂₀)), -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-(bi- o tricicloalquilenos de (C₇-C₂₀)), -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-(heterocicloalquilo (de 3-12 miembros)), -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-(heterobi- o heterotricicloalquilo (de 7-20 miembros)), -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-(arilo de (C₆-C₁₄)), y -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-(heteroarilo (de 5-14 miembros)); en la que R⁷ está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos R^{1a}, -(CH₂)₁₋₁₀NR⁹R¹⁰, -cicloalquilo de C₃-C₁₂, -(heterocicloalquilo (de 4-12 miembros)), -arilo de (C₆-C₁₄), -(heteroarilo de (5-15 miembros)), -(heterocicloalquiloxi (de 4-12 miembros)), -ariloxi de (C₆-C₁₂) y -(heteroariloxi (de 5-12 miembros)); dichos grupos cicloalquilo, cicloalqueno, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo de R⁷ están cada uno opcional e independientemente sustituidos con de uno a seis átomos de F; dichos grupos alquilo, alcoxi y alquilenos de R⁷ contienen cada uno opcionalmente de uno a cinco dobles o triples enlaces; y cada átomo de hidrógeno de dichos grupos alquilo, alcoxi y alquilenos de R⁷ está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor;

o R⁶ y R⁷ pueden conjuntamente formar, opcionalmente, un anillo -arilo de (C₆-C₁₀), un anillo -cicloalquilo o -cicloalqueno de (C₆-C₈), un anillo heterocicloalquilo o heterocicloalqueno de cinco a ocho miembros, un anillo -bicicloalquilo o -bicicloalqueno de (C₁₀-C₁₄), o un anillo heterobicicloalquilo o heterobicicloalqueno de diez a catorce miembros fundido con el anillo de tiazol de fórmula I, en la que de uno a tres miembros de dichos anillos heterocicloalquilo y heterocicloalqueno, y de uno a cinco miembros de dichos anillos heterobicicloalquilo y heterobicicloalqueno se seleccionan independientemente de N-R⁹, O, y S(O)_{cero-2}, y en la que dichos anillos arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, bicicloalquilo, bicicloalqueno, heterobicicloalquilo, y heterobicicloalqueno están opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos R^{1b};

125
115

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de los restos $-H$, $-OH$, $-alquilo$ de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, $-alcoxi$ de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nR^{11}R^{12}$, $-(alquilenos\ de\ C_{cero}-C_4)-(cicloalquilo\ de\ C_3-C_8)$, $-(alquilenos\ de\ C_{cero}-C_4)-(cicloalqueno\ de\ C_4-C_8)$, $-(alquilenos\ de\ C_{cero}-C_4)-(bi- o\ tricicloalquilo\ de\ (C_5-C_{11}))$, $-(alquilenos\ de\ C_{cero}-C_4)-(bi- o\ tricicloalqueno\ de\ (C_7-C_{11}))$, $-(alquilenos\ de\ C_{cero}-C_4)-(arilo\ de\ C_6-C_{14})$, $-(alquilenos\ de\ C_{cero}-C_4)-(heterocicloalquilo\ de\ 3-8\ miembros)$, y $-(alquilenos\ de\ C_{cero}-C_4)-(heteroarilo\ de\ 5-14\ miembros)$, en los que dichos restos cicloalquilo, cicloalqueno, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalqueno, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están cada uno opcional e independientemente sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)OR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-S(O)_nR^{14}R^{15}$, $-OH$, $-alquilo$ de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, $-alcoxi$ de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, $-hidroxialquilo$ de C_1-C_6 , $-ariloxi$ de (C_6-C_{14}) , $-heteroariloxi$ (de 5-14 miembros), $-(C_{cero}-C_4)-(arilo\ de\ (C_6-C_{14}))$, $-(C_{cero}-C_4)-(heteroarilo\ de\ 5-14\ miembros)$, y $-alquilo$ de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces e independientemente sustituido con de uno a seis átomos independientemente seleccionados de F , Cl , Br y I ;

o NR^9R^{10} puede opcional e independientemente formar un resto heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros en el anillo, dicho resto heterocicloalquilo comprendiendo opcional e independientemente uno o dos heteroátomos adicionales

116

independientemente seleccionados de $N-R^9$, O, y $S(O)_{\text{cero-2}}$, y
 conteniendo opcional e independientemente de uno a tres do-
 bles enlaces, y estando dicho resto heterocicloalquilo in-
 dependiente y opcionalmente sustituido con de uno a tres
 5 sustituyentes independientemente seleccionados de los res-
 tos -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=)ONR¹⁴R¹⁵, -
 C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR¹⁴R¹⁵, -OH, -alquilo
 de C₁-C₆ que independiente y opcionalmente contiene de uno
 a tres dobles o triples enlaces, -alcoxi de C₁-C₆ que inde-
 10 pendiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o
 triples enlaces, -hidroxialquilo de C₁-C₆ que independiente
 y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples en-
 laces, -ariloxi de (C₆-C₁₄), -heteroariloxi (de 5-14 miem-
 bros), -(C_{cero}-C₄)-(arilo de (C₆-C₁₄)), -(C_{cero}-C₄)-
 15 (heteroarilo de 5-14 miembros), y -alquilo de C₁-C₆ que in-
 dependiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o
 triples enlaces e independientemente sustituido con de uno
 a seis átomos independientemente seleccionados de F, Cl, Br
 y I;

20 R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de
 los restos H, -alquilo de C₁-C₆, -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-
 (cicloalquilo de C₃-C₈), -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-
 (cicloalquilenos de C₄-C₈), -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-(bi- o
 tricicloalquilo de (C₅-C₁₁)), y -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-(bi-
 25 o tricicloalquilenos de (C₇-C₁₁)), -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-
 (arilo de C₆-C₁₀), -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-
 (heterocicloalquilo (de 3-8 miembros)), y -(alquilenos de
 C_{cero}-C₄)-(heteroarilo (de 5-14 miembros)), y R^{11} y R^{12} están
 independiente y opcionalmente sustituidos con de uno a tres
 30 grupos R^{1b} ;

R^{13} se selecciona de los restos H, -alquilo de C₁-C₆
 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres
 dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidróge-
 no está independiente y opcionalmente reemplazado con un
 35 átomo de flúor, -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-(cicloalquilo de C₃-
 C₁₂), -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-(cicloalquilenos de C₄-C₁₂), -
 (alquilenos de C_{cero}-C₄)-(bi- o tricicloalquilo de (C₅-C₂₀)),

177

y -(alquileo de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(bi- o tricicloalqueno de (C_7-C_{20})), -(alquileo de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(arilo de C_6-C_{14}), -(alquileo de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heterocicloalquilo (de 3-12 miembros)), -(alquileo de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heterobi- o heterotricicloalquilo (de 7-20 miembros)), y -(alquileo de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heteroarilo (de 5-14 miembros)), y R^{13} está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes R^{1b} ;

R^{14} y R^{15} se seleccionan cada uno independientemente de los restos -H, -alquilo de C_1-C_{20} que independiente y opcionalmente contiene de uno a cinco dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$, -(alquileo de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(cicloalquilo de C_3-C_{12}), -(alquileo de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(cicloalqueno de C_4-C_{12}), -(alquileo de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(bi- o tricicloalquilo de (C_5-C_{20})), -(alquileo de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(bi- o tricicloalqueno de (C_7-C_{20})), -(alquileo de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(arilo de C_6-C_{14}), -(alquileo de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heterocicloalquilo de 3-8 miembros), y -(alquileo de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heteroarilo de 5-14 miembros), en los que dichos restos cicloalquilo, cicloalqueno, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalqueno, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están cada uno opcional e independientemente sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos -alquilo de C_1-C_6 , que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NH₂, -OH, $-C(=O)H$, $-S(O)_nH$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-S(O)_nNH_2$, -alcoxi de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -

118

heteroariloxi (de 5-14 miembros), -(ariloxi de C_6-C_{14}), -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(arilo de C_6-C_{14}), -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heteroarilo de (5-14 miembros)), y -alquilo de C_1-C_6 independientemente sustituido con de uno a seis átomos independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I, y que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces;

o $NR^{14}R^{15}$ puede opcional e independientemente formar un resto heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros en el anillo, dicho resto heterocicloalquilo comprendiendo opcional e independientemente uno o dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de N- R^9 , O, y S(O) $_{\text{cero}-2}$, y conteniendo opcional e independientemente de uno a tres dobles enlaces, y estando dicho resto heterocicloalquilo independiente y opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos -alquilo de C_1-C_6 , que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NH₂, -OH, -C(=O)H, -S(O)_nH, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -S(O)_nNH₂, -alcoxi de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -hidroxialquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -heteroariloxi (de 5-14 miembros), -(ariloxi de C_6-C_{14}), -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(arilo de C_6-C_{14}), -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heteroarilo de (5-14 miembros)), y -alquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces e independientemente sustituido con de uno a seis átomos independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I;

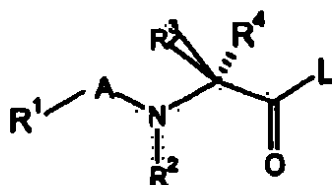
R^{1a} se selecciona independientemente en cada caso de los restos -OH, -alquilo de C_1-C_6 que independiente y op-

219
119

cionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -alcoxi de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -S(O)_nR¹¹, -C(=O)OR¹², -cicloalquilo de C_3-C_8 , -cicloalquenilo de C_4-C_8 , -bi- o -tricicloalquilo de (C_5-C_{11}), -bi- o -tricicloalquenilo de (C_7-C_{11}), -heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), -arilo de (C_6-C_{14}), -heteroarilo (de 5-14 miembros), -ariloxi de (C_6-C_{14}), y -heteroariloxi (de 5-14 miembros), en el que dichos grupos alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, ariloxi y heteroariloxi están cada uno opcional e independientemente sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^{1b};

R^{1b} se selecciona independientemente en cada caso de los restos -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -OH, -alquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -alcoxi de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -hidroxialquilo de C_1-C_6 , -ariloxi de (C_6-C_{14}), -heteroariloxi (de 5-14 miembros), -arilo de (C_6-C_{14}), y -alquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces e independientemente sustituido con de uno a seis átomos independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I; y n es en cada caso un número entero independientemente seleccionado de cero, 1, 2 y 3.

Los compuestos de fórmula II y fórmula IV son útiles como intermedios en la síntesis de compuestos de fórmula I. La invención también proporciona compuestos de fórmula

120
120

(III)

y



(V)

5 en las que:

A se selecciona de los restos $-C(=O)C(=O)-$, $-(C=O)NR^9-$, $-C(=O)Z-$, $-C(=S)Z-$, $-C(=NR^5)Z-$, y $-S(O)_2-$;

en los que Z es un resto $-CH_2-$, un resto $-CH(OH)-$, un resto $-CH(OC(=O)R^{11})-$, un resto $-CH(NH_2)-$, un resto $-CH(CH_2(OH))-$, un resto $-CH(CH(\text{alquilo de } C_1-C_4)(OH))-$, o un
 10 resto $-CH(C(\text{alquilo de } C_1-C_4)(\text{alquilo de } C_1-C_4)(OH))-$, por ejemplo un resto $-CH(C(CH_3)(CH_3)(OH))-$ o un resto $-CH(C(CH_3)(CH_2CH_3)(OH))-$;

R^1 se selecciona de los restos alquilo de C_1-C_{20} y -
 15 alcoxi de C_1-C_{20} , cicloalquilo de C_3-C_8 , cicloalqueno de (C_4-C_8) , bi- o tricicloalquilo de (C_5-C_{11}) , bi- o tricicloalqueno de (C_7-C_{11}) , heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), arilo de (C_6-C_{14}) , o heteroarilo (de 5-14 miembros),
 en el que dichos grupos alquilo y alcoxi contienen opcio-
 20 nalmente cada uno de uno a cinco dobles o triples enlaces, y en el que cada átomo de hidrógeno de dichos grupos alquilo y alcoxi está opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor;

en la que cuando R^1 es un grupo alquilo o alcoxi, R^1
 25 está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes R^{1a} , y en la que cuando R^1 es un grupo cicloalquilo, cicloalqueno, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, entonces R^1

121
14

está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes R^{1b} ;

R^{1a} se selecciona independientemente en cada caso de los restos -OH, -alquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -alcoxi de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -S(O)_nR¹¹, -C(=O)OR¹², -cicloalquilo de C_3-C_8 , -cicloalquenilo de C_4-C_8 , -bi- o -tricicloalquilo de (C_5-C_{11}), -bi- o -tricicloalquenilo de (C_7-C_{11}), -heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), -arilo de (C_6-C_{14}), -heteroarilo (de 5-14 miembros), -ariloxi de (C_6-C_{14}), y -heteroariloxi (de 5-14 miembros), en el que dichos grupos alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, ariloxi y heteroariloxi están cada uno opcional e independientemente sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^{1b} ;

R^{1b} se selecciona independientemente en cada caso de los restos -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -OH, -alquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -alcoxi de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -hidroxialquilo de C_1-C_6 , -ariloxi de (C_6-C_{14}), -heteroariloxi (de 5-14 miembros), -arilo de (C_6-C_{14}), y -alquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces e independientemente sustituido con de uno a seis átomos independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I;

R^2 se selecciona de los restos -H, -alquilo de C_1-C_4 que opcionalmente contiene uno o dos dobles o triples enlaces, -C(=O)(alquilo de C_1-C_4), -arilo de C_6-C_{10} , -SO₂-(arilo de C_6-C_{10}), y -SO₂-CH₂-(arilo de C_6-C_{10}), y R^2 está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes R^{1b} ;

22
122

R^3 se selecciona de los restos -alquilo de C_1-C_6 , -alqueno de C_2-C_6 , -alquino de C_2-C_6 , -(alqueno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(cicloalquilo de C_3-C_6), y -(alqueno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(cicloalqueno de C_3-C_6), en el que dichos grupos alquilo, alqueno y alquino están cada uno opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de los restos -OH, alcoxi de C_1-C_4 , y -S-(alquilo de C_1-C_4);

R^4 es un átomo de H, D, F, o un grupo alquilo de C_1-C_4 ; u, opcionalmente, R^3 y R^4 pueden formar conjuntamente un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolino, piperidino, o perhidro-2H-pirano, en la que dicho resto formado por R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos -OH, -Cl, -F, -CN, -CF₃, metilo, etilo, metoxi, etoxi, alilo, y -OCF₃;

R^5 se selecciona de los restos -H, -alquilo de C_1-C_6 , opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^{1a} , y -arilo de C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^{1a} ;

o R^5 y R^1 pueden opcionalmente formar conjuntamente un anillo heteroarilo de cinco a catorce miembros o un anillo heterocicloalquilo de cinco a ocho miembros, en la que dicho anillo heteroarilo contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de N, O y S, y dicho anillo heterocicloalquilo contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de N-R⁹, O, y S(O)_{cero-2}, y en la que dicho anillo heterocicloalquilo contiene opcionalmente de uno a tres dobles enlaces, y en la que dicho anillo heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes R^{1b} ;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de los restos -H, -OH, -alquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -alcoxi de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno

123
123

a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$, $-(\text{alquileo de } C_{\text{cero}}-C_4)-(\text{cicloalquilo de } C_3-C_8)$,
 5 $-(\text{alquileo de } C_{\text{cero}}-C_4)-(\text{cicloalqueno de } C_4-C_8)$, $-(\text{alquileo de } C_{\text{cero}}-C_4)-(\text{bi- o tricloalquilo de } (C_5-C_{11}))$, $-(\text{alquileo de } C_{\text{cero}}-C_4)-(\text{bi- o tricloalqueno de } (C_7-C_{11}))$, $-(\text{alquileo de } C_{\text{cero}}-C_4)-(\text{arilo de } C_6-C_{14})$, $-(\text{alquileo de } C_{\text{cero}}-C_4)-(\text{heterocicloalquilo de } 3-8 \text{ miembros})$,
 10 $(\text{alquileo de } C_{\text{cero}}-C_4)-(\text{heteroarilo de } 5-14 \text{ miembros})$, en los que dichos restos cicloalquilo, cicloalqueno, bi- o tricloalquilo, bi- o tricloalqueno, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están cada uno opcional e independientemente sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los grupos $-Cl$, $-F$, $-Br$,
 15 $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)OR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$, $-OH$, $-\text{alquilo de } C_1-C_6$ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, $-\text{alcoxi de } C_1-C_6$ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces,
 20 $-\text{hidroxialquilo de } C_1-C_6$, $-\text{ariloxi de } (C_6-C_{14})$, $-\text{heteroariloxi de } 5-14 \text{ miembros}$, $-(C_{\text{cero}}-C_4)-(\text{arilo de } (C_6-C_{14}))$, $-(C_{\text{cero}}-C_4)-(\text{heteroarilo de } 5-14 \text{ miembros})$, y $-\text{alquilo de } C_1-C_6$ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces e independientemente sustituido con de uno a seis átomos independientemente seleccionados de F , Cl , Br y I ;

o NR^9R^{10} puede opcional e independientemente formar un resto heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros en el
 30 anillo, dicho resto heterocicloalquilo comprendiendo opcional e independientemente uno o dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de $N-R^9$, O , y $S(O)_{\text{cero}-2}$, y conteniendo opcional e independientemente de uno a tres dobles enlaces, y estando dicho resto heterocicloalquilo independiente y opcionalmente sustituido con de uno a tres
 35 sustituyentes independientemente seleccionados de los restos $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, $-$

1201
124

$C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$, $-OH$, $-alquilo$
 de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno
 a tres dobles o triples enlaces, $-alcoxi$ de C_1-C_6 que inde-
 5 $-pendiente$ y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o
 triples enlaces, $-hidroxialquilo$ de C_1-C_6 que independiente
 y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples en-
 laces, $-ariloxi$ de (C_6-C_{14}) , $-heteroariloxi$ (de 5-14 miem-
 bros), $-(C_{cero}-C_4)-(arilo \text{ de } (C_6-C_{14}))$, $-(C_{cero}-C_4)-$
 (heteroarilo de 5-14 miembros), y $-alquilo$ de C_1-C_6 que in-
 10 $-dependiente$ y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o
 triples enlaces e independientemente sustituido con de uno
 a seis átomos independientemente seleccionados de F, Cl, Br
 y I;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de
 15 los restos H, $-alquilo$ de C_1-C_6 , $-(alquilenos \text{ de } C_{cero}-C_4)-$
 (cicloalquilo de C_3-C_8), $-(alquilenos \text{ de } C_{cero}-C_4)-$
 (cicloalqueno de C_4-C_8), $-(alquilenos \text{ de } C_{cero}-C_4)-(bi- \text{ o } tri-$
 cicloalquilo de $(C_5-C_{11}))$, y $-(alquilenos \text{ de } C_{cero}-C_4)-(bi- \text{ o } tri-$
 cicloalqueno de $(C_7-C_{11}))$, $-(alquilenos \text{ de } C_{cero}-C_4)-$
 20 (arilo de $C_6-C_{10})$, $-(alquilenos \text{ de } C_{cero}-C_4)-$
 (heterocicloalquilo (de 3-8 miembros)), y $-(alquilenos \text{ de } C_{cero}-C_4)-$
 (heteroarilo (de 5-14 miembros)), y R^{11} y R^{12} están
 independiente y opcionalmente sustituidos con de uno a tres
 grupos R^{1b} ;

R^{14} y R^{15} se seleccionan cada uno independientemente de
 25 los restos $-H$, $-alquilo$ de C_1-C_{20} que independiente y opcio-
 nalmente contiene de uno a cinco dobles o triples enlaces y
 en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y
 opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, $-C(=O)R^{11}$,
 30 $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$, $-(alquilenos \text{ de } C_{cero}-C_4)-$
 (cicloalquilo de $C_3-C_{12})$, $-(alquilenos \text{ de } C_{cero}-C_4)-$
 (cicloalqueno de $C_4-C_{12})$, $-(alquilenos \text{ de } C_{cero}-C_4)-(bi- \text{ o } tri-$
 cicloalquilo de $(C_5-C_{20}))$, $-(alquilenos \text{ de } C_{cero}-C_4)-(bi- \text{ o } tri-$
 cicloalqueno de $(C_7-C_{20}))$, $-(alquilenos \text{ de } C_{cero}-C_4)-$
 35 (arilo de $C_6-C_{14})$, $-(alquilenos \text{ de } C_{cero}-C_4)-$
 (heterocicloalquilo de 3-8 miembros), y $-(alquilenos \text{ de } C_{ce-}$
 $-ro-C_4)-(heteroarilo \text{ de } 5-14 \text{ miembros})$, en los que dichos

125
125

restos cicloalquilo, cicloalquenilo, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalquenilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están cada uno opcional e independientemente sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos -alquilo de C_1-C_6 , que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NH₂, -OH, -C(=O)H, -S(O)_nH, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -S(O)_nNH₂, -alcoxi de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -hidroxialquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -heteroariloxi (de 5-14 miembros), -(ariloxi de C_6-C_{14}), -(alquileno de $C_{cero}-C_4$)-(arilo de C_6-C_{14}), -(alquileno de $C_{cero}-C_4$)-(heteroarilo de (5-14 miembros)), y -alquilo de C_1-C_6 independientemente sustituido con de uno a seis átomos independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I, y que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces;

o $NR^{14}R^{15}$ puede opcional e independientemente formar un resto heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros en el anillo, dicho resto heterocicloalquilo comprendiendo opcional e independientemente uno o dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de N-R⁹, O, y S(O)_{cero-2}, y conteniendo opcional e independientemente de uno a tres dobles enlaces, y estando dicho resto heterocicloalquilo independiente y opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos -alquilo de C_1-C_6 , que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -

126
126

NO₂, -NH₂, -OH, -C(=O)H, -S(O)_nH, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -S(O)_nNH₂, -S(O)_nNH₂, -alcoxi de C₁-C₆ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -hidroxialquilo de C₁-C₆ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -heteroariloxi (de 5-14 miembros), -(ariloxi de C₆-C₁₄), -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-(arilo de C₆-C₁₄), -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-(heteroarilo de (5-14 miembros)), y -alquilo de C₁-C₆ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces e independientemente sustituido con de uno a seis átomos independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I;

n es en cada caso un número entero independientemente seleccionado de cero, 1, 2 y 3; y

L es un grupo hidroxilo o un grupo saliente adecuado; o A-L es un éster de alquilo o un éster de arilo.

Los compuestos de fórmula III y de fórmula V son útiles como intermedios para sintetizar compuestos de fórmula I.

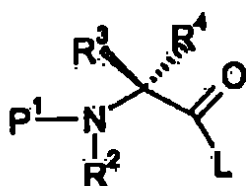
En una realización de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula III en la que L es un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno. En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula III en la que L es un grupo hidroxilo o un resto -Cl, -Br, o -I. En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula III en los que A-L es un éster de alquilo o un éster de arilo.

En una realización de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula V en la que L es un grupo hidroxilo o un átomo de halógeno. En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula V en la que L es un grupo hidroxilo o un resto -Cl, -Br, o -I. En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula V en los que A-L es un éster de alquilo o un éster de arilo.

La presente invención también proporciona compuestos

22A
1 2X

de fórmula



(VI)

5 en la que:

R^2 se selecciona de los restos -H, -alquilo de C_1-C_4 que opcionalmente contiene uno o dos dobles o triples enlaces, -C(=O) (alquilo de C_1-C_4), -arilo de C_6-C_{10} , -SO₂- (arilo de C_6-C_{10}), y -SO₂-CH₂- (arilo de C_6-C_{10}), y R^2 está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes R^{1b} ;

R^3 se selecciona de los restos -alquilo de C_1-C_6 , -alquenilo de C_2-C_6 , -alquinilo de C_2-C_6 , -(alquilenio de $C_{cero}-C_4$)-(cicloalquilo de C_3-C_6), y -(alquilenio de $C_{cero}-C_4$)-(cicloalquenilo de C_3-C_6), en la que dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de los restos -OH, alcoxi de C_1-C_4 , y -S- (alquilo de C_1-C_4);

R^4 es un átomo de H, D, F, o un grupo alquilo de C_1-C_4 ; u, opcionalmente, R^3 y R^4 pueden formar conjuntamente un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolino, piperidino, o perhidro-2H-pirano, en la que dicho resto formado por R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos -OH, -Cl, -F, -CN, -CF₃, metilo, etilo, metoxi, etoxi, alilo, y -OCF₃;

R^{1b} se selecciona independientemente en cada caso de los restos -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -OH, -alquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -alcoxi de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -hidroxialquilo de C_1-C_6 , -ariloxi de (C_6-C_{14}), -heteroariloxi (de 5-14 miembros), -

226
128

arilo de (C₆-C₁₄), y -alquilo de C₁-C₆ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces e independientemente sustituido con de uno a seis átomos independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I;

- 5 R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno independientemente de los restos -H, -OH, -alquilo de C₁-C₆ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -alcoxi
- 10 de C₁-C₆ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -C(=O)R¹¹, -S(O)_nR¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nNR¹¹R¹², -(alquileno de C_{ccero}-C₄)-(cicloalquilo de C₃-C₈),
- 15 -(alquileno de C_{ccero}-C₄)-(cicloalquenilo de C₄-C₈), -(alquileno de C_{ccero}-C₄)-(bi- o tricicloalquilo de (C₅-C₁₁)), -(alquileno de C_{ccero}-C₄)-(bi- o tricicloalquenilo de (C₇-C₁₁)), -(alquileno de C_{ccero}-C₄)-(arilo de C₆-C₁₄), -(alquileno de C_{ccero}-C₄)-(heterocicloalquilo de 3-8 miembros), y -
- 20 (alquileno de C_{ccero}-C₄)-(heteroarilo de 5-14 miembros), en los que dichos restos cicloalquilo, cicloalquenilo, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalquenilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están cada uno opcional e independientemente sustituidos con de uno a tres sustituyentes in-
- 25 dependientemente seleccionados de los restos -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR¹⁴R¹⁵, -OH, -alquilo de C₁-C₆ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -alcoxi de C₁-C₆ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -
- 30 hidroxialquilo de C₁-C₆, -ariloxi de (C₆-C₁₄), -heteroariloxi (de 5-14 miembros), -(C_{ccero}-C₄)-(arilo de (C₆-C₁₄)), -(C_{ccero}-C₄)-(heteroarilo de 5-14 miembros), y -alquilo de C₁-C₆ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces e independientemente susti-
- 35 tuido con de uno a seis átomos independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I;

del
7/29

o NR^9R^{10} puede opcional e independientemente formar un resto heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros en el anillo, dicho resto heterocicloalquilo comprendiendo opcional e independientemente uno o dos heteroátomos adicionales
5 independientemente seleccionados de N-R^9 , O, y $\text{S(O)}_{\text{cero-2}}$, y conteniendo opcional e independientemente de uno a tres dobles enlaces, y estando dicho resto heterocicloalquilo independiente y opcionalmente sustituido con de uno a tres
10 sustituyentes independientemente seleccionados de los restos $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{C(=)ONR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{C(=O)R}^{11}$, $-\text{C(=O)OR}^{12}$, $-\text{S(O)}_{\text{n}}\text{R}^{11}$, $-\text{S(O)}_{\text{n}}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{OH}$, -alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_6$ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o
15 triples enlaces, -hidroxialquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -ariloxi de $(\text{C}_6\text{-C}_{14})$, -heteroariloxi (de 5-14 miembros), $-(\text{C}_{\text{cero-C}_4})\text{-(arilo de } (\text{C}_6\text{-C}_{14}))$, $-(\text{C}_{\text{cero-C}_4})\text{-(heteroarilo de 5-14 miembros)}$, y -alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o
20 triples enlaces e independientemente sustituido con de uno a seis átomos independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de
25 los restos H, -alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-(\text{alquilenos de } \text{C}_{\text{cero-C}_4})\text{-(cicloalquilo de } \text{C}_3\text{-C}_8)$, $-(\text{alquilenos de } \text{C}_{\text{cero-C}_4})\text{-(cicloalquilenos de } \text{C}_4\text{-C}_8)$, $-(\text{alquilenos de } \text{C}_{\text{cero-C}_4})\text{-(bi- o tricicloalquilo de } (\text{C}_5\text{-C}_{11}))$, y $-(\text{alquilenos de } \text{C}_{\text{cero-C}_4})\text{-(bi- o tricicloalquilenos de } (\text{C}_7\text{-C}_{11}))$, $-(\text{alquilenos de } \text{C}_{\text{cero-C}_4})\text{-(arilo de } \text{C}_6\text{-C}_{10})$, $-(\text{alquilenos de } \text{C}_{\text{cero-C}_4})\text{-(heterocicloalquilo (de 3-8 miembros))}$, y $-(\text{alquilenos de } \text{C}_{\text{cero-C}_4})\text{-(heteroarilo (de 5-14 miembros))}$, y R^{11} y R^{12} están independiente y opcionalmente sustituidos con de uno a tres
30 grupos R^{1b} ;

35 R^{14} y R^{15} se seleccionan cada uno independientemente de los restos H, -alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ que independiente y opcionalmente contiene de uno a cinco dobles o triples enlaces y

130
130

en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y op-
 cionalmente reemplazado con un átomo de flúor, $-C(=O)R^{11}$, $-$
 $S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$, $-(alquileo\ de\ C_{cero}-C_4)-$
 $(cicloalquilo\ de\ C_3-C_{12})$, $-(alquileo\ de\ C_{cero}-C_4)-$
 5 $(cicloalqueno\ de\ C_4-C_{12})$, $-(alquileo\ de\ C_{cero}-C_4)-(bi-\ o$
 $tricicloalquilo\ de\ (C_5-C_{20}))$, $-(alquileo\ de\ C_{cero}-C_4)-(bi-\ o$
 $tricicloalqueno\ de\ (C_7-C_{20}))$, $-(alquileo\ de\ C_{cero}-C_4)-$
 $(arilo\ de\ C_6-C_{14})$, $-(alquileo\ de\ C_{cero}-C_4)-$
 $(heterocicloalquilo\ de\ 3-8\ miembros)$, y $-(alquileo\ de\ C_{ce-}$
 10 $ro-C_4)-(heteroarilo\ de\ 5-14\ miembros)$, en los que dichos
 restos cicloalquilo, cicloalqueno, bi- o tricicloalquilo,
 bi- o tricicloalqueno, arilo, heterocicloalquilo y hete-
 roarilo están cada uno opcional e independientemente susti-
 tuidos con de uno a tres sustituyentes independientemente
 15 seleccionados de los restos $-alquilo\ de\ C_1-C_6$, que indepen-
 diente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o tri-
 ples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está inde-
 pendiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flú-
 or, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $-C(=O)H$, $-$
 20 $S(O)_nH$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-S(O)_nNH_2$, $-alcoxi\ de\ C_1-C_6$ que
 independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles
 o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está
 independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de
 flúor, $-hidroxialquilo\ de\ C_1-C_6$ que independiente y opcio-
 25 nalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y
 en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y op-
 cionalmente reemplazado con un átomo de flúor, $-$
 $heteroariloxi\ (de\ 5-14\ miembros)$, $-(ariloxi\ de\ C_6-C_{14})$, $-$
 $(alquileo\ de\ C_{cero}-C_4)-(arilo\ de\ C_6-C_{14})$, $-(alquileo\ de\ C_{ce-}$
 30 $ro-C_4)-(heteroarilo\ de\ (5-14\ miembros))$, y $-alquilo\ de\ C_1-C_6$
 independientemente sustituido con de uno a seis átomos in-
 dependientemente seleccionados de F , Cl , Br y I , y que in-
 dependiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o
 triples enlaces;
 35 $o\ NR^{14}R^{15}$ puede opcional e independientemente formar un
 resto heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros en el
 anillo, dicho resto heterocicloalquilo comprendiendo opcio-

131
[31]

nal e independientemente uno o dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de N-R⁹, O, y S(O)_{cero-2}, y conteniendo opcional e independientemente de uno a tres dobles enlaces, y estando dicho resto heterocicloalquilo independiente y opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos -alquilo de C₁-C₆, que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NH₂, -OH, -C(=O)H, -S(O)_nH, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -S(O)_nNH₂, -alcoxi de C₁-C₆ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -hidroxialquilo de C₁-C₆ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -heteroariloxi (de 5-14 miembros), - (ariloxi de C₆-C₁₄), -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-(arilo de C₆-C₁₄), -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-(heteroarilo de (5-14 miembros)), y -alquilo de C₁-C₆ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces e independientemente sustituido con de uno a seis átomos independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I;

n es en cada caso un número entero independientemente seleccionado de cero, 1, 2 y 3;

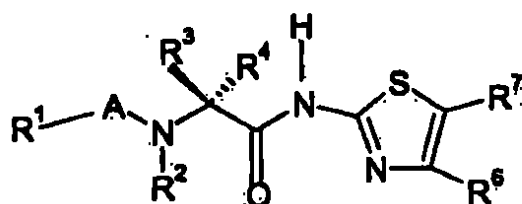
L es un grupo hidroxilo o un grupo saliente adecuado; y P¹ es un grupo protector del grupo amino.

Ejemplos de grupos protectores del grupo amino incluyen, pero no se limitan a, N-Boc, bencilo, p-metoxibencilo, trimetilsililo, y t-butildimetilsililo.

Los compuestos de fórmula VI son útiles como intermedios para sintetizar compuestos de fórmula I.

La presente invención también proporciona métodos para sintetizar compuestos de fórmula

32
132



y sus sales farmacéuticamente aceptables,
en la que:

A se selecciona de los restos $-C(=O)C(=O)-$, $-(C=O)NR^9-$,
5 $-C(=O)Z-$, $-C(=S)Z-$, $-C(=NR^5)Z-$, y $-S(O)_2-$;

en los que Z es un resto $-CH_2-$, un resto $-CH(OH)-$, un
resto $-CH(OC(=O)R^{11})-$, un resto $-CH(NH_2)-$, un resto $-$
 $CH(CH_2(OH))-$, un resto $-CH(CH(\text{alquilo de } C_1-C_4)(OH))-$, o un
resto $-CH(C(\text{alquilo de } C_1-C_4)(\text{alquilo de } C_1-C_4)(OH))-$, por
10 ejemplo un resto $-CH(C(CH_3)(CH_3)(OH))-$ o un resto $-$
 $CH(C(CH_3)(CH_2CH_3)(OH))-$;

R^1 se selecciona de los restos alquilo de C_1-C_{20} y $-$
alcoxi de C_1-C_{20} , cicloalquilo de C_3-C_8 , cicloalqueno de
(C_4-C_8), bi- o tricicloalquilo de (C_5-C_{11}), bi- o trici-
15 cloalqueno de (C_7-C_{11}), heterocicloalquilo (de 3-8 miem-
bros), arilo de (C_6-C_{14}), o heteroarilo (de 5-14 miembros),
en la que dichos grupos alquilo y alcoxi comprenden opcio-
nalmente cada uno de uno a cinco dobles o triples enlaces,
y en la que cada átomo de hidrógeno de dichos grupos alqui-
20 lo y alcoxi está opcionalmente reemplazado con un átomo de
flúor;

en la que cuando R^1 es un grupo alquilo o alcoxi, R^1
está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyen-
tes R^{1a} , y en la que cuando R^1 es un grupo cicloalquilo, ci-
25 cloalqueno, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalqueni-
lo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, entonces R^1
está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyen-
tes R^{1b} ;

R^{1a} se selecciona independientemente en cada caso de
30 los restos $-OH$, $-$ alquilo de C_1-C_6 que independiente y op-
cionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enla-
ces, $-$ alcoxi de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente

133
133

contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -S(O)_nR¹¹, -C(=O)OR¹², -cicloalquilo de C₃-C₈, -cicloalquenilo de C₄-C₈, -bi- o -tricicloalquilo de (C₅-C₁₁), -bi- o -tricicloalquenilo de (C₇-C₁₁), heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), -arilo de (C₆-C₁₄), heteroarilo (de 5-14 miembros), -ariloxi de (C₆-C₁₄), y heteroariloxi (de 5-14 miembros), en el que dichos grupos alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, ariloxi y heteroariloxi están cada uno opcional e independientemente sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^{1b};

R^{1b} se selecciona independientemente en cada caso de los restos -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -OH, -alquilo de C₁-C₆ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -alcoxi de C₁-C₆ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -hidroxialquilo de C₁-C₆, -ariloxi de (C₆-C₁₄), heteroariloxi (de 5-14 miembros), -arilo de (C₆-C₁₄), y -alquilo de C₁-C₆ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces e independientemente sustituido con de uno a seis átomos independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I;

R² se selecciona de los restos -H, -alquilo de C₁-C₄ que opcionalmente contiene uno o dos dobles o triples enlaces, -C(=O)(alquilo de C₁-C₄), -arilo de C₆-C₁₀, -SO₂-(arilo de C₆-C₁₀), y -SO₂-CH₂-(arilo de C₆-C₁₀), y R² está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes R^{1b};

R³ se selecciona de los grupos alquilo de C₁-C₆, -alquenilo de C₂-C₆, -alquinilo de C₂-C₆, -(alquileno de C_{ce-ro}-C₄)-(cicloalquilo de C₃-C₆), y -(alquileno de C_{ce-ro}-C₄)-(cicloalquenilo de C₃-C₆), en el que dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de los grupos -OH, alcoxi de C₁-C₄, y -S-(alquilo de C₁-C₄);

R^4 es un átomo de H, D, F, o un grupo alquilo de C_1-C_4 ; u, opcionalmente, R^3 y R^4 pueden formar conjuntamente un resto ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolino, piperidino, o perhidro-2H-pirano, en la que dicho resto formado por R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos -OH, -Cl, -F, -CN, -CF₃, metilo, etilo, metoxi, etoxi, alilo, y -OCF₃;

R^5 se selecciona de los restos -H, -alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^{1a} , y -arilo de C_6-C_{10} opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^{1a} ;

o R^5 y R^1 pueden opcionalmente formar conjuntamente un anillo heteroarilo de cinco a catorce miembros o un anillo heterocicloalquilo de cinco a ocho miembros, en la que dicho anillo heteroarilo contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de N, O, y S, y dicho anillo heterocicloalquilo contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de N- R^9 , O, y S(O)_{cero-2}, y en la que dicho anillo heterocicloalquilo contiene opcionalmente de uno a tres dobles enlaces, y en la que dicho anillo heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes R^{1b} ;

R^6 se selecciona de los restos -H, -alquilo de C_1-C_{20} , -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -CF₃, -C(=O) R^{11} , -C(=O)OR¹², -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(=NR⁹)R¹⁵, -cicloalquilo de (C_3-C_{12}), -cicloalquenilo de (C_4-C_{12}), y arilo de (C_6-C_{14}), en la que dichos grupos alquilo, alquilenos, cicloalquilo, cicloalquenilo, y arilo de R^6 están cada uno opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^{1b} ;

R^7 se selecciona de los restos H, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, -CF₃, -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)R¹³, -S(O)_nR¹³, -C(=O)OR¹³, -C(=NR⁹)R¹⁵, -S(O)_nNR¹⁴R¹⁵, -alquilo de C_1-C_{20} , -alcoxi de C_1-C_{20} , -(alquilenos de $C_{cero}-C_4$)-(cicloalquilo de C_3-C_{12}), -(alquilenos de $C_{cero}-C_4$)-(cicloalquenilo de (C_4-C_{12})), -(alquilenos de $C_{cero}-C_4$)-(bi- o tricicloalquilo de

135

(C₅-C₂₀)), -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-(bi- o tricicloalquilenos de (C₇-C₂₀)), -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-(heterocicloalquilo (de 3-12 miembros)), -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-(heterobi- o heterotricicloalquilo (de 7-20 miembros)), -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-(arilo de (C₆-C₁₄)), y -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-(heteroarilo (de 5-15 miembros)); en la que R⁷ está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos R^{1a}, -(CH₂)₁₋₁₀NR⁹R¹⁰, -cicloalquilo de C₃-C₁₂, -(heterocicloalquilo (de 4-12 miembros)), -arilo de (C₆-C₁₄), -(heteroarilo de (5-15 miembros)), -(heterocicloalquiloxi (de 4-12 miembros)), -ariloxi de (C₆-C₁₂) y -(heteroariloxi (de 5-12 miembros)); dichos grupos cicloalquilo, cicloalqueno, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo de R⁷ están cada uno opcional e independientemente sustituidos con de uno a seis átomos de F; dichos grupos alquilo, alcoxi y alquilenos de R⁷ contienen cada uno opcionalmente de uno a cinco dobles o triples enlaces; y cada átomo de hidrógeno de dichos grupos alquilo, alcoxi y alquilenos de R⁷ está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor;

o R⁶ y R⁷ pueden conjuntamente formar, opcionalmente, un anillo -arilo de (C₆-C₁₀), un anillo -cicloalquilo o -cicloalqueno de (C₆-C₈), un anillo heterocicloalquilo o heterocicloalqueno de cinco a ocho miembros, un anillo -bicicloalquilo o -bicicloalqueno de (C₁₀-C₁₄), o un anillo heterobicicloalquilo o heterobicicloalqueno de diez a catorce miembros fundido con el anillo de tiazol de fórmula I, en la que de uno a tres miembros de dichos anillos heterocicloalquilo y heterocicloalqueno, y de uno a cinco miembros de dichos anillos heterobicicloalquilo y heterobicicloalqueno se seleccionan independientemente de N-R⁹, O, y S(O)_{cero-2}, y en la que dichos anillos arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, bicicloalquilo, bicicloalqueno, heterobicicloalquilo, y heterobicicloalqueno están opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos R^{1b};

36
36

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de los restos $-H$, $-OH$, $-alquilo$ de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, $-alcoxi$ de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$, $-(alquilenos\ de\ C_{cero}-C_4)-(cicloalquilo\ de\ C_3-C_8)$, $-(alquilenos\ de\ C_{cero}-C_4)-(cicloalqueno\ de\ C_4-C_8)$, $-(alquilenos\ de\ C_{cero}-C_4)-(bi- o\ tricicloalquilo\ de\ (C_5-C_{11}))$, $-(alquilenos\ de\ C_{cero}-C_4)-(bi- o\ tricicloalqueno\ de\ (C_7-C_{11}))$, $-(alquilenos\ de\ C_{cero}-C_4)-(arilo\ de\ C_6-C_{14})$, $-(alquilenos\ de\ C_{cero}-C_4)-(heterocicloalquilo\ de\ 3-8\ miembros)$, $-(alquilenos\ de\ C_{cero}-C_4)-(heteroarilo\ de\ 5-14\ miembros)$, en los que dichos restos cicloalquilo, cicloalqueno, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalqueno, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están cada uno opcional e independientemente sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)ONR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$, $-OH$, $-alquilo$ de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, $-alcoxi$ de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, $-hidroxialquilo$ de C_1-C_6 , $-ariloxi$ de (C_6-C_{14}) , $-heteroariloxi$ (de 5-14 miembros), $-(C_{cero}-C_4)-(arilo\ de\ (C_6-C_{14}))$, $-(C_{cero}-C_4)-(heteroarilo\ de\ 5-14\ miembros)$, y $-alquilo$ de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces e independientemente sustituido con de uno a seis átomos independientemente seleccionados de F , Cl , Br y I ;

o NR^9R^{10} puede opcional e independientemente formar un resto heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros en el anillo, dicho resto heterocicloalquilo comprendiendo opcional e independientemente uno o dos heteroátomos adicionales

137
137

independientemente seleccionados de $N-R^9$, O, y $S(O)_{\text{cero}-2}$, y
 conteniendo opcional e independientemente de uno a tres do-
 bles enlaces, y estando dicho resto heterocicloalquilo in-
 dependiente y opcionalmente sustituido con de uno a tres
 5 sustituyentes independientemente seleccionados de los res-
 tos -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=)ONR¹⁴R¹⁵, -
 C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR¹⁴R¹⁵, -OH, -alquilo
 de C₁-C₆ que independiente y opcionalmente contiene de uno
 a tres dobles o triples enlaces, -alcoxi de C₁-C₆ que inde-
 10 pendiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o
 triples enlaces, -hidroxialquilo de C₁-C₆ que independiente
 y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples en-
 laces, -ariloxi de (C₆-C₁₄), -heteroariloxi (de 5-14 miem-
 bros), -(C_{cero}-C₄)-(arilo de (C₆-C₁₄)), -(C_{cero}-C₄)-
 15 (heteroarilo de 5-14 miembros), y -alquilo de C₁-C₆ que in-
 dependiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o
 triples enlaces e independientemente sustituido con de uno
 a seis átomos independientemente seleccionados de F, Cl, Br
 y I;

20 R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente de
 los restos -H, -alquilo de C₁-C₆, -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-
 (cicloalquilo de C₃-C₈), -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-
 (cicloalquilenos de C₄-C₈), -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-(bi- o
 trícicloalquilo de (C₅-C₁₁)), y -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-(bi-
 25 o trícicloalquilenos de (C₇-C₁₁)), -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-
 (arilo de C₆-C₁₀), -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-
 (heterocicloalquilo (de 3-8 miembros)), y -(alquilenos de
 C_{cero}-C₄)-(heteroarilo (de 5-14 miembros)), y R¹¹ y R¹² están
 independiente y opcionalmente sustituidos con de uno a tres
 30 grupos R^{1b};

R¹³ se selecciona de los restos H, -alquilo de C₁-C₆
 que opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples
 enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está indepen-
 diente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -
 35 (alquilenos de C_{cero}-C₄)-(cicloalquilo de C₃-C₁₂), -(alquilenos
 de C_{cero}-C₄)-(cicloalquilenos de C₄-C₁₂), -(alquilenos de C_{cero}-
 C₄)-(bi- o trícicloalquilo de (C₅-C₂₀)), y -(alquilenos de

130
138

$C_{\text{cero}}-C_4$)-(bi- o tricicloalquenilo de (C_7-C_{20})), -(alquilenos de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(arilo de C_6-C_{14}), -(alquilenos de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heterocicloalquilo (de 3-12 miembros)), -(alquilenos de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heterobi- o heterotricicloalquilo (de 7-20 miembros)), y -(alquilenos de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heteroarilo (de 5-14 miembros)), y R^{13} está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes R^{1b} ;

R^{14} y R^{15} se seleccionan cada uno independientemente de los restos -H, -alquilo de C_1-C_{20} que independiente y opcionalmente contiene de uno a cinco dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$, -(alquilenos de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(cicloalquilo de C_3-C_{12}), -(alquilenos de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(cicloalquenilo de C_4-C_{12}), -(alquilenos de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(bi- o tricicloalquilo de (C_5-C_{20})), -(alquilenos de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(bi- o tricicloalquenilo de (C_7-C_{20})), -(alquilenos de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(arilo de C_6-C_{14}), -(alquilenos de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heterocicloalquilo de 3-8 miembros), y -(alquilenos de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heteroarilo de 5-14 miembros), en los que dichos restos cicloalquilo, cicloalquenilo, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalquenilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están cada uno opcional e independientemente sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos -alquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NH₂, -OH, $-C(=O)H$, $-S(O)_nH$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-S(O)_nNH_2$, -alcoxi de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -

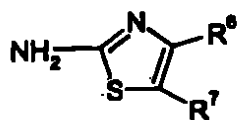
heteroariloxi (de 5-14 miembros), -(ariloxi de C_6-C_{14}), -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(arilo de C_6-C_{14}), -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heteroarilo de (5-14 miembros)), y -alquilo de C_1-C_6 independientemente sustituido con de uno a seis átomos independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I, y que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces;

o $NR^{14}R^{15}$ puede opcional e independientemente formar un resto heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros en el anillo, dicho resto heterocicloalquilo comprendiendo opcional e independientemente uno o dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de $N-R^9$, O, y $S(O)_{\text{cero}-2}$, y conteniendo opcional e independientemente de uno a tres dobles enlaces, y estando dicho resto heterocicloalquilo independiente y opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos -alquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, - NO_2 , - NH_2 , -OH, - $C(=O)H$, - $S(O)_nH$, - $C(=O)OH$, - $C(=O)NH_2$, - $S(O)_nNH_2$, -alcoxi de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -hidroxialquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -heteroariloxi (de 5-14 miembros), -(ariloxi de C_6-C_{14}), -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(arilo de C_6-C_{14}), -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heteroarilo de (5-14 miembros)), y -alquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces e independientemente sustituido con de uno a seis átomos independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I; y

n es en cada caso un número entero independientemente seleccionado de cero, 1, 2 y 3.

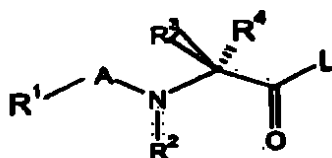
140
140

En una realización, se hace reaccionar un compuesto de fórmula



(II)

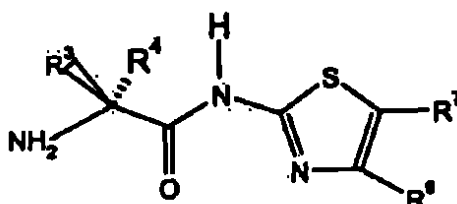
en la que R^6 y R^7 son como se definieron anteriormente, con
5 un compuesto de fórmula



(III)

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y A son como se definieron anteriormente, y L es un grupo hidroxilo o un grupo saliente adecuado.

10 En otra realización, se proporciona un método de síntesis de un compuesto de fórmula I, en el que se hace reaccionar un compuesto de fórmula IV



(IV)

en la que R^3 , R^4 , R^6 y R^7 son como se definieron anteriormente;
15 mente; con un compuesto de fórmula

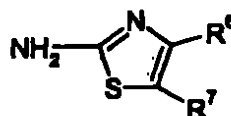


(V)

en la que R^1 y A son como se definieron anteriormente, y L es un grupo hidroxilo o un grupo saliente adecuado;
o R^1 es como se definió anteriormente, y A-L es un éster de
20 alquilo o un éster de arilo.

141

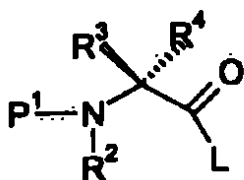
La invención proporciona además un método para sintetizar un compuesto de fórmula I como se describe en el párrafo precedente, en el que el compuesto de fórmula IV se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



(II)

5

en la que R^6 y R^7 son como se definieron anteriormente; con un compuesto de fórmula



(VI)

10 en la que R^2 , R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente; L es un grupo hidroxí o un grupo saliente adecuado; y P^1 es un grupo protector del grupo amino.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica para tratar en un mamífero, incluyendo un
15 ser humano, una enfermedad o estado clínico asociado con la producción de A β -péptidos, composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I en una cantidad efectiva para inhibir la producción A β , y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica para tratar en un mamífero, incluyendo un ser humano, una enfermedad o estado clínico asociado con la producción de A β -péptidos, composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I en una cantidad efectiva
25 va para inhibir dicha enfermedad o estado clínico, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica para tratar en un mamífero, incluyendo un ser humano, una enfermedad o estado clínico seleccionado de

742
142

la enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad mediada por priones, miositis de cuerpo de inclusión, apoplejía y síndrome de Down, composición farmacéutica que
5 comprende un compuesto de fórmula I en una cantidad efectiva para inhibir la producción A β , y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica para tratar en un mamífero, incluyendo un
10 ser humano, una enfermedad o estado clínico seleccionado de la enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad mediada por priones, miositis de cuerpo de inclusión, apoplejía y síndrome de Down, composición farmacéutica que
15 comprende un compuesto de fórmula I en una cantidad efectiva para inhibir dicha enfermedad o estado clínico, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un método para tratar en un mamífero, incluyendo un ser humano, una
20 enfermedad o estado clínico asociado con la producción de A β -péptidos, método que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I efectiva para inhibir la producción A β .

La presente invención también proporciona un método
25 para tratar en un mamífero, incluyendo un ser humano, una enfermedad o estado clínico asociado con la producción de A β -péptidos, método que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I efectiva para tratar dicha enfermedad o estado clínico.

30 La presente invención también proporciona un método para tratar en un mamífero, incluyendo un ser humano, una enfermedad o estado clínico seleccionado de la enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad mediada
35 por priones, miositis de cuerpo de inclusión, apoplejía y síndrome de Down, método que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I efectiva

143
143

para inhibir la producción A β .

La presente invención también proporciona un método para tratar en un mamífero, incluyendo un ser humano, una enfermedad o estado clínico seleccionado de la enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad mediada por priones, miositis de cuerpo de inclusión, apoplejía y síndrome de Down, método que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto de fórmula I efectiva para tratar dicha enfermedad o estado clínico.

Los compuestos de fórmula I se pueden usar solos o en combinación con cualquier otro fármaco, incluyendo, pero no limitándose a, cualquier agente potenciador de la memoria, agente antidepresivo, agente ansiolítico, agente antipsicótico, agente contra los trastornos del sueño, agente antiinflamatorio, agente antioxidante, agente modulador del colesterol (por ejemplo, un agente que disminuya la concentración de LDL o aumente la concentración de HDL), o un agente antihipertensión. Por consiguiente, esta invención también proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, que lo necesite que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I y una cantidad efectiva de otro fármaco, por ejemplo un agente potenciador de la memoria, agente antidepresivo, agente ansiolítico, agente antipsicótico, agente contra los trastornos del sueño, agente antiinflamatorio, agente antioxidante, agente modulador del colesterol (por ejemplo, un agente que disminuya la concentración de LDL o aumente la concentración de HDL), o un agente antihipertensión, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Esta invención también proporciona un método para tratar la demencia, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I y una cantidad efectiva de otro fármaco, por ejemplo un agente potenciador de la memoria, agente antidepresivo, agente ansiolítico, agente antipsicótico, agente contra los

148
144

trastornos del sueño, agente antiinflamatorio, agente anti-oxidante, agente modulador del colesterol (por ejemplo, un agente que disminuya la concentración de LDL o aumente la concentración de HDL), o un agente antihipertensión, en el
5 que el compuesto de fórmula I y el otro fármaco se administran separa o conjuntamente en una composición farmacéutica única.

Los compuestos de fórmula I, o cualquiera de las combinaciones descritas en el párrafo inmediatamente precedente,
10 te, se pueden usar opcionalmente en unión con un agente inhibidor de la glicoproteína P conocido, tal como el verapamilo.

Las referencias en la presente memoria a enfermedades y estados clínicos "asociados con la producción de A β -
15 péptidos" quieren decir una enfermedad o estado clínico que es provocado, al menos en parte, por un A β -péptido y/o por su producción. Así, un A β -péptido es un factor contribuyente, pero no necesariamente el único factor contribuyente, a "una enfermedad o estado clínico asociado con la producción
20 de A β -péptidos".

Los términos "tratamiento", "tratar", y semejantes, se refieren a invertir, aliviar, o inhibir el progreso de un trastorno o estado clínico. Como se usan en la presente memoria, "tratamiento" y "tratar" y términos semejantes tam-
25 bién se pueden referir a disminuir la probabilidad o la incidencia de la ocurrencia de una enfermedad o estado clínico en un mamífero en comparación con una población testigo sin tratar, o en el mismo mamífero antes del tratamiento, según la presente invención. "Tratamiento" o "tratar" tam-
30 bién puede incluir el retraso o la prevención del inicio de una enfermedad o estado clínico. Como se usan en la presente memoria, "tratamiento" o "tratar" también abarcan prevenir la recurrencia de una enfermedad o estado clínico.

35 Descripción detallada de la invención

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar según los siguientes esquemas de reacción y discusión. A menos

243
145

que se indique lo contrario, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , A y Z en los esquemas de reacción y discusión que siguen son como se definieron anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, pueden existir como mezclas racémicas, diastereoisómeros, o como isómeros ópticos individuales.

La separación de una mezcla de isómeros de compuestos de fórmula I en isómeros únicos se puede conseguir según métodos convencionales conocidos en la técnica.

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar por los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones y derivatizaciones que son familiares para los expertos normales en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos más adelante.

Las reacciones de más adelante se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para usar en las reacciones. En la descripción de los métodos sintéticos descritos más adelante, también se tiene que entender que todas las condiciones de reacción propuestas o realizadas, que incluyen la selección del disolvente, la temperatura de reacción, el tiempo de duración de la reacción, la presión de reacción, las condiciones de reacción (tales como condiciones anhidras, en argón, en nitrógeno, etc.) y los procedimientos de tratamiento de la masa de reacción, se escogen para que sean las condiciones estándar para esa reacción, que deben reconocerse fácilmente por un experto en la técnica. También se pueden usar métodos alternativos.

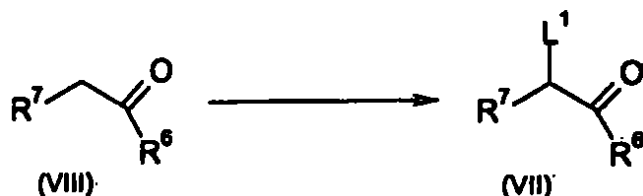
Los 2-amino-1,3-tiazoles II se pueden preparar por métodos conocidos (por ejemplo, Can. J. Chem., EN, 66 (1988), 1617-1624; Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.), EN, 5, (1969) 46-48; J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.), EN, 6, (1970), 1196-1200; Hoekfelt, B.; Joensson, A.; JMPCAS; J. Med. Pharm. Chem., EN, 5, (1962) 247-257; J. Chem. Soc., (1951), 2430, 2440; J. Amer. Chem. Soc., 72 (1950), 3722;

146
146

J. Chem. Soc., (1945) 455, 457) o por los métodos descritos más adelante. Por ejemplo, los compuestos de fórmula II se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII, en la que L^1 es un grupo saliente tal como un átomo de bromo, cloro o yodo, con tiourea en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes adecuados, tales como un alcohol de C_1-C_4 , THF, 1,4-dioxano, tolueno, éter dietílico, DMF, agua, cloruro de metileno, o cloroformo, a una temperatura adecuada, tal como de aproximadamente 0°C a aproximadamente la temperatura de reflujo.

Con referencia al esquema 1, los compuestos de fórmula VII se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos de fórmula VIII con un halógeno tal como I_2 , Br_2 , Cl_2 , N-Bromosuccinato (NBS), N-clorosuccinato, o N-bromobarbiturato, con o sin ácido acético, en un disolvente apropiado, tal como éter dietílico, THF, 1,4-dioxano, cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono, o benceno, a una temperatura adecuada, por ejemplo de aproximadamente -78°C a aproximadamente reflujo, preferiblemente a una temperatura de aproximadamente -78°C a aproximadamente temperatura ambiente, usando condiciones estándar o condiciones análogas a las encontradas en la bibliografía.

Esquema 1



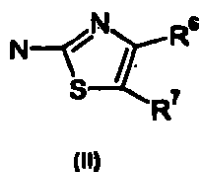
Alternativamente, los compuestos de fórmula II se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos análogos a los compuestos de fórmula II, pero en la que R^7 es un átomo de H, con n-BuLi; haciendo reaccionar rápidamente con un electrófilo (tal como cloruro de trimetilsililo) para proteger el grupo NH_2 libre de los compuestos análogos de fórmula II; añadiendo a continuación n-BuLi para generar un carba-

247
147

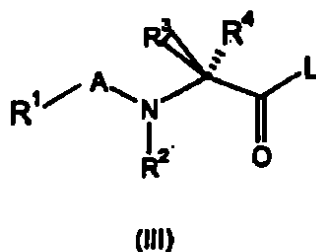
nión que se hace reaccionar rápidamente con un electrófilo (tal como un aldehído, cetona, haluro de alquilo, etc.); seguido por tratamiento ácido/base de la masa de reacción. Este método es similar a los métodos descritos en la bibliografía (Can. J. Chem., EN, 66 (1988), 1617-1624):

Los compuestos de fórmula II en la que R⁷ contiene un resto alcohol se pueden oxidar usando un método estándar de oxidación conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, reactivos Dess-Martin, oxidación de Swern, o el uso de CrO₃, para dar compuestos de fórmula II en la que R⁷ es una cetona o un aldehído. Los compuestos de fórmula II en la que R⁷ es una cetona o un aldehído se pueden convertir en los correspondientes compuestos de fórmula II en la que R⁷ es una imina (por reacción con una amina), una olefina (mediante una reacción de Wittig), un alcohol (mediante una reacción de Grignard), u otro derivado (por reacciones estándar).

Los compuestos de fórmula I de la presente invención y sus sales se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

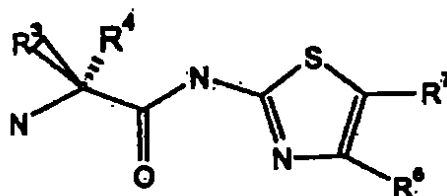


con un compuesto de fórmula III



25

o haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV

228
148

(IV)

con un compuesto de fórmula V



(V)

- 5 en las que R^1 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 y A son como se definieron anteriormente y L es un grupo hidroxilo o un grupo saliente adecuado. Si se desea, el derivado 2-amino-1,3-tiazol de fórmula I o el intermedio sintético de fórmula IV, se pueden convertir en una sal por métodos conocidos por los
- 10 expertos normales en la técnica.

Ejemplos de compuestos específicos de fórmula III y V en las que L es un hidroxilo o un grupo saliente adecuado son aquellos en los que L representa un átomo de halógeno, tal como Cl, Br, o I, o A-L es un éster de alquilo o de arilo.

- 15 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II y un ácido carboxílico de fórmula III, o un compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula V. Los compuestos de fórmula IV se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula
- 20 II con un compuesto de fórmula VI.

- La reacción entre compuestos de fórmula II y compuestos de fórmula III, entre compuestos de fórmula IV y compuestos de fórmula V, y entre compuestos de fórmula II y compuestos de fórmula VI, se puede llevar a cabo por métodos estándar. Por ejemplo, cuando L es un grupo hidroxilo, estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de un agente de copulación o un agente de copulación soportado sobre un polímero, tal como, por ejemplo, carbodiimida, es decir,
- 25 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-
- 30

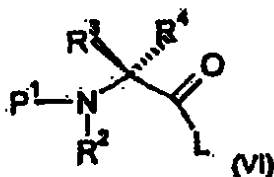
199

etilcarbodiimida (EDC), N-ciclohexilcarbodiimida, o N'-metilpoliestireno en presencia o ausencia de HBot, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un disolvente único o una combinación de varios disolventes seleccionados de diclorometano (CH_2Cl_2), cloroformo (CHCl_3), tetrahidrofurano (THF), éter dietílico (Et_2O), 1,4-dioxano, acetonitrilo (CH_3CN), tolueno, N,N-dimetilformamida (DMF), o dimetilsulfóxido (DMSO), a una temperatura adecuada tal como de aproximadamente -10°C a aproximadamente reflujo, durante un tiempo adecuado monitorizado por cromatografía o LC-MS. Un método alternativo en el que L es OH se lleva a cabo convirtiendo el grupo OH en un grupo saliente por reacción con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o un método de anhídridos mixtos, usando un cloroformiato de alquilo, tal como un cloroformiato de alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$, en presencia de una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, o dimetilaminopiridina, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano (THF), tolueno, éter dietílico, acetonitrilo, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), o xileno, a una temperatura de aproximadamente -30°C a aproximadamente temperatura ambiente.

Alternativamente, la copulación con aminotiazol se puede lograr como sigue. Se puede preparar un compuesto de fórmula I por copulación de un aminotiazol II con III en el que C(=O)L es un éster, en presencia de trialquilaluminio, preferiblemente trimetilaluminio, en un disolvente apropiado tal como cloruro de metileno, THF, dioxano, tolueno, etc., a una temperatura apropiada, tal como de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente reflujo, o en un reactor sellado (tal como un tubo sellado o viales no roscados). Similarmente, se puede preparar un compuesto IV haciendo reaccionar un aminotiazol II, trimetilaluminio y N-Boc de un éster de un α -aminoácido, seguido por eliminación del grupo Boc usando métodos estándar.

150

Los compuestos amino protegidos, tales como un compuesto con un grupo N-Boc, de fórmula VI se pueden preparar por métodos bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo los métodos descritos en Theodora W. Greene's book "Protective Groups in Organic Synthesis". Los compuestos de fórmula IV se pueden preparar por un método análogo al anterior haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula VI, seguido por desbloqueo del grupo P^1 . La desprotección se puede realizar por métodos bien conocidos, por ejemplo cuando P^1 es N-Boc, eliminación por cualquiera de los métodos bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo HCl (g) en un disolvente apropiado tal como 1,4-dioxano, éter dietílico o ácido trifluoroacético en cloruro de metileno. Se conocen muchos otros grupos protectores del grupo amino y también se pueden usar, tales como los grupos bencilo o p-metoxibencilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, etc. Los métodos para desbloquear tales grupos también son bien conocidos en la bibliografía y se pueden usar.



Los compuestos de fórmula II, III y IV son compuestos conocidos o se pueden obtener según métodos conocidos.

Los compuestos de fórmula III y V, en las que L es un grupo saliente como se definió anteriormente, se pueden obtener según métodos convencionales a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos de fórmula III en la que X es un grupo hidroxilo.

Los compuestos de fórmula IV se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula V usando métodos conocidos.

Se puede convertir un grupo éster de R^7 en los compuestos de fórmula I y II en la correspondiente amida usando un método similar para la formación de enlaces amida, empleando preferiblemente trimetilaluminio en un disolvente

X51
151

apropiado o en una mezcla de disolventes apropiados, tal como THF/tolueno.

Se puede convertir un grupo ceto de R' en los compuestos de fórmula I o II en la correspondiente amina usando un método de aminación reductora bien establecido haciendo reaccionar tal cetona con una amina apropiada, con o sin catalizador ácido/acetato de amonio/agentes de secado (tales como Na₂SO₄ o MgSO₄ anhidros), y un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o borohidruro de sodio, o el correspondiente NaBH₄ enlazado a un polímero, NaBH₃CN enlazado a un polímero, o NaB(OAc)₃H enlazado a un polímero, o cualquier agente reductor (por ejemplo, hidrogenación) que es conocido en la bibliografía para reducir un enlace imina a una amina, en un disolvente apropiado, tal como dicloroetano, cloroformo, THF, MeOH, etanol, isopropanol, t-butanol o tolueno, a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente reflujo, preferiblemente de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 65°C.

Los compuestos en los que R⁶ es un grupo halo se pueden generar haciendo reaccionar el material de partida en el que R⁶ es un átomo de H con NBS, NCS, o SO₂Cl₂, I₂ es un disolvente apropiado tal como cloruro de metileno o cloroformo. A continuación, el grupo halo se puede reemplazar con otro grupo usando métodos conocidos en la técnica, tal como intercambio halógeno-metal, seguido por reacción rápida con un electrófilo, o usando condiciones de copulación Suzuki típicas empleando un catalizador tal como un complejo de paladio, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)-paladio, con carbonato de sodio como base, en un disolvente adecuado tal como THF, DME o etanol, y un ácido borónico.

Los materiales de partida usados en los procedimientos de las reacciones anteriores, las síntesis de los cuales no se describieron anteriormente, están comercialmente disponibles, son conocidos en la técnica o son fácilmente obtenibles a partir de compuestos conocidos usando métodos que serán evidentes para los expertos en la técnica.

152

Los compuestos de fórmula I, y los compuestos intermedios mostrados en los anteriores esquemas de reacción, se pueden aislar y purificar por procedimientos convencionales, tales como recristalización o separación cromatográfica, tal como sobre gel de sílice, con un gradiente de elución de acetato de etilo/hexano o con un gradiente de elución de cloruro de metileno/metanol, o con un gradiente de elución de cloroformo/metanol. Alternativamente, se puede usar una técnica de separación por HPLC quiral o HPLC preparativa en fase reversa. En cada una de las reacciones discutidas o ilustradas anteriormente, a menos que se indique lo contrario la presión no es crítica. Generalmente, son aceptables presiones de aproximadamente 0,5 atmósferas a aproximadamente 5 atmósferas, por conveniencia se prefiere la presión ambiente, es decir, aproximadamente 1 atmósfera.

Las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula I se pueden preparar de una manera convencional tratando una disolución o suspensión de la base libre o el ácido libre correspondiente con un equivalente químico de un ácido o una base farmacéuticamente aceptable. Para aislar las sales se pueden emplear técnicas de concentración o de cristalización convencionales. Ejemplos ilustrativos de ácidos adecuados son el ácido acético, ácido láctico, ácido succínico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido fumárico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfámico, ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y ácidos relacionados. Ejemplos ilustrativos de bases son sodio, potasio y calcio.

Un compuesto de esta invención se puede administrar solo o en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas sólidas inertes, disoluciones acuosas estériles y varios disolven-

153

tes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden entonces administrar fácilmente en una variedad de formas de dosificación tales como comprimidos, polvos, pastillas, jarabes, disoluciones inyectables y semejantes. Si se desea, estas composiciones farmacéuticas pueden contener ingredientes adicionales tales como agentes saborizantes, agentes ligantes, excipientes y semejantes. Así, para fines de administración oral, se pueden emplear comprimidos que contengan varios excipientes tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de calcio, junto con varios agentes desintegrantes tales como almidón, metilcelulosa, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con agentes ligantes tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y acacia. Adicionalmente, para fines de formar comprimidos con frecuencia son útiles agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. En cápsulas de gelatina duras y blandas rellenas también se pueden emplear como cargas composiciones sólidas de un tipo similar. Los materiales preferidos para esto incluyen lactosa o azúcar de leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando para la administración oral se desean elixires o suspensiones acuosas, el ingrediente activo esencial de las mismas se puede combinar con varios agentes edulcorantes o saborizantes, materia colorante o colorantes y, si se desea, agentes emulsionantes o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y sus combinaciones.

Para la administración parenteral se pueden emplear disoluciones que contengan un compuesto de esta invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en aceite de sésamo o de cacahuete, propilenglicol acuoso, o en una disolución acuosa estéril. Tales disoluciones acuosas se deben tamponar adecuadamente si es necesario, y primero hacer isotónico el diluyente líquido con suficiente disolución salina o glucosa. Estas disoluciones acuosas particulares

154

son especialmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados están todos fácilmente disponibles mediante técnicas estándar conocidas por los expertos en la técnica.

Un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede administrar oral, transdérmica (por ejemplo, mediante el uso de un parche), parenteral (por ejemplo, intravenosa), rectal o tópicamente. En general, la dosis diaria para tratar una enfermedad o estado clínico neurodegenerativo o una enfermedad o estado clínico asociado con la producción de A β -péptidos generalmente variará de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 g/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Un médico de experiencia normal puede hacer variaciones basadas en el intervalo de dosificación anteriormente mencionado teniendo en cuenta consideraciones tales como el peso, la edad, y el estado clínico de la persona que se está tratando, la gravedad de la enfermedad, y la ruta particular de administración escogida.

Se puede determinar que un compuesto específico de fórmula I inhibe la producción de A β -péptidos usando ensayos biológicos conocidos por los expertos normales en la técnica, por ejemplo los ensayos descritos más adelante.

La actividad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad gamma-secretasa se determinó en una preparación de membrana solubilizada generalmente según la descripción proporcionada en McLendon et al., *Cell-free assays for γ -secretase activity*, The FASEB Journal (vol. 14, diciembre 2000, pp. 2383-2386). Usando tal ensayo, se determinó que los compuestos de la invención tenían una actividad IC₅₀ para inhibir la actividad gamma-secretasa de menos que aproximadamente 32 micromolar. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 11, de más adelante, tuvo una IC₅₀ de aproximadamente 5 micromolar.

155
155

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. Sin embargo, se tiene que entender que no se pretende que la invención, como se describe completamente en la presente memoria y se enumera en las reivindicaciones, esté limitada por los detalles de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Procedimiento general A:

Método de copulación para la formación de amidas

10 a) Procedimiento de copulación EDC/HOBt/trialquilamina

Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de un ácido carboxílico (1,0 eq.), una amina (1,0 eq.), HOBt (1,1-1,5 eq.), EDC (1,2-1,8 eq.) y una trialquilamina (triethylamina o diisopropyletilamina) (3-6 eq.), en un disolvente apropiado o mezcla de disolventes apropiados, por ejemplo cloruro de metileno, dicloroetano, THF o DMF, hasta la formación del producto o la desaparición del material de partida. El disolvente se separó a presión reducida, el residuo se tomó en acetato de etilo (o un disolvente similar seleccionado tal como cloruro de metileno o cloroformo) y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con HCl diluido (si el producto deseado contiene un grupo funcional básico, el lavado con HCl diluido se puede omitir), salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó a continuación a presión reducida para dar el producto.

b) Procedimiento de copulación HATU/trialquilamina

Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de un ácido carboxílico (1,0 eq.), una amina (1,0 eq.), HATU (1,1-1,5 eq.), y una trialquilamina (triethylamina o diisopropyletilamina) (3-6 eq.), en un disolvente apropiado o mezcla de disolventes apropiados, por ejemplo cloruro de metileno, dicloroetano, THF o DMF, hasta la formación del producto o la desaparición del material de partida. El disolvente se separó a presión reducida, el residuo se tomó en acetato de etilo (o un disolvente similar seleccionado tal como cloruro de metileno o cloroformo) y agua. La capa orgánica se

196
156

separó, se lavó con HCl diluido (si el producto deseado contiene un grupo funcional básico, el lavado con HCl diluido se puede omitir), salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó a continuación a presión reducida para dar el producto.

c) Procedimiento de copulación PyBOP/trialquilamina

Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de un ácido carboxílico (1,0 eq.), una amina (1,0 eq.), PyBOP (1,1-1,5 eq.), y una trialquilamina (triethylamina o diisopropyletilamina) (3-6 eq.), en un disolvente apropiado o mezcla de disolventes apropiados, por ejemplo cloruro de metileno, dicloroetano, THF o DMF, hasta la formación del producto o la desaparición del material de partida. El disolvente se separó a presión reducida, el residuo se tomó en acetato de etilo (o un disolvente similar seleccionado tal como cloruro de metileno o cloroformo) y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con HCl diluido (si el producto deseado contiene un grupo funcional básico, el lavado con HCl diluido se puede omitir), salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó a continuación a presión reducida para dar el producto.

d) Procedimiento de copulación HBTU/trialquilamina

Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de un ácido carboxílico (1,0 eq.), una amina (1,0 eq.), HATU (1,1-1,5 eq.), y una trialquilamina (triethylamina o diisopropyletilamina) (3-6 eq.), en un disolvente apropiado o mezcla de disolventes apropiados, por ejemplo cloruro de metileno, dicloroetano, THF o DMF, hasta la formación del producto o la desaparición del material de partida. El disolvente se separó a presión reducida, el residuo se tomó en acetato de etilo (o un disolvente similar seleccionado tal como cloruro de metileno o cloroformo) y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con HCl diluido (si el producto deseado contiene un grupo funcional básico, el lavado con HCl diluido se puede omitir), salmuera, y se secó sobre sulfato

157

de sodio. El disolvente se separó a continuación a presión reducida para dar el producto.

Procedimiento general B:

5 Método de aminación reductora

a) Triacetoxiborohidruro de sodio

Se añadió una amina (1-4 eq.) en diclorometano o THF a una disolución de una cetona (1,0 eq.), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1-3 eq.) y ácido acético (1-3 eq.) en diclorometano o THF. La
10 mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la formación del producto o la desaparición del material de partida. La mezcla se trató rápidamente con una base diluida, y se extrajo con cloruro de metileno u otro disolvente apropiado tal como cloroformo o acetato de etilo. La capa orgánica se
15 separó, se secó y se concentró para dar la amida deseada. Puede ser necesaria purificación.

b) Cianoborohidruro de sodio

Una mezcla de una cetona o un aldehído (1 eq.), una
20 amina (1-20 eq.), cianoborohidruro de sodio (1-5 eq.), ácido acético (1-3 eq.), acetato de sodio (1-3 eq.), y sulfato de sodio anhidro en diclorometano o THF se agitó de temperatura ambiente a 60°C , preferiblemente se calentó a $35-50^\circ\text{C}$ hasta la formación del producto. La mezcla se trató
25 rápidamente con una base diluida, y se extrajo con cloruro de metileno u otro disolvente apropiado tal como cloroformo o acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar la amida deseada. Puede ser necesaria purificación.

30

c) Formiato de potasio y acetato de paladio

Una disolución de un aldehído o una cetona (1 eq.) y una amina (1 eq.) en DMF seco se agitó a temperatura ambiente durante 4 h en presencia de tamices moleculares. A
35 la mezcla de reacción resultante se añadieron formiato de potasio (2 eq.) y acetato de paladio (cantidad catalítica, 0,02 eq.). La mezcla se calentó a $40-60^\circ\text{C}$ hasta completar

150
158

la reacción (TLC) y después de enfriarla se diluyó con hielo-agua. La mezcla se extrajo con un disolvente apropiado (tal como cloruro de metileno, acetato de etilo, o cloroformo). La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar la amida deseada. Puede ser necesaria purificación.

Procedimiento general C:

Reducción de una cetona o un aldehído con borohidruro de sodio

Una mezcla de un aldehído o una cetona (1 eq.) y borohidruro de sodio (1-10 eq.) en un disolvente apropiado (metanol o etanol) se agitó de 0°C a temperatura ambiente durante 10 minutos hasta completar la reacción (TLC). La mezcla se concentró hasta un pequeño volumen, se trató rápidamente con agua, y se extrajo con un disolvente apropiado (tal como cloruro de metileno, acetato de etilo o cloroformo). La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar la amida deseada. Puede ser necesaria purificación.

Procedimiento general D:

Procedimiento de desprotección del grupo N-tBOC

A una disolución del compuesto N-tBOC en 1,4-dioxano (0,03-0,09 M) se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano u HCl gas anhidro en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1-24 h hasta que todo el material de partida se consumió (TLC). La disolución se concentró y se bombeó a vacío. La sal final de HCl de la correspondiente amina se usó típicamente sin más purificación.

Preparación A

Éster de terc-butilo del ácido [1-(5-metil-tiazol-2-ilcarbamoil)-butil]-carbámico

Se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche una mezcla de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-pentanoico (1,0 eq.), 2-amino-5-metiltiazol (1,0 eq.), HOBT (1,05

159
159

eq.), EDC.HCl (1,2 eq.) y una trietilamina (4 eq) en cloruro de metileno. La mezcla se trató rápidamente con agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con HCl diluido, se secó sobre sulfato de sodio y se
5 filtró. El disolvente se separó a presión reducida para dar el producto. $M+1 = 314,3$, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 7,11 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 1,54 (m, 2H), 1,34 (t, 9H), 1,2-1,4 (m, 2H), 0,83 (t, 3H) ppm.

Los siguientes compuestos se prepararon por métodos
10 análogos al anteriormente descrito para la preparación A:

éster de terc-butilo del ácido {1-[5-(1-etil-propil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-butil}-carbámico, $M+1 = 370,4$;

éster de terc-butilo del ácido [1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-butil]-carbámico, $M+1 = 342,5$;

15 éster de terc-butilo del ácido [1-(4,5-dimetil-tiazol-2-ilcarbamoil)-butil]-carbámico, $M+1 = 328,4$;

éster de terc-butilo del ácido {1-[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-butil}-carbámico, $M+1 = 442,5$;

20 éster de terc-butilo del ácido {1-[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-etil}-carbámico, $M+1 = 414,4$;

éster de terc-butilo del ácido [1-(4,5-dimetil-tiazol-2-ilcarbamoil)-butil]-carbámico, $M+1 = 328,4$;

25 éster de terc-butilo del ácido [1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-butil]-carbámico, $M+1 = 300,3$;

éster de etilo del ácido 2-(2-terc-butoxicarbonilamino-butirilamino)-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico, $M+1 = 426,3$;

30 éster de terc-butilo del ácido {1-[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-propil}-carbámico, $M+1 = 428,3$;

éster de terc-butilo del ácido [1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-etil]-carbámico, $M+1 = 314,2$;

35 éster de terc-butilo del ácido [1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-propil]-carbámico, $M+1 = 328,3$;

160
160

éster de terc-butilo del ácido [1-(5-bromo-tiazol-2-ilcarbamoil)-butil]-carbámico, $M+1 = 378,1, 380,0$;

éster de terc-butilo del ácido {1-[5-(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-butil}-carbámico, $M+1 = 428,5$;

éster de terc-butilo del ácido {1-[5-(1,3,3-trimetil-butyl)-tiazol-2-ilcarbamoil]-butil}-carbámico, $M+1 = 398,3$;

éster de terc-butilo del ácido (1-{5-[1-(3,3-dimetil-butylamino)-propil]-tiazol-2-ilcarbamoil}-butil)-carbámico, $M-1 = 439,6$;

éster de terc-butilo del ácido [1-(5-propionil-tiazol-2-ilcarbamoil)-butil]-carbámico, $M+1 = 356,4$;

éster de terc-butilo del ácido {1-[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-propil}-carbámico, $M+1 = 428,3$.

Preparación B

2-Amino-N-(5-isopropil-tiazol-2-il)-propionamida

Se añadió HCl 4N en 1,4 dioxano (20 ml) al éster de terc-butilo del ácido {1-[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-propil}-carbámico (3,6 g, 8,43 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La disolución de reacción se concentró y se bombeó a vacío para dar el compuesto del título (3,0 g, 98%) como un aceite amarillo.

Los siguientes compuestos se prepararon por métodos análogos al descrito anteriormente para la preparación B:

(5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-amino-pentanoico;

[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico, $M+1 = 270,709$;

[5-(1-propil-butyl)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico, $M+1 = 298,4$;

2-amino-N-[5-(1-propil-butyl)-tiazol-2-il]-butiramida, $M+1 = 284,3$;

2-amino-N-[5-(1-propil-butyl)-tiazol-2-il]-propionamida, $M+1 = 270,3$;

161
[61]

- [5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-amino-pentanoico, $M+1 = 270,3$;
 2-amino-N-[5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-propionamida;
 5 2-amino-N-[5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-butiramida;
 2-amino-N-[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-propionamida, $M+1 = 314,3$;
 (4,5-dimetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-amino-pentanoico, $M+1 = 228,3$;
 10 tiazol-2-ilamida del ácido 2-amino-pentanoico, $M+1 = 200,2$;
 éster etílico del ácido 2-(2-amino-butirilamino)-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico, $^1\text{H RMN (CD}_3\text{OD)}$ δ 4,39 (q, 2H), 4,10 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,38 (t, 3H), 1,07 (t, 3H) ppm;
 15 2-amino-N-[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-butiramida, $M+1 = 328,4$;
 2-amino-N-(5-isopropil-tiazol-2-il)-propionamida, $M+1 = 214,2$;
 20 2-amino-N-(5-isopropil-tiazol-2-il)-butiramida, $M+1 = 228,2$;
 (5-isopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-amino-pentanoico, $M+1 = 242,3$;
 [5-(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida
 25 del ácido 2-amino-pentanoico, $M+1 = 328,5$.

Ejemplo 1

(5-Acetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

- 30 Se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche una mezcla de ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico (271 mg, 1 mmol), 5-acetil-2-amino-tiazol (223 mg, 1 mmol), HOBt (165 mg, 1,2 mmoles), EDC.HCl (290 mg, 1,5 mmoles) y trietilamina (0,6 ml) en cloruro de metileno
 35 (20 ml). La mezcla se trató con agua para parar la reacción, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con HCl diluido, se separó, se secó y se concen-

162
(62)

tró. El residuo se purificó por HPLC Shimadzu para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS, TR 2,3 min, M+1 = 496,3.

5

Ejemplo 2

(5-Acetil-4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

Se añadió AlMe₃ 2M en tolueno (7 ml, 14 mmoles) a temperatura ambiente a una disolución de 5-acetil-2-amino-4-metil-tiazol (2,19 g, 14,02 mmoles) en una mezcla de THF (10 ml) y tolueno (20 ml) y se agitó durante 1 h. Se añadió el éster de metilo del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico (2,000 g, 7,01 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se trató con la sal de Rochelle para parar la reacción y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, HCl diluido, salmuera, se separó, se secó y se concentró para dar 2,48 g del compuesto del título como un sólido naranja. El sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 1% en cloruro de metileno como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS TR 2,3 min, M+1 = 410,3, ¹H-RMN (CDCl₃) δ 6,86 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,10 (d, 1H, NH), 4,68 (m, 1H), 3,65 (Abq, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,34 (m, 2H), 0,92 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 3

(5-Formil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico

Se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche una mezcla de ácido (S,S)-2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico (1,09 g, 4,71 mmoles), 2-amino-tiazol-5-carbaldehído (0,606 g, 4,71 mmoles), HOBT (0,763 g, 5,65 mmoles), EDC.HCl (1,348 g, 7,07 mmoles) y trietilamina (2,7 ml, 18,84 mmoles) en cloruro de metileno (50 ml). La mezcla se trató con agua para parar la reacción, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó

con HCl diluido, se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol al 2% en cloruro de metileno como eluyente para dar el compuesto del título (505 mg) como un sólido amarillo.

Ejemplo 4

[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-2-fenil-acetilamino)-pentanoico

10 A una disolución de la (5-trifluoroacetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-2-fenil-acetilamino)-pentanoico (43 mg) en metanol (2 ml) se añadió borohidruro de sodio (43 mg) a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. La mezcla se trató con agua para parar la reacción, 15 se concentró hasta un pequeño volumen y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (47 mg) que se purificó por HPLC para dar un sólido blanco (18 mg) como una mezcla de dos isómeros.

20

Ejemplo 5

[4-metil-5-(1-propilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico

25 Una mezcla de la (5-acetil-4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico (100 mg, 0,24 mmoles), cianoborohidruro de sodio (100 mg, 1,59 mmoles), ácido acético (0,1 ml), acetato de sodio (100 mg), sulfato de sodio anhidro (100 mg) en dicloroetano se calentó a 45°C en un baño de aceite durante toda la noche. 30 La mezcla se trató con agua para parar la reacción y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para dar el compuesto del título (217 mg) como un aceite. El aceite se purificó por HPLC Shimadzu para dar un sólido blanco (45 mg). LC-MS RT 1,6 35 min, M-1 = 451, ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,5 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 5,87 (brs, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,02 (m,

164
164

1H), 3,52 (Abq, 2H), 2,2-2,6 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,2-1,7 (m, 6H), 1,25 (d, 3H), 0,85 (t, 3H), 0,84 (t, 3H) ppm.

Los siguientes compuestos se prepararon por métodos análogos al descrito anteriormente para el ejemplo 5:

- 5 [5-(1-butilamino-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
[4-metil-5-(1-propilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
[4-fenil-5-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-amida
10 del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
{5-[1-(2-metoxi-etilamino)-etil]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
15 [4-metil-5-(1-pirrolidin-1-il-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
{5-[(1-bencil-piperidin-4-ilamino)-metil]-tiazol-2-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
20 pentanoico;
[4-metil-5-(1-metilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
[5-(1-etilamino-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
25 [5-(1-isopropilamino-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
{5-[1-(2-hidroxi-etilamino)-etil]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
30 pentanoico;
[4-metil-5-(1-morfolin-4-il-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
{4-metil-5-[1-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-tiazol-2-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
35 pentanoico;
(5-{[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil}-tiazol-2-il)-

V63
165

amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;

{5-[1-(3,3-dimetil-butilamino)-etil]-4-metil-tiazol-2-
il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-

5 pentanoico;

[5-(1-isobutilamino-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;

{4-metil-5-[1-(3-metil-butilamino)-etil]-tiazol-2-il}-
10 amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;

(5-morfolin-4-ilmetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-
[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

{5-[(butil-etil-amino)-metil]-tiazol-2-il}-amida del
15 ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

{5-[(1-etil-propilamino)-metil]-tiazol-2-il}-amida del
ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

(5-etilaminometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-
(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

20 (5-dimetilaminometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-
[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[5-(isopropilamino-metil)-tiazol-2-il]-amida del ácido
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

(5-aminometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
25 difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

{5-[(3-metil-butilamino)-metil]-tiazol-2-il}-amida del
ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;

{5-[(3,3-dimetil-butilamino)-metil]-tiazol-2-il}-amida
del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-
30 pentanoico;

[5-(isobutilamino-metil)-tiazol-2-il]-amida del ácido
2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;

(5-{[metil-(3-metil-butil)-amino]-metil}-tiazol-2-il)-
amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-
35 pentanoico;

[4-metil-5-(1-fenetilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-

166
166

pentanoico;

[5-(1-bencilamino-etil)-4-tiazol-2-il]-amida del ácido
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

{4-metil-5-[1-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etil]-
5 tiazol-2-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-
acetilamino]-pentanoico;

[5-(1-dimetilamino-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;

10 {5-[1-(2-hidrox-etilamino)-etil]-4-metil-tiazol-2-
il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;

[5-(1-isobutilamino-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
15 pentanoico;

éster metílico del ácido 2-[(2-{2-[2-(3,5-difluoro-
fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-tiazol-5-ilmetil)-
amino]-pentanoico;

[5-(1-isopropilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del áci-
20 do 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[5-(1-butilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-
[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[5-(1-bencilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

25 {5-[1-(3,3-dimetil-butilamino)-etil]-tiazol-2-il}-
amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;

{5-[1-(3-metil-butilamino)-etil]-tiazol-2-il}-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
30 pentanoico;

[4-metil-5-(1-metilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

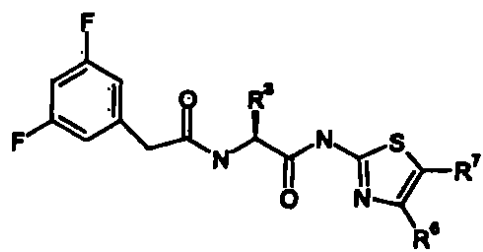
ácido 2-[(2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoilamino}-tiazol-5-ilmetil)-amino]-pentanoico;

35 {5-[1-(2-hidrox-etilamino)-etil]-tiazol-2-il}-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;

267
167

- [5-(1-fenetilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
[5-(1-morfolin-4-il-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
5 {5-[1-(1-bencil-pirrolidin-3-ilamino)-etil]-tiazol-2-
il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;
[5-[1-(2-metoxi-etilamino)-etil]-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
10 pentanoico;
[5-(1-isobutilamino-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;
[5-(1-propilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido
15 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico; y
{5-[1-(3,3-dimetil-butilamino)-2,2,2-trifluoro-etil]-
tiazol-2-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-
acetilamino]-pentanoico
Los siguientes compuestos listados en las tablas 1-3
20 de más adelante se prepararon según métodos análogos a los
descritos anteriormente.

Tabla 1



Ejemplo	R ³	R ⁷	R ⁶	MW	Masa (M+1)	Masa (M-1)
6	Me	COOEt	Ph	365,4	474,3	
7	n-Pr	H	COOEt	439,5	440,2	
8	n-Pr	S(O) ₂ -p-Ph-NO ₂	H	538,6	539,2	
9	n-Pr	S(O) ₂ -p-Ph-NHOH	H	524,6	525,3	
10	n-Pr	S(O) ₂ -p-Ph-NH ₂	H	545	509,3	
11	Et	2-(5-Br-tieno)	H	500,4	502,2	
12	n-Pr	S(O) ₂ -p-Ph-NHCH ₂ Ph	H	598,7	599,4	
13	n-Pr	Me	H	367,4	368,2	
14	n-Pr	Me	Me	381,4	382,3	

168

15	n-Pr	NO ₂	H	398,4	399,3	
16	n-Pr	H	H	353,4	354,3	
17	n-Pr	Cl	H	387,8	388,2	
18	n-Pr	H	Me	367,4	368,3	
19	n-Pr	H	CH ₂ COOH	411,4	412,3	
20	n-Pr	NH ₂	H	368,4	369,2	
221	n-Pr	S(O) ₂ -p-Ph-Cl	H	528,0	528,3	
22	n-Pr	C(Me)(CH ₂) ₃ C(Me) ₂ (OMe)	H	481,6	482,4	
23	Et	Ciclopentilo	H	407,5	408,3	
24	Et	SMe	H	385,5	386,3	
25	Et	i-Pr	H	381,4	382,5	
26	n-Pr	H	CH ₂ CON(Et)(n-Bu)	494,6	495,5	
27	n-Pr	H	CH ₂ CONHCH ₂ Ph	500,6	501,4	
28	n-Pr	Br	H	432,3	432,2	
					434,2	
29	Et	Ph	Ph	491,6	214,2	
30	Et	C(=O)Me	H	381,4	382,5	
31	Et	H	CH ₂ CONHET	438,5	439,3	
32	Et	CH(Me)(Et)	H	395,5	396,5	
33	n-Pr	H	CH ₂ CONHCH ₂ - ciclopropilo	464,5	465,4	
34	Et	H	C(Me) ₂ (COOEt)	453,5	454,4	
35	Et	p-Ph-F	H	433,5	433,5	
36	n-Pr	i-Pr	H	395,5	396,4	
37	n-Pr	COOEt	CH ₂ OEt	483,5	484,2	
38	n-Pr	CONH ₂	H	396,4	397,5	
39	n-Pr	NMePh	H	458,5	459,5	
40	n-Pr	C(=O)N-p-Ph-Cl	H	521	521,6	
41	n-Pr	H	CH ₂ COOEt			
42	Et	H	CH(=NOMe)(COOEt)	468,5	469,4	
			)			
43	n-Pr	COOMe	H	411,4	412,3	
44	n-Pr	COMe	H	395,4	396,6	
45	n-Pr	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ CMe ₂ (OMe)]	H	511,6	512,6	
46	Et	CH(Me)(CH ₂ CH ₂ CH=CMe ₂)	H	449,6	450,4	
47	n-Bu	i-Pr	H			
48	Me	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ CMe ₂ (OH)]	H	453,6	454,4	
49	Me	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ CMe ₂ (OMe)]	H	467,6	468,4	
50	n-Pr	CH(Me)(CH ₂ CMe ₃)	H	451,6	452,4	
51	n-Pr	CMe ₂ (OH)	H	411,5	412,3	
52	Et	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ CMe ₂ (OMe)]	H	481,2	482,2	
53	n-Pr	C(Et) ₂ (OH)	H	439,5	440,3	
54	Et	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ CMe ₂ (OMe)]	H	481,6	482,2	
55	Me	CH(Me)(CH ₂ CH ₂ CH=CMe ₂)	H	435,6	436,3	
56	n-Pr	CH(Me)(NH-nBu)	H	452,6	453,2	
57	n-Pr	CHEt ₂	H	423,5	424,3	
58	n-Pr	CH(n-Pr) ₂	H	451,6	452,3	

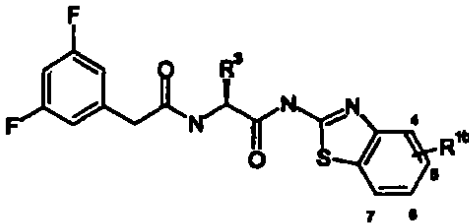
169
169

59	n-Pr	CH(Et) (CH ₂ CHMe ₂)	H	451,6	452,2	
60	n-Pr	CH(Me) (OH)	H	397,5	398,3	
61	n-Pr	COMe	Me	409,45	410,3	
62	n-Pr	CH(Me) (NH-n-Bu)	Me	466,6	467,4	
63	n-Pr	CH(Me) (NH-n-Pr)	Me	452,6	453,4	
64	n-Pr	Et	H	381,5	382,0	
65	n-Pr	CHO	H	381,4	382,0	
66	n-Pr	SEt	H	413,5	414,9	
67	n-Pr	CH ₂ SCH ₂ COOEt	H	485,6	485,9	
68	n-Pr	(S)-CH(Me) (OH)	Me	411,5	412,1	
69	n-Pr	(R)-CH(Me) (OH)	Me	411,5	412,1	
70	n-Pr	C(Et) (=CHMe)	H	421,5	422,2	
71	n-Pr	CH(Me) (NH-CH ₂ CH ₂ OMe)	Me	468,6		467,3
72	n-Pr	C(Me) (=CHMe)	H	435,5	436,3	
73	n-Pr	C(CH ₂ CHMe ₂) (=CH ₂)	H	435,5	436,3	
74	n-Pr	CH(Me) (NHMe)	Me	424,5		423,5
75	n-Pr	CH(Me) (NHEt)	Me	438,5		437,5
76	n-Pr	CH(Me) (NH-i-Pr)	Me	452,6		451,6
77	n-Pr	CH(Me) (NHCH ₂ CH ₂ OH)	Me	454,5		453,4
78	Me	CHEt ₂	H	395,5	393,3	
79	n-Pr	CH ₂ N(Et) (CH ₂ CH ₂ OH)	H	454,5	455,4	
80	n-Pr	C(Me) [NH(CH ₂) ₂ CMe ₃]	Me	494,7	495,5	
81	n-Pr	C(Me) (NHCH ₂ CHMe ₂)	Me	466,6		465,3
82	n-Pr	C(Me) [NH(CH ₂) ₂ CHMe ₂]	Me	480,2	481,5	
83	n-Pr	CH ₂ OH	H	383,4	384,3	
84	n-Pr	CH ₂ NEt (N-Bu)	H	466,6		465,3
85	n-Pr	CH ₂ NHCHEt ₂	H	452,6	453,4	
86	n-Pr	CH ₂ NHET	H	410,5		409,2
87	n-Pr	CH ₂ NMe ₂	H	410,5	411,3	
88	n-Pr	CH ₂ NHCHMe ₂	H	424,5	425,3	
89	n-Pr	CH ₂ NH ₂	H	382,4	381,3	
90	n-Pr	CH(Me) (NHCH ₂ CH ₂ Ph)	Me	514,6	515,4	
91	n-Pr	CH(Me) (NHCH ₂ Ph)	Me	500,6	501,5	
92	n-Pr	COMe	H	395,4	396,4	
93	n-Pr	CH(Me) [CH ₂ CH ₂ CH ₂ CMe ₂ (OH)]	H	481	483,5	
94	n-Pr	CH(Me) [CH ₂ CH ₂ CH ₂ CMe ₂ (OMe)]	H	495,6	497,6	
95	n-Pr	CH(Me) (CH ₂ CH ₂ CH=CMe ₂)	H	463,6	465,5	
96	n-Pr	CH(Me) (NHCH ₂ CF ₃)	Me	492,5	493,4	
97	n-Pr	CH(Me) (NMe ₂)	Me	438,5		437,4
98	n-Pr	CH ₂ NHCH(n-Pr) (COOMe)	H	496,6	497,3	
99	n-Pr	CH(Me) (NHCHMe ₂)	H	438,5	439,5	
100	n-Pr	CH(Me) (NHCH ₂ Ph)	H	486,6	487,5	
101	n-Pr	C(Me) [NH(CH ₂) ₂ CMe ₃]	H	480,6	481,6	
102	n-Pr	C(Me) [NH(CH ₂) ₂ CHMe ₂]	H	466,6	467,6	
103	n-Pr	Et	Me	395,5	396,5	
104	n-Pr	(S)-CH(Me) (NHMe)	Me	424,5		423,3
105	n-Pr	(R)-CH(Me) (NHMe)	Me	424,5		423,3
106	n-Pr	CH ₂ NHCH(n-Pr) (COOH)	H			

420/70

107	n-Pr	CH (Me) (NHCH ₂ CH ₂ OH)	H	440,5	441,5
108	n-Pr	CH (Me) (NHCH ₂ CH ₂ Ph)	H	500,6	501,5
109	n-Pr	C (=O) CF ₃	H	449,4	450,3
110	n-Pr	CMe (OH) (CH ₂ CHOME ₂)	H	485,5	486,3
111	n-Pr	CH (OH) (CF ₃)	H	451,4	452,3
112	n-Pr	CH (Me) (NHCH ₂ CH ₂ OMe)	H	454,5	455,5
113	n-Pr	(S) - CH (Me) (NHCH ₂ CHMe ₂)	Me	466,6	467,2
114	n-Pr	(R) - CH (Me) (NHCH ₂ CHMe ₂)	Me	466,6	467,2
115	n-Pr	C (Me) (NH-n-Pr)	H	438,5	439,5
116	n-Pr	CH (CF ₃) [NH (CH ₂) ₂ CMe ₃]	H	534,6	535,4

Tabla 2



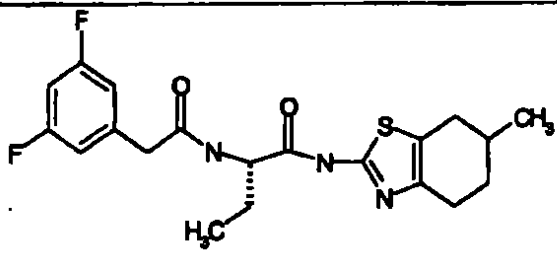
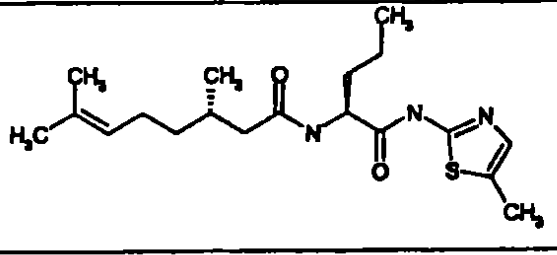
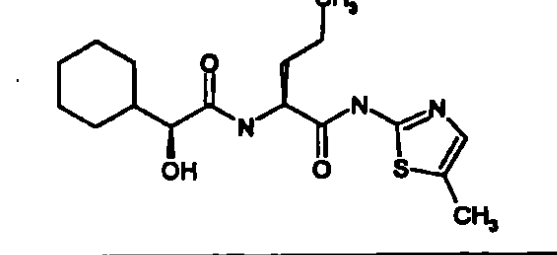
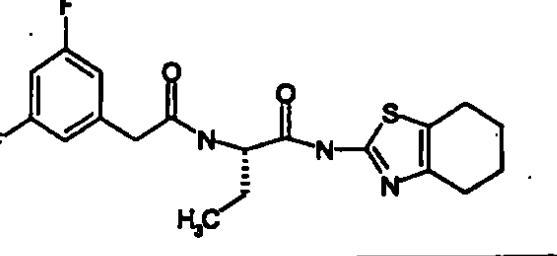
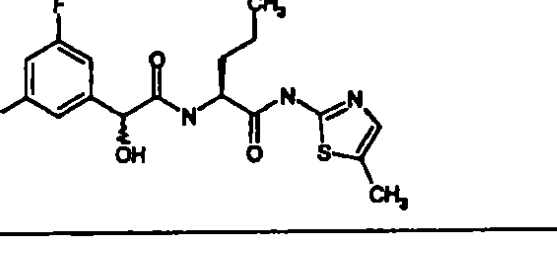
Ejemplo	R ³	R ^{1b}	MW	Espectros de masas (M+1)
117	n-Pr	H	403,5	404,3
118	Et	5-Me	403,5	404,3
119	Et	5-OMe	419,5	420,3
120	Et	5-Cl	423,9	424,4
121	Et	7-Cl	423,9	424,4

5

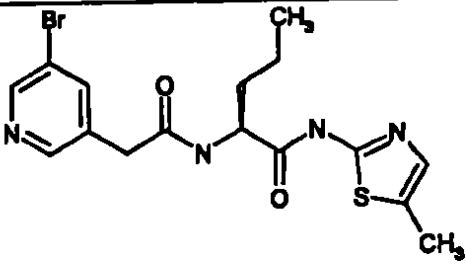
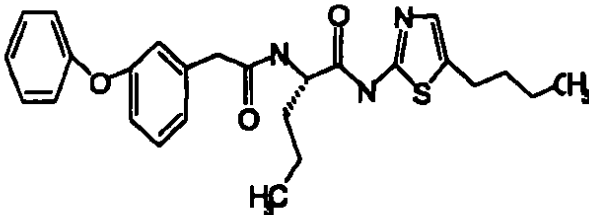
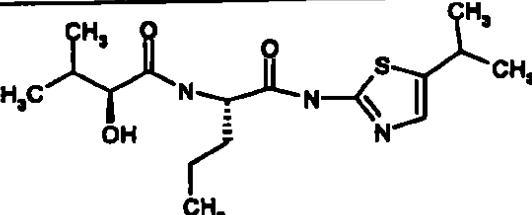
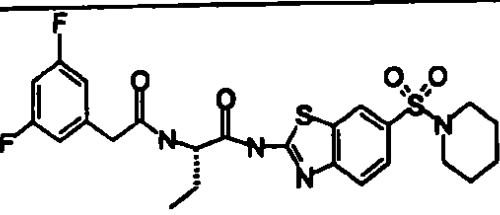
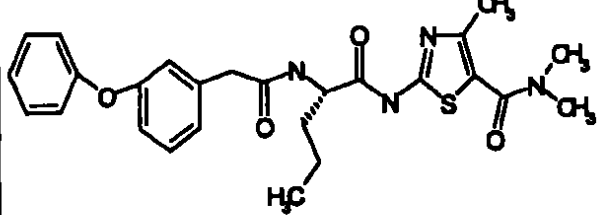
Tabla 3

Ejemplo	Estructura	MW	Masa (M+1)	Masa (M-1)
122	Chemical structure showing a 3,5-difluorophenyl group connected via a methylene bridge to a carbonyl group. This carbonyl is part of an amide linkage to a chiral center (CH₃). The chiral center is also part of another amide linkage to a thiazole ring. The thiazole ring is substituted with a methyl group at the 4-position and has positions 7 and 8 indicated.	393,5	394,3	
123	Chemical structure showing a 3,5-difluorophenyl group connected via a methylene bridge to a carbonyl group. This carbonyl is part of an amide linkage to a chiral center (H₃C). The chiral center is also part of another amide linkage to a thiazole ring. The thiazole ring is substituted with a methyl group at the 4-position and has positions 7 and 8 indicated.	407,5	408,3	

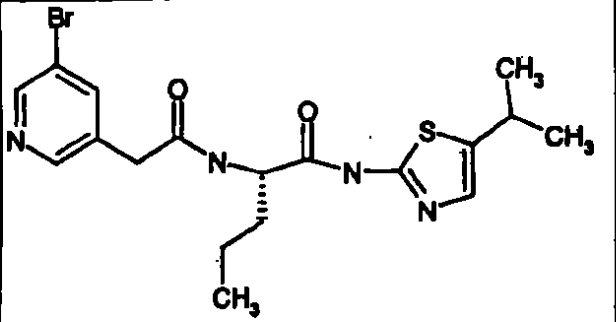
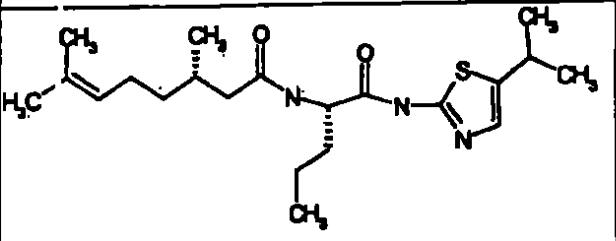
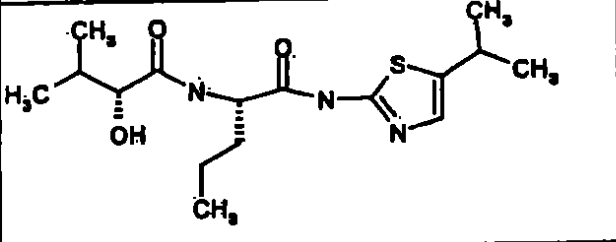
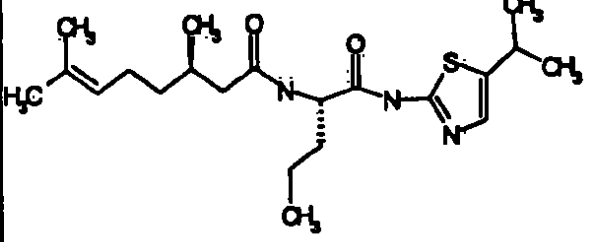
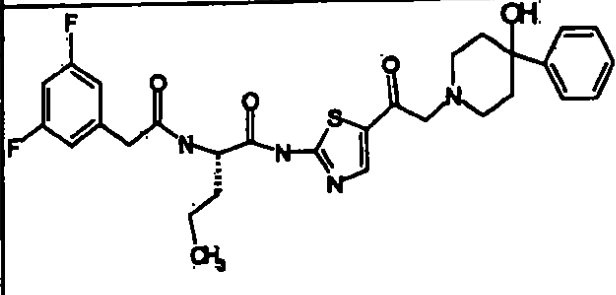
124
121

124		407,5	408,4	
125		365,5	366,4	
126		353,5	354,4	
127		393,5	394,4	
128		383,4	384,3	

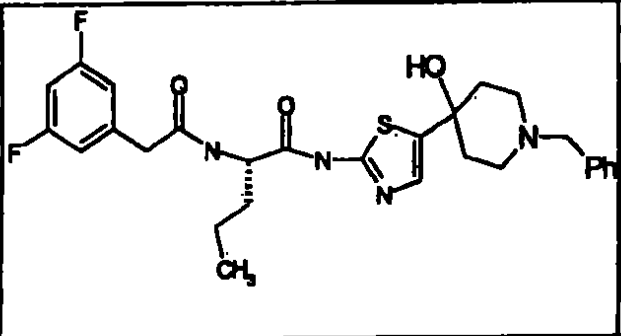
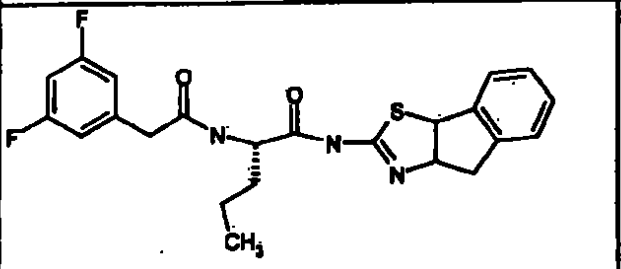
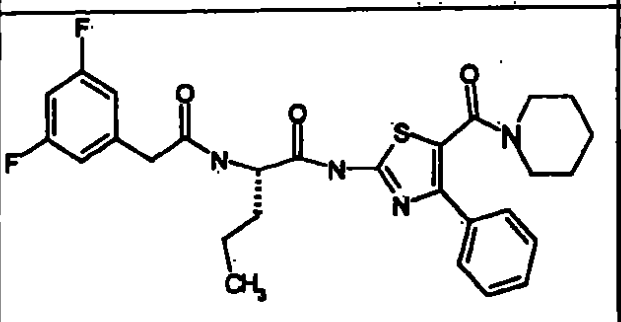
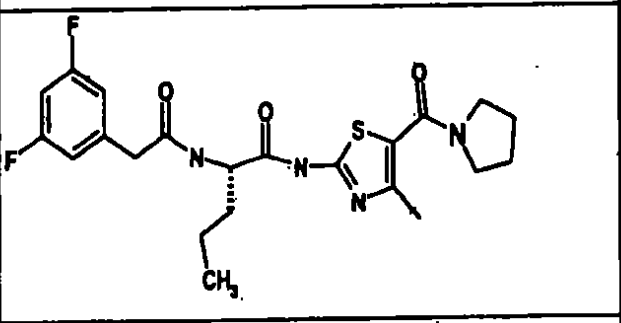
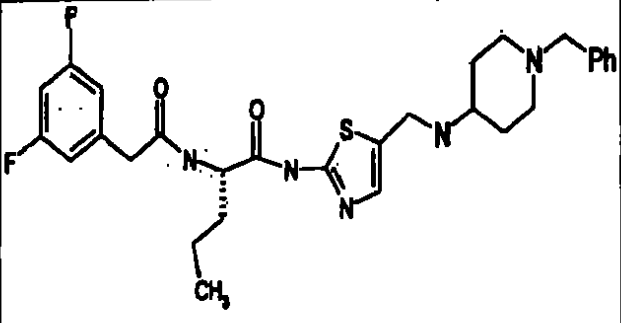
172
172

129		411,3	411,2 413,2	
130		465,6	466,6	
131		341,5	342,1	
132		538,6	537,4	
133		494,6	495,5	

129
123

134		439,4	441,3	
135		393,6	394,5	
136		341,5	342,8	
137		393,6	394,6	
138		570,7	571,7	

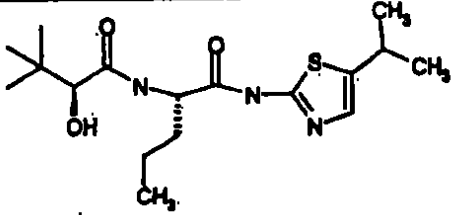
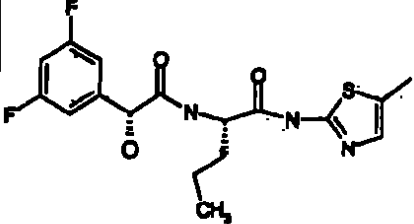
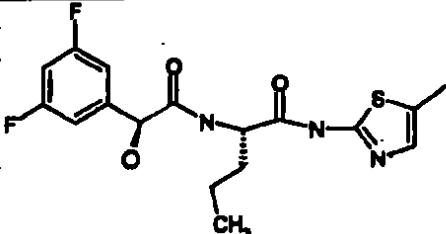
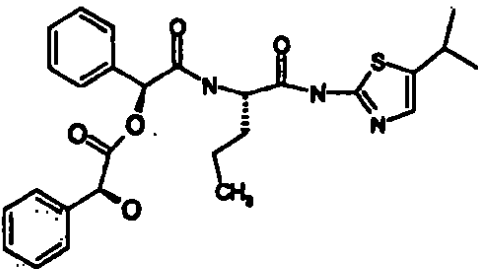
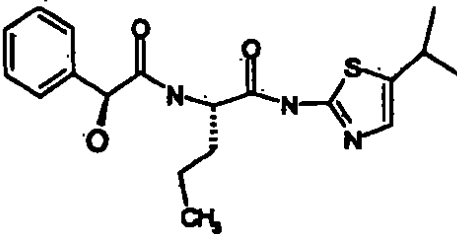
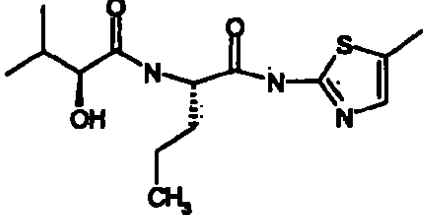
1796
1794

139		542.7	543.1	
140		540.8	541.0	
141		540.8	541.0	
142		464.8		465.4
143		555.7	556.5	

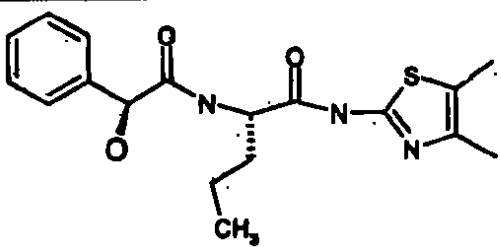
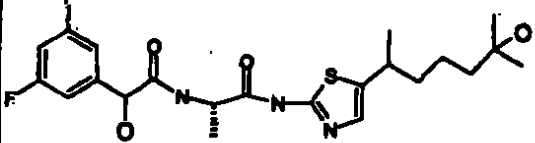
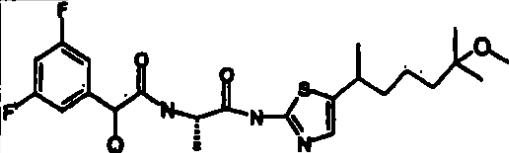
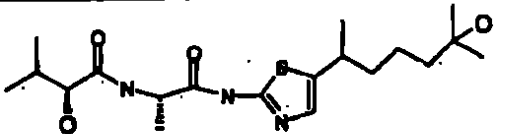
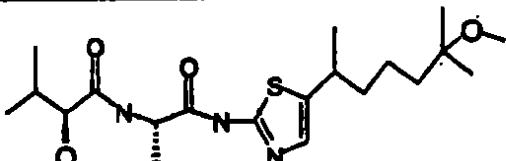
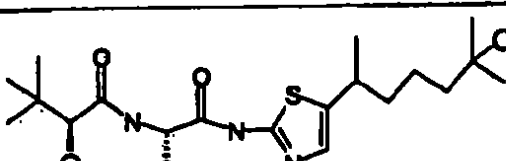
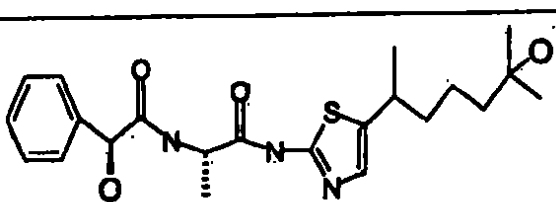
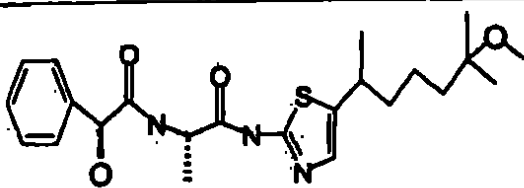
128
175

144		452,5	453,2	
145		480,6		479,6
146		468,6	467,5	
147		493,6		482,6
148		555,7	556,6	

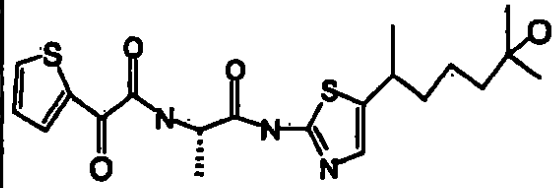
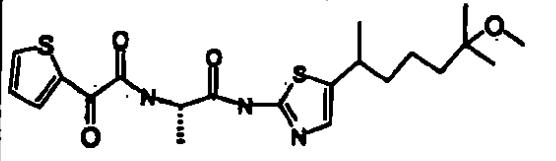
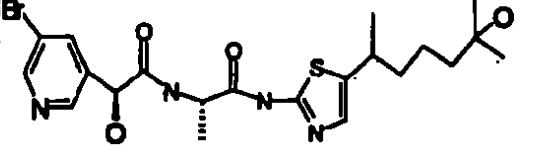
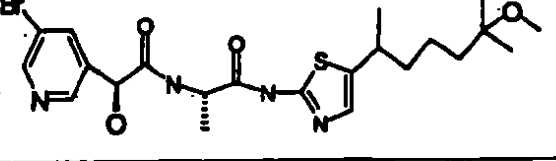
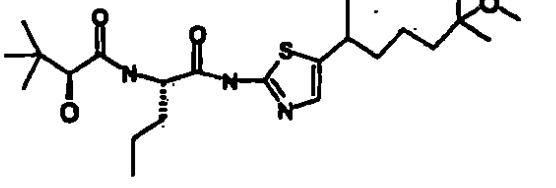
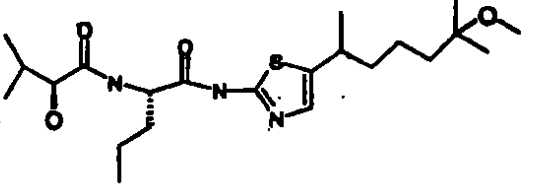
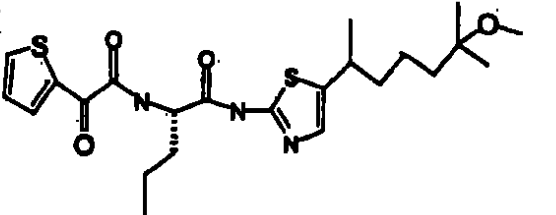
776
776

149		355,5	356,4	
150		383,4	384,3	
151		383,4	384,3	
152		509,8	510,4	
153		375,5	376,3	
154		313,4	314,3	

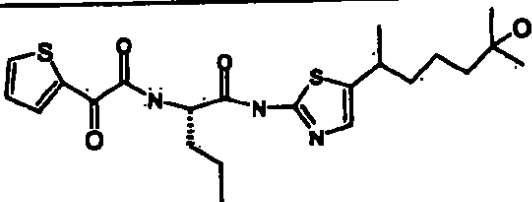
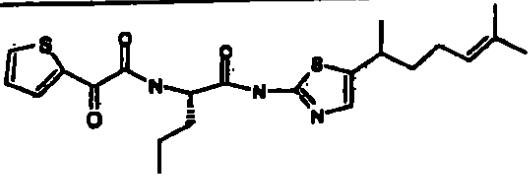
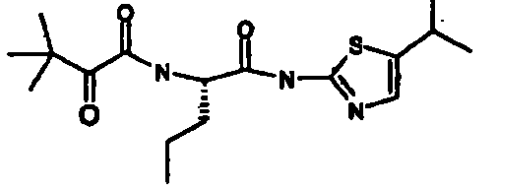
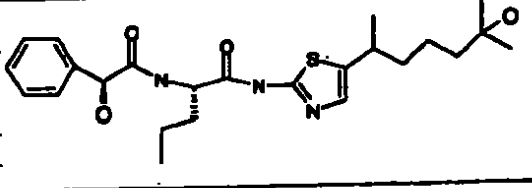
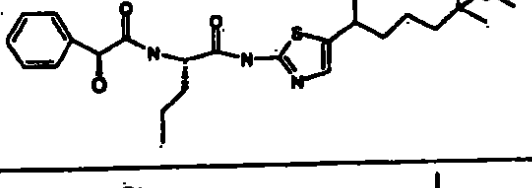
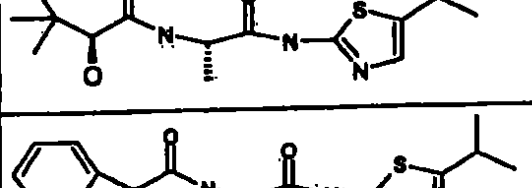
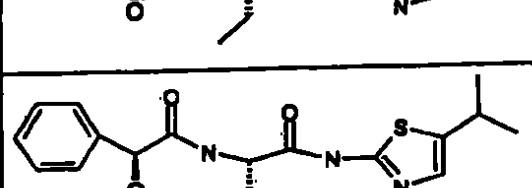
12/17/2

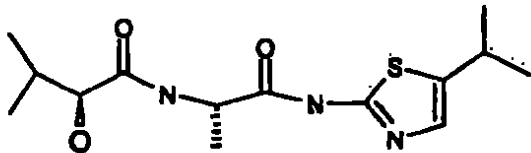
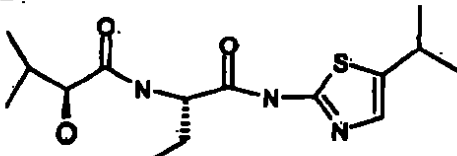
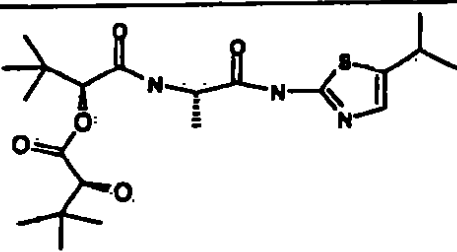
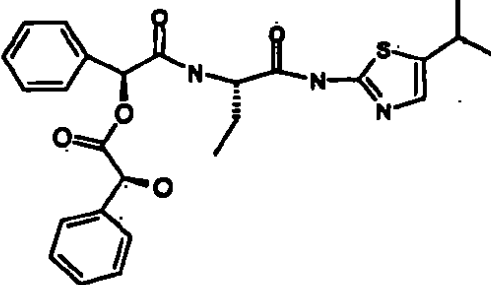
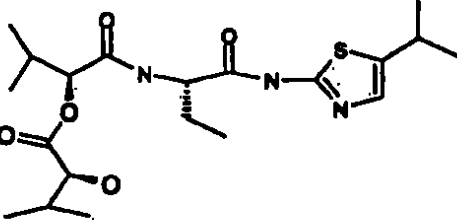
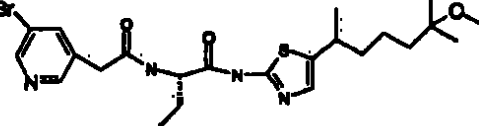
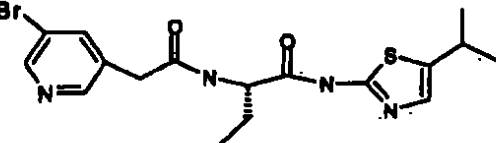
155		361,5	362,4	
158		496,6	470,3	
167		483,6	484,4	
158		399,6	400,4	
159		413,6	414,4	
160		413,6	414,4	
161		433,6	434,4	
162		447,6	448,4	

1970
1978

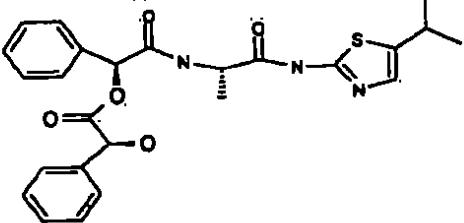
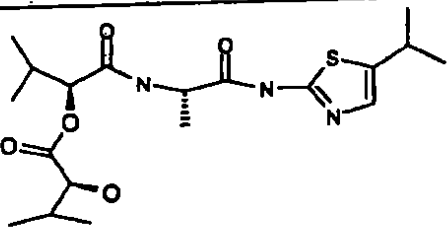
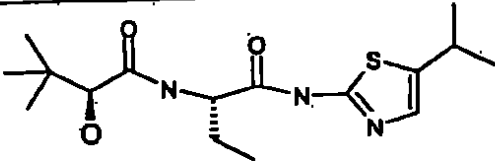
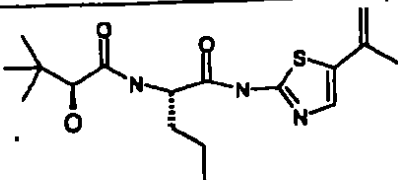
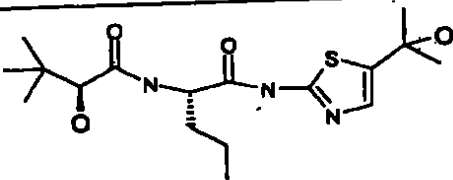
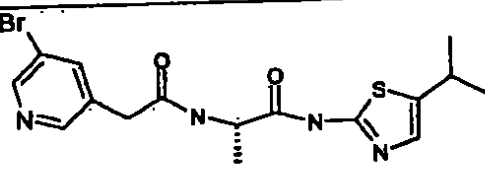
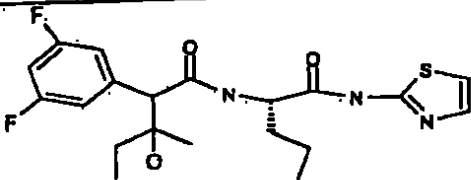
163		437.6	438.4	
164		451.6	452.4	
165		497.5	498.3	
166		511.5	513.3	
167		455.7	456.3	
168		441.6	442.3	
169		479.7	480.3	

129
179

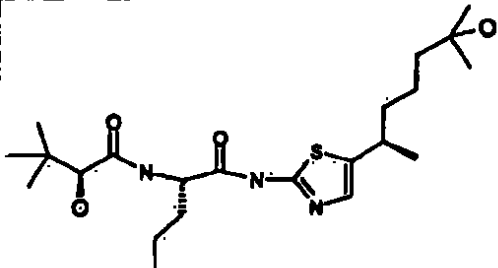
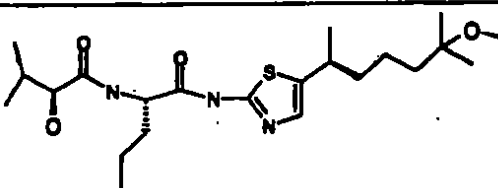
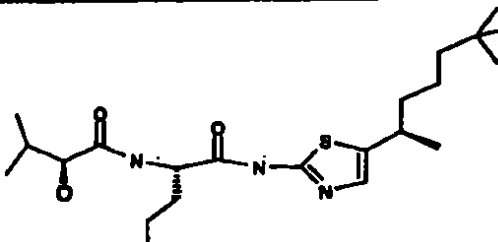
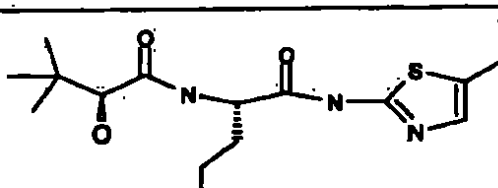
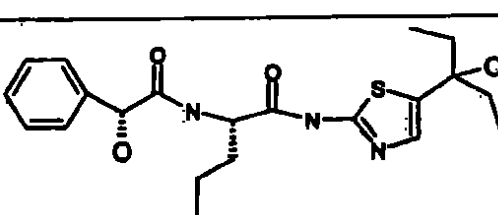
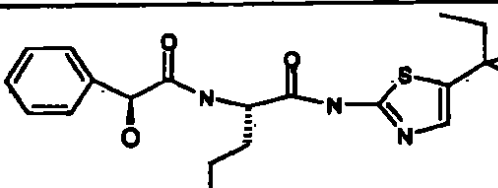
170		465.6	466.3	
171		447.6	448.3	
172		353.5	355.3	
173		461.6	462.3	
174		475.7	476.3	
175		327.4	328.3	
176		361.5	362.3	
177		347.4	348.3	

178		313,4	314,2	
179		327,4	328,3	
180		441,6	442,5	
181		495,6	496,4	
182		427,6	428,5	
183		539,54	541,4	
184		425,4	427,3	

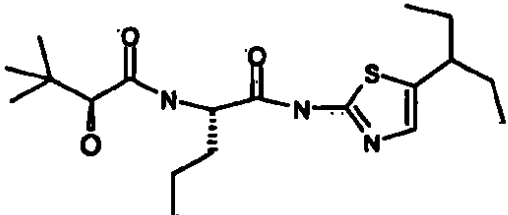
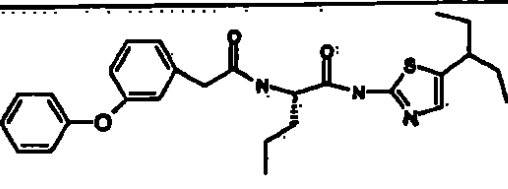
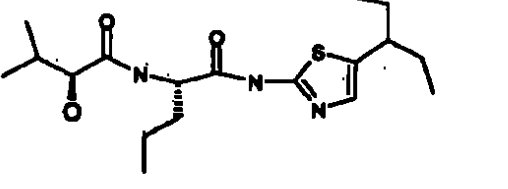
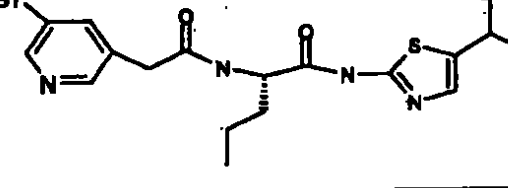
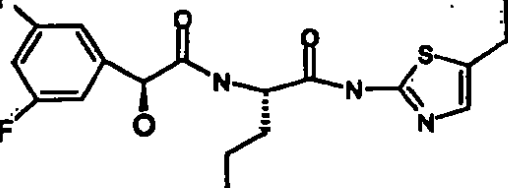
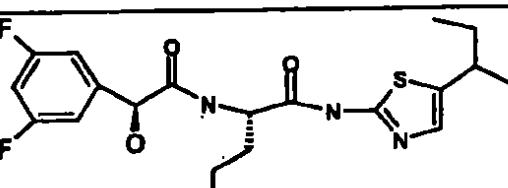
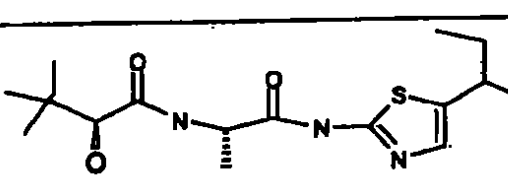
181

185		481,6	482,4	
186		413,5	414,4	
187		341,5	342,3	
188		353,5	354,3	
189		371,5	372,3	
190		411,3	413,1	
191		425,5	426,2	

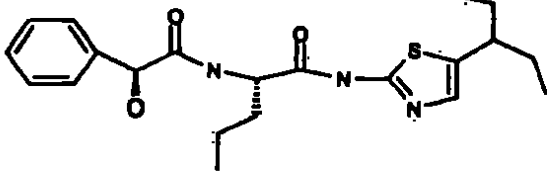
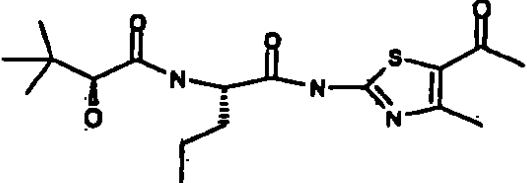
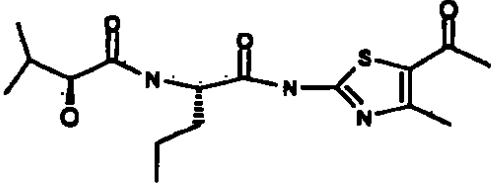
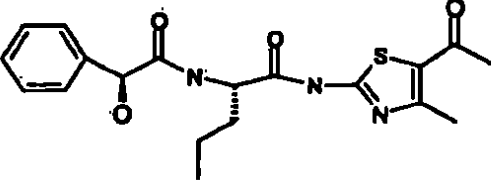
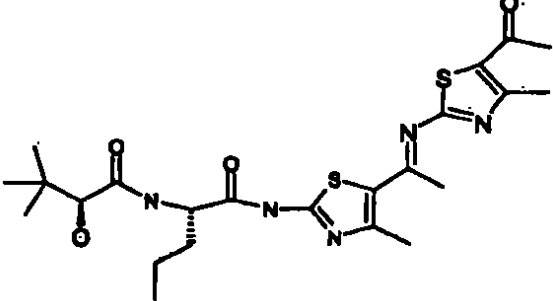
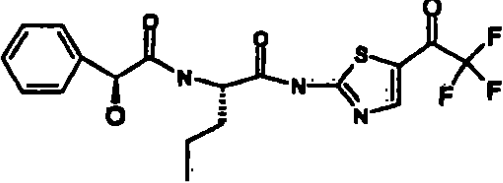
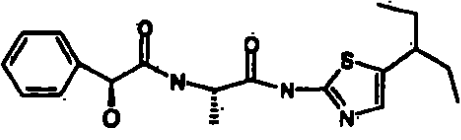
183

199		441.8	442.5	
200		441.8	442.5	
201		441.8	442.5	
202		355.8	356.4	
203		419.5	420.2	
204		419.5	420.2	

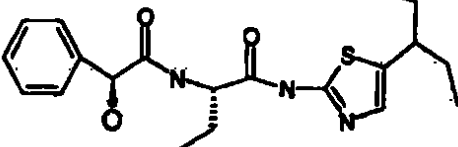
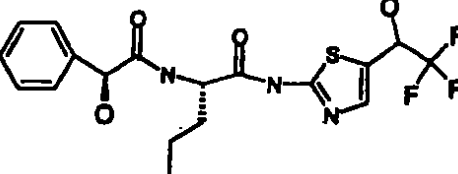
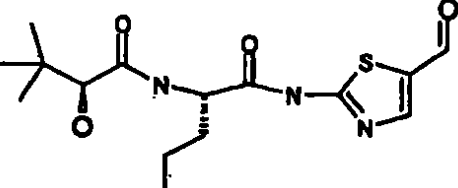
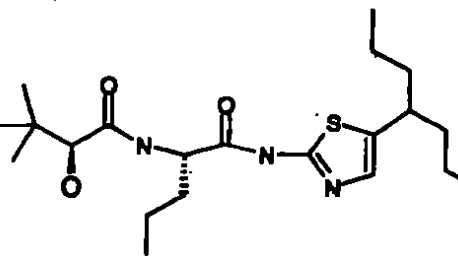
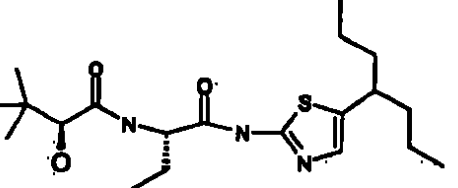
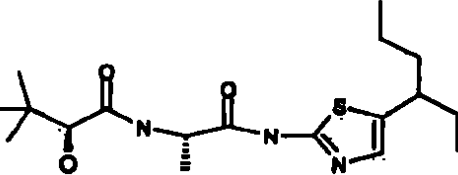
184

205		383,6	384,4	
206		479,6	480,4	
207		369,5	370,4	
208		467,4	467,2 469,2	
209		439,5	440,3	
210		439,5	440,3	
211		355,5	358,3	

185
185

212		403,5	404,4	
213		369,5	370,4	
214		355,5		354,3
215		389,5	390,3	
216		507,7	508,4	
217		429,4	430,2	
218		375,5	376,3	

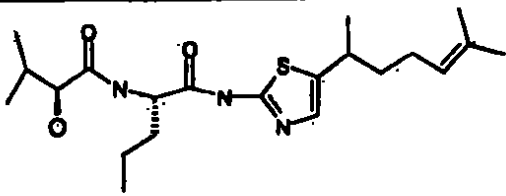
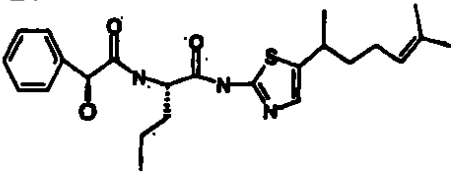
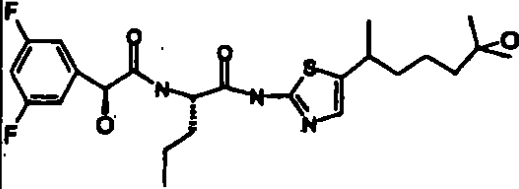
126
186

219		389,5	390,3	
220		431,4	432,4	
221		341,4	342,4	
222		411,6	412,4	
223		397,6	398,4	
224		383,6	384,4	

X87
187

225		353,5	354,4	
226		412,8	413,5	
227		428,8	427,5	
228		398,8	397,4	
229		426,8	427,3	
230		397,8	398,5	
231		427,8	429,8	428,5

188
188

232		409.6	411.5	
233		443.6	445.5	
234		497.6	498.5	

5

10

15

20

25

30

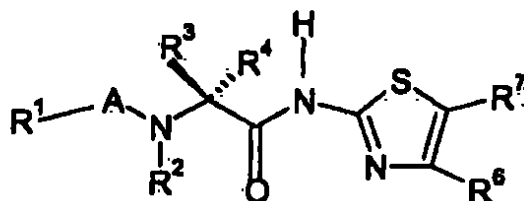
35

X 189

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o sus sales farmacéuticamente aceptables, de fórmula:

5



I

en la que:

A se selecciona de los restos $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^9-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Z}-$, $-\text{C}(=\text{S})\text{Z}-$, $-\text{C}(=\text{NR}^5)\text{Z}-$, y $-\text{S}(\text{O})_2-$;

10 en los que Z es un resto $-\text{CH}_2-$, un resto $-\text{CH}(\text{OH})-$, un resto $-\text{CH}(\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{11})-$, un resto $-\text{CH}(\text{NR}^9\text{R}^{10})-$, un resto $-\text{CH}(\text{CH}_2(\text{OH}))-$, un resto $-\text{CH}(\text{CH}(\text{alquilo de } \text{C}_1-\text{C}_4)(\text{OH}))-$, o un resto $-\text{CH}(\text{C}(\text{alquilo de } \text{C}_1-\text{C}_4)(\text{alquilo de } \text{C}_1-\text{C}_4)(\text{OH}))-$;

R¹ se selecciona de un resto alquilo de C_1-C_{20} y un resto -alcoxi de C_1-C_{20} , un resto cicloalquilo de C_3-C_8 , un resto cicloalquenilo de (C_4-C_8) , un resto bi- o tricicloalquilo de $(\text{C}_5-\text{C}_{11})$, un resto bi- o tricicloalquenilo de $(\text{C}_7-\text{C}_{11})$, un resto heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), un resto arilo de $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$, o un resto heteroarilo (de 5-14 miembros), en el que dichos restos alquilo y alcoxi contienen opcionalmente cada uno de uno a cinco dobles o triples enlaces, y en el que cada átomo de hidrógeno de dichos grupos alquilo y alcoxi está opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor;

25 en la que cuando R¹ es un grupo alquilo o alcoxi, R¹ está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes R^{1a}, y en la que cuando R¹ es un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, entonces R¹ está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes R^{1b};

30

440
190

R^{1a} se selecciona independientemente en cada caso de los restos -OH, -alquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -alcoxi de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente
 5 contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -S(O)_nR¹¹, -C(=O)OR¹², -cicloalquilo de C_3-C_8 , -cicloalquenilo de C_4-C_8 , -bi- o -tricicloalquilo de (C_5-C_{11}), -bi- o -tricicloalquenilo de (C_7-C_{11}), -
 10 heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), -arilo de (C_6-C_{14}), -heteroarilo (de 5-14 miembros), -áriloxi de (C_6-C_{14}), y -heteroariloxi (de 5-14 miembros), en el que dichos grupos alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalquenilo, heterocicloalquilo,
 15 arilo, heteroarilo, ariloxi y heteroariloxi están cada uno opcional e independientemente sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^{1b} ;

R^{1b} se selecciona independientemente en cada caso de los restos -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -
 20 C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -OH, -alquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -alcoxi de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -hidroxialquilo de C_1-C_6 , -
 25 ariloxi de (C_6-C_{14}), -heteroariloxi (de 5-14 miembros), -arilo de (C_6-C_{14}), -heteroarilo (de 5-15 miembros), y -alquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces e independientemente sustituido con de uno a seis átomos independientemente se-
 30 leccionados de F, Cl, Br y I;

R^2 se selecciona de los restos -H, -alquilo de C_1-C_4 que opcionalmente contiene uno o dos dobles o triples enlaces, -C(=O)(alquilo de C_1-C_4), -arilo de C_6-C_{10} , -SO₂-(arilo de C_6-C_{10}), y -SO₂-CH₂-(arilo de C_6-C_{10}), y R^2 está opcional-
 35 mente sustituido con de uno a tres sustituyentes R^{1b} ;

R^3 se selecciona de los restos alquilo de C_1-C_6 , -alquenilo de C_2-C_6 , -alquinilo de C_2-C_6 , -(alquilenilo de C_{6e} -

141
191

ro-C₄)-(cicloalquilo de C₃-C₆), y -(alquilenos de C_{cero}-C₄)-(cicloalquenilo de C₃-C₆), en el que dichos grupos alquilo, alquenilo y alquinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado de los grupos -OH, alcoxi de C₁-C₄, y -S-(alquilo de C₁-C₄);

R⁴ es un átomo de H, D, F, o un grupo alquilo de C₁-C₄; u, opcionalmente, R³ y R⁴ pueden formar conjuntamente un resto ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolino, piperidino, o perhidro-2H-pirano, en la que dicho resto formado por R³ y R⁴ está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos -OH, -Cl, -F, -CN, -CF₃, metilo, etilo, metoxi, etoxi, alilo, y -OCF₃;

R⁵ se selecciona de los restos -H, -alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^{1a}, y -arilo de C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos R^{1a};

o R⁵ y R¹ pueden opcionalmente formar conjuntamente un anillo heteroarilo de cinco a catorce miembros o un anillo heterocicloalquilo de cinco a ocho miembros, en la que dicho anillo heteroarilo contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de N, O y S, y dicho anillo heterocicloalquilo contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de N-R⁹, O, y S(O)_{cero-2}, y en la que dicho anillo heterocicloalquilo contiene opcionalmente de uno a tres dobles enlaces, y en la que dicho anillo heteroarilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes R^{1b};

R⁶ se selecciona de los restos -H, -alquilo de C₁-C₂₀, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -CF₃, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -C(=NR⁹)R¹⁵, -cicloalquilo de (C₃-C₁₂), -cicloalquenilo de (C₄-C₁₂), y -arilo de (C₆-C₁₀), en la que dichos restos alquilo, alquilenos, cicloalquilo, cicloalquenilo, y arilo de R⁶ están cada uno opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes R^{1b};

R⁷ se selecciona de los restos H, -Cl, -F, -Br, -I, -

Feb
1972

CN, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(=\text{NR}^9)\text{R}^{15}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{alquilo de } \text{C}_1\text{-C}_{20}$, $-\text{alcoxi de } \text{C}_1\text{-C}_{20}$, $-(\text{alquilenos de } \text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4)-(\text{cicloalquilo de } \text{C}_3\text{-C}_{12})$, $-(\text{alquilenos de } \text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4)-(\text{cicloalquilenos de } (\text{C}_4\text{-C}_{12}))$, $-(\text{alquilenos de } \text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4)-(\text{bi- o tricycloalquilo de } (\text{C}_5\text{-C}_{20}))$, $-(\text{alquilenos de } \text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4)-(\text{bi- o tricycloalquilenos de } (\text{C}_7\text{-C}_{20}))$, $-(\text{alquilenos de } \text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4)-(\text{heterocicloalquilo (de 3-12 miembros)})$, $-(\text{alquilenos de } \text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4)-(\text{heterobi- o heterotricicloalquilo (de 7-20 miembros)})$, $-(\text{alquilenos de } \text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4)-(\text{arilo de } (\text{C}_6\text{-C}_{14}))$, y $-(\text{alquilenos de } \text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4)-(\text{heteroarilo (de 5-15 miembros)})$, en la que R^7 está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los grupos R^{1a} , $-(\text{CH}_2)_{1-10}\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{cicloalquilo de } \text{C}_3\text{-C}_{12}$, $-(\text{heterocicloalquilo (de 4-12 miembros)})$, $-\text{arilo de } (\text{C}_6\text{-C}_{14})$, $-(\text{heteroarilo de (5-15 miembros)})$, $-(\text{heterocicloalquiloxi (de 4-12 miembros)})$, $-\text{ariloxi de } (\text{C}_6\text{-C}_{12})$ y $-(\text{heteroariloxi (de 5-12 miembros)})$; dichos restos cicloalquilo, cicloalquilenos, bi- o tricycloalquilo, bi- o tricycloalquilenos, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo de R^7 están cada uno opcional e independientemente sustituidos con de uno a seis átomos de F; dichos restos alquilo, alcoxi y alquilenos de R^7 contienen opcionalmente cada uno de uno a cinco dobles o triples enlaces; y cada átomo de hidrógeno de dichos restos alquilo, alcoxi y alquilenos de R^7 está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor;

o R^6 y R^7 pueden conjuntamente formar, opcionalmente, un anillo $-\text{arilo de } (\text{C}_6\text{-C}_{10})$, un anillo $-\text{cicloalquilo o -cicloalquilenos de } (\text{C}_6\text{-C}_9)$, un anillo heterocicloalquilo o heterocicloalquilenos de cinco a ocho miembros, un anillo $-\text{bicycloalquilo o -bicycloalquilenos de } (\text{C}_{10}\text{-C}_{14})$, o un anillo heterobicycloalquilo o heterobicycloalquilenos de diez a catorce miembros fundido con el anillo de tiazol de fórmula I, en la que de uno a tres miembros de dichos anillos heterocicloalquilo y heterocicloalquilenos, y de uno a cinco miembros de dichos anillos heterobicycloalquilo y heterobicycloalquilenos se seleccionan independientemente de N-R^9 , O, y $\text{S}(\text{O})_{\text{cero-2}}$, y en la que dichos anillos arilo,

193

O, y $S(O)_{\text{cero}-2}$, y en la que dichos anillos arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, bicicloalquilo, bicicloalqueno, heterobicicloalquilo, y heterobicicloalqueno están opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos R^{1b} ;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de los restos $-H$, $-OH$, $-alquilo$ de C_1-C_6 , que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, $-alcoxi$ de C_1-C_6 , que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$, $-(alquileo \text{ de } C_{\text{cero}}-C_4)-(cicloalquilo \text{ de } C_3-C_8)$, $-(alquileo \text{ de } C_{\text{cero}}-C_4)-(cicloalqueno \text{ de } C_4-C_8)$, $-(alquileo \text{ de } C_{\text{cero}}-C_4)-(bi- \text{ o } tricicloalquilo \text{ de } (C_5-C_{11}))$, $-(alquileo \text{ de } C_{\text{cero}}-C_4)-(bi- \text{ o } tricicloalqueno \text{ de } (C_7-C_{11}))$, $-(alquileo \text{ de } C_{\text{cero}}-C_4)-(arilo \text{ de } C_6-C_{14})$, $-(alquileo \text{ de } C_{\text{cero}}-C_4)-(heterocicloalquilo \text{ de } 3-8 \text{ miembros})$, y $-(alquileo \text{ de } C_{\text{cero}}-C_4)-(heteroarilo \text{ de } 5-14 \text{ miembros})$, en los que dichos restos cicloalquilo, cicloalqueno, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalqueno, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están cada uno opcional e independientemente sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$, $-OH$, $-alquilo$ de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, $-alcoxi$ de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, $-hidroxialquilo$ de C_1-C_6 , $-ariloxi$ de (C_6-C_{14}) , $-heteroariloxi$ (de 5-14 miembros), $-(C_{\text{cero}}-C_4)-(arilo \text{ de } (C_6-C_{14}))$, $-(C_{\text{cero}}-C_4)-(heteroarilo \text{ de } 5-14 \text{ miembros})$, y $-alquilo$ de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces e independientemente susti-

194

tuido con de uno a seis átomos independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I;

o NR^9R^{10} puede opcional e independientemente formar un resto heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros en el anillo, dicho resto heterocicloalquilo comprendiendo opcional e independientemente uno o dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de N- R^9 , O, y $\text{S}(\text{O})_{\text{cero}-2}$, y que opcional e independientemente contiene de uno a tres dobles enlaces, y estando dicho resto heterocicloalquilo independiente y opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, - $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, - $\text{C}(=\text{O})\text{ONR}^{14}\text{R}^{15}$, - $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, - $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$, - $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, - $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, -OH, -alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_6$ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -hidroxialquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -ariloxi de ($\text{C}_6\text{-C}_{14}$), -heteroariloxi (de 5-14 miembros), -($\text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4$)-(arilo de ($\text{C}_6\text{-C}_{14}$)), -($\text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4$)-(heteroarilo de 5-14 miembros), y -alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$ que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces e independientemente sustituido con de uno a seis átomos independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de los restos H, -alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$, -(alquilenos de $\text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4$)-(cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_8$), -(alquilenos de $\text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4$)-(cicloalquilenos de $\text{C}_4\text{-C}_8$), -(alquilenos de $\text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4$)-(bi- o tricicloalquilo de ($\text{C}_5\text{-C}_{11}$)), y -(alquilenos de $\text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4$)-(bi- o tricicloalquilenos de ($\text{C}_7\text{-C}_{11}$)), -(alquilenos de $\text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4$)-(arilo de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$), -(alquilenos de $\text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4$)-(heterocicloalquilo (de 3-8 miembros)), y -(alquilenos de $\text{C}_{\text{cero}}\text{-C}_4$)-(heteroarilo (de 5-14 miembros)), y R^{11} y R^{12} están independiente y opcionalmente sustituidos con de uno a tres grupos R^{1b} ;

R^{13} se selecciona de los restos H, -alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$,

195

que opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, - (alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(cicloalquilo de C_3-C_{12}), -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(cicloalquenilo de C_4-C_{12}), -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(bi- o tricicloalquilo de (C_5-C_{20})), y -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(bi- o tricicloalquenilo de (C_7-C_{20})), -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(arilo de C_6-C_{14}), -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heterocicloalquilo (de 3-12 miembros)), -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heterobi- o heterotricicloalquilo (de 7-20 miembros)), y -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heteroarilo (de 5-14 miembros)), y R^{13} está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes R^{1b} ;

R^{14} y R^{15} se seleccionan cada uno independientemente de los restos -H, -alquilo de C_1-C_{20} , que independiente y opcionalmente contiene de uno a cinco dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, - $C(=O)R^{11}$, - $S(O)_nR^{11}$, - $C(=O)OR^{12}$, - $S(O)_nNR^{11}R^{12}$, -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(cicloalquilo de C_3-C_{12}), -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(cicloalquenilo de C_4-C_{12}), -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(bi- o tricicloalquilo de (C_5-C_{20})), -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(bi- o tricicloalquenilo de (C_7-C_{20})), -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(arilo de C_6-C_{14}), -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heterocicloalquilo de 3-8 miembros), y -(alquileno de $C_{\text{cero}}-C_4$)-(heteroarilo de 5-14 miembros), en los que dichos restos cicloalquilo, cicloalquenilo, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalquenilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están cada uno opcional e independientemente sustituidos con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos -alquilo de C_1-C_6 , que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NH₂, -OH, -C(=O)H, -S(O)_nH, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -S(O)_nNH₂, -alcoxi de C_1-C_6 , que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles

Feb/96

o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -hidroxialquilo de C_1-C_6 , que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -heteroariloxi (de 5-14 miembros), -(ariloxi de C_6-C_{14}), -(alquilenos de $C_{cero}-C_4$)-(arilo de C_6-C_{14}), -(alquilenos de $C_{cero}-C_4$)-(heteroarilo de (5-14 miembros)), y -alquilo de C_1-C_6 independientemente sustituido con de uno a seis átomos independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I, y que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces;

o $NR^{14}R^{15}$ puede opcional e independientemente formar un resto heterocicloalquilo de cuatro a siete miembros en el anillo, dicho resto heterocicloalquilo comprendiendo opcional e independientemente uno o dos heteroátomos adicionales independientemente seleccionados de N- R^9 , O, y $S(O)_{cero-2}$, y que opcional e independientemente contiene de uno a tres dobles enlaces, y estando dicho resto heterocicloalquilo independiente y opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de los restos -alquilo de C_1-C_6 , que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, - NO_2 , - NH_2 , -OH, - $C(=O)H$, - $S(O)_nH$, - $C(=O)OH$, - $C(=O)NH_2$, - $S(O)_nNH_2$, -alcoxi de C_1-C_6 , que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -hidroxialquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -heteroariloxi (de 5-14 miembros), -(ariloxi de C_6-C_{14}), -(alquilenos de $C_{cero}-C_4$)-(arilo de C_6-C_{14}), -(alquilenos de $C_{cero}-C_4$)-(heteroarilo de (5-14 miembros))

147
197

bros)), y -alquilo de C_1-C_6 que independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles o triples enlaces e independientemente sustituido con de uno a seis átomos independientemente seleccionados de F, Cl, Br y I; y

5 n es en cada caso un número entero independientemente seleccionado de cero, 1, 2 y 3.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A es un resto $-C(=O)Z-$ o $-C(=O)C(=O)-$.

10

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que Z es un resto $-CH_2-$ o $-CH(OH)-$.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, ó 3, en el que R^3 es un resto alilo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo o $-CH_2CH_2SCH_3$.

15

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^6 se selecciona de los restos hidrógeno, metilo, etilo, $-F$, $-Cl$, $-Br$, y $-CF_3$.

20

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R^1 es un resto -alquilo de C_2-C_{12} , cicloalquilo de C_3-C_9 , cicloalquenilo de (C_4-C_8) , -bi- o tricicloalquilo de (C_5-C_{11}) , -bi- o tricicloalquenilo de (C_7-C_{11}) , heterocicloalquilo (de 3-8 miembros), -arilo de (C_6-C_{10}) , -heteroarilo (de 5-10 miembros), o alquilo de C_1-C_4 sustituido con R^{1a} en el que R^{1a} es un resto -arilo de (C_6-C_{10}) o -heteroarilo de (5-10 miembros).

25

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R^1 es un resto alquilo de C_2-C_{10} de cadena lineal o alquilo de C_3-C_{10} ramificado.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R^1 es un resto alquilo de C_3-C_{10} que com-

30

35

208
198

prende un átomo de carbono terciario o un resto alquilo de C₄-C₁₀ que comprende un átomo de carbono cuaternario.

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R¹ se selecciona de un grupo fenilo, tienilo y piridilo, opcional e independientemente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{1b}.

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R⁷ se selecciona de los restos -H, -alquilo de C₁-C₁₂ que opcionalmente contiene de uno a cinco dobles enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -alcoxi de C₁-C₂₀ que opcionalmente contiene de uno a cinco dobles enlaces y en el que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcionalmente reemplazado con un átomo de flúor, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -cicloalquilo de (C₃-C₁₂) opcionalmente sustituido con de uno a seis átomos de flúor, -(heterocicloalquilo (de 3-12 miembros)) opcionalmente sustituido con de uno a seis átomos de flúor, -arilo de (C₆-C₁₄), -(heteroarilo (de 5-15 miembros)), -CHO, -C(=O)(alquilo de C₁-C₁₅), -C(=O)(heterocicloalquilo (de 5-12 miembros)), -C(=O)(arilo de C₆-C₁₄), -C(=O)(heteroarilo (de 5-15 miembros)), -C(=O)(cicloalquilo de C₅-C₁₂), -C(=O)O(alquilo de C₁-C₈), -C(=O)N(alquilo de C₁-C₁₀)(alquilo de C₁-C₁₀), -C(=O)N(alquilo de C₁-C₁₀)(arilo de C₆-C₁₀), -C(=O)NH(arilo de C₆-C₁₀), -C(=O)N(alquilo de C₁-C₁₀)(heteroarilo (de 5-10 miembros)), -C(=O)NH(heteroarilo (de 5-10 miembros)), -C(=O)N(alquilo de C₁-C₁₀)(heterocicloalquilo (de 5-10 miembros)), -C(=O)NH(heterocicloalquilo (de 5-10 miembros)), -C(=O)N(alquilo de C₁-C₁₀)(cicloalquilo de C₅-C₁₀), -C(=O)NH(cicloalquilo de C₅-C₁₀), -S(O)_n(alquilo de C₁-C₁₅), -S(O)_n(cicloalquilo de C₅-C₁₂), -S(O)_n(arilo de C₆-C₁₅), -S(O)_n(heteroarilo (de 5-10 miembros)), en los que dichos restos alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente e independiente-

148
199

mente sustituidos con de uno a tres sustituyentes independiente-
 dientemente seleccionados de los restos -F, -Cl, -Br, -I, -
 OH, -alcoxi de C₁-C₆ que independiente y opcionalmente con-
 tiene de uno a tres dobles o triples enlaces, -NR⁹R¹⁰, -
 5 (CH₂)₁₋₁₀NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -S(O)_nR¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR⁹R¹⁰,
 -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -cicloalquilo de (C₃-C₁₂), -(heterocicloalquilo
 (de 4-12 miembros)), -arilo de (C₆-C₁₅), -(heteroarilo (de
 5-15 miembros)), -(heterocicloalcoxi (de 4-12 miembros)), -
 ariloxi de (C₆-C₁₂) y -(heteroariloxi (de 6-12 miembros)).

10

11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que
 R⁷ se selecciona de los restos -alquilo de C₁-C₁₂ que opcio-
 nalmente comprende de uno a cinco dobles enlaces y en el
 que cada átomo de hidrógeno está independiente y opcional-
 15 mente reemplazado con un átomo de flúor, -cicloalquilo de
 (C₃-C₁₂) opcionalmente sustituido con de uno a seis átomos
 de flúor, y -(heterocicloalquilo (de 3-12 miembros)) opcio-
 nalmente sustituido con de uno a seis átomos de flúor, en
 los que dichos restos alquilo, cicloalquilo, y heteroci-
 20 cloalquilo están cada uno opcional e independientemente
 sustituidos con de uno a tres sustituyentes independiente-
 mente seleccionados de los restos -OH, -alcoxi de C₁-C₆ que
 independiente y opcionalmente contiene de uno a tres dobles
 o triples enlaces, -NR⁹R¹⁰, -(CH₂)₁₋₆NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -
 25 C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -arilo de (C₆-C₁₅), -
 (heteroarilo (de 5-15 miembros)), -(heterocicloalcoxi (de
 4-12 miembros)), -ariloxi de (C₆-C₁₂) y -(heteroariloxi (de
 6-12 miembros)).

30 12. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccio-
 nado del grupo:

2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-(4-fenil-
 tiazol-2-il)-propionamida;

éster etílico del ácido 2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-
 35 acetilamino]-propionilamino}-4-fenil-tiazol-5-carboxílico;

éster etílico del ácido (2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-
 acetilamino]-pentanoilamino}-tiazol-4-il)-acético;

200
200

- [5-(4-nitrobencenosulfonilo)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
[5-(4-hidroxiaminobencenosulfonilo)-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
5 pentanoico;
[5-(4-aminobencenosulfonilo)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
N-[5-(5-bromo-tiofen-2-il)-tiazol-2-il]-2-[2-(3,5-
difluoro-fenil)-acetilamino]-butiramida;
10 [5-(4-bencilamino-bencenosulfonilo)-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;
benzotiazol-2-ilamida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-
fenil)-acetilamino]-pentanoico;
15 (5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
(5-nitro-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
20 difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
tiazol-2-ilamida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-
acetilamino]-pentanoico;
(5,6-dihidro-4H-ciclopentatiazol-2-il)-amida del ácido
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
25 (5-cloro-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
(4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
ácido (2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
30 pentanoilamino}-tiazol-4-il)-acético;
(5-amino-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
[5-(4-cloro-bencenosulfonil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
35 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[5-(5-metoxi-
1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-butiramida;
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-(5,6,7,8-

201

- tetrahidro-4H-cicloheptatiazol-2-il)-butiramida;
N-(4-ciclopentil-tiazol-2-il)-2-[2-(3,5-difluoro-
fenil)-acetilamino]-butiramida;
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-(6-metil-
5 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-il)-butiramida;
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-(5-
metilsulfanil-tiazol-2-il)-butiramida;
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-(5-isopropil-
tiazol-2-il)-butiramida;
10 {4-[(butil-etil-carbamoil)-metil]-tiazol-2-il}-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;
[4-(bencilcarbamoil-metil)-tiazol-2-il]-amida del áci-
do 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
15 (5-bromo-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-(4-fenil-
tiazol-2-il)-butiramida;
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-(4,5-difenil-
20 tiazol-2-il)-butiramida;
N-(5-acetil-tiazol-2-il)-2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-
acetilamino]-butiramida;
(4-etilcarbamoilmetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-
[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
25 N-(5-sec-butyl-tiazol-2-il)-2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-
acetilamino]-butiramida;
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-(6-metil-
benzotiazol-2-il)-butiramida;
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-(6-metoxi-
30 benzotiazol-2-il)-butiramida;
N-(6-cloro-benzotiazol-2-il)-2-[2-(3,5-difluoro-
fenil)-acetilamino]-butiramida;
N-(4-cloro-benzotiazol-2-il)-2-[2-(3,5-difluoro-
fenil)-acetilamino]-butiramida;
35 {4-[(ciclopropilmetilcarbamoil)-metil]-tiazol-2-il}-
amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;

202

- [1-(5-metil-tiazol-2-ilcarbamoil)-butil]-amida del
ácido 3,7-dimetil-oct-6-enoico;
- (5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-ciclohexil-
2-hidroxi-acetilamino)-pentanoico;
- 5 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-(4,5,6,7-
tetrahidro-benzotiazol-2-il)-butiramida;
- éster etílico del ácido 2-(2-{2-(3,5-difluoro-
fenil)-acetilamino}-butirilamino)-tiazol-4-il)-2-metil-
propiónico;
- 10 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[6-
(piperidin-1-sulfonil)-benzotiazol-2-il]-butiramida;
- (5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico;
- 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[5-(4-fluoro-
15 fenil)-tiazol-2-il]-butiramida;
- éster etílico del ácido (2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-
acetilamino]-butirilamino}-tiazol-4-il)-metoxiimino-
acético;
- (5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(5-bromo-
20 piridin-3-il)-acetilamino]-pentanoico;
- (5-butil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3-fenoxi-
fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- (5-isopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-
hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoico;
- 25 (5-isopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-
difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- dimetilamida del ácido 4-metil-2-{2-[2-(3-fenoxi-
fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-tiazol-5-carboxílico;
- (5-isopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(5-
30 bromo-piridin-3-il)-acetilamino]-pentanoico;
- [1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-butil]-amida del
ácido 3,7-dimetil-oct-6-enoico;
- (5-isopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-
hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoico;
- 35 2-hidroxi-N-[2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-
pentanoil]-N-(5-isopropil-tiazol-2-il)-3-metil-butiramida;
- [1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-butil]-amida del

103
203

- ácido 3,7-dimetil-oct-6-enoico;
- éster etílico del ácido 2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-4-etoximetil-tiazol-5-carboxílico;
- 5 amida del ácido 2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-tiazol-5-carboxílico;
- {5-[(4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-il)-acetil]-tiazol-2-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 10 [5-(metil-fenil-amino)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- (4-cloro-fenil)-amida del ácido 2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-4-metil-tiazol-5-carboxílico;
- 15 éster metílico del ácido 2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-tiazol-5-carboxílico;
- (5-acetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico.
- éster etílico del ácido (2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-tiazol-4-il)-acético;
- 20 éster etílico del ácido (2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-butirilamino}-tiazol-4-il)-metoxiimino-acético;
- éster metílico del ácido 2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-tiazol-5-carboxílico;
- 25 (5-acetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico;
- 30 (5-isopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butilamino)-pentanoico;
- (5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico;
- 35 (5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico;
- éster [1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-

204

- butilcarbamoil]-fenil-metílico del ácido hidroxifenil-acético;
- (5-isopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxifenil-acetilamino)-pentanoico;
- 5 (5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxifenil-acetilamino)-pentanoico;
- (4,5-dimetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxifenil-acetilamino)-pentanoico;
- 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-N-[5-(1,5-dimetilhexil)-tiazol-2-il]-butiramida;
- 10 (5-isopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-hexanoico;
- 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-N-[5-(5-hidroxifenil)-tiazol-2-il]-propionamida;
- 15 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-N-[5-(5-metoxifenil)-tiazol-2-il]-propionamida;
- 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxifenil-acetilamino]-N-[5-(5-hidroxifenil)-tiazol-2-il]-propionamida;
- 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxifenil-acetilamino]-N-[5-(5-metoxifenil)-tiazol-2-il]-propionamida;
- 20 2-hidroxifenil-N-[1-[5-(5-hidroxifenil)-tiazol-2-il]-3-metilbutiramida];
- 2-hidroxifenil-N-[1-[5-(5-metoxifenil)-tiazol-2-il]-3-metilbutiramida];
- 25 2-hidroxifenil-N-[1-[5-(5-hidroxifenil)-tiazol-2-il]-3,3-dimetilbutiramida];
- 2-hidroxifenil-N-[1-[5-(5-metoxifenil)-tiazol-2-il]-3,3-dimetilbutiramida];
- N-[5-(5-hidroxifenil)-tiazol-2-il]-2-(2-hidroxifenil-acetilamino)-propionamida;
- 30 2-(2-hidroxifenil-acetilamino)-N-[5-(5-metoxifenil)-tiazol-2-il]-propionamida;
- N-[5-(5-hidroxifenil)-tiazol-2-il]-2-(2-oxo-2-tiofenil-acetilamino)-propionamida;
- 35 N-[5-(5-metoxifenil)-tiazol-2-il]-2-(2-oxo-2-tiofenil-acetilamino)-propionamida;
- 2-[2-(5-bromopiridin-3-il)-acetilamino]-N-[5-(5-

205

- hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-propionamida;
2-[2-(5-bromo-piridin-3-il)-acetilamino]-N-[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-propionamida;
[5-(1,3,3-trimetil-butyl)-tiazol-2-il]-amida del ácido
5 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoico;
10 tiazol-2-ilamida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-
3-hidroxi-3-metil-butirilamino]-pentanoico;
[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
éster etílico del ácido 2-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-
15 butirilamino)-butirilamino]-4-trifluorometil-tiazol-5-
carboxílico;
bencil-tiazol-2-il-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-
fenil)-acetilamino]-pentanoico;
[5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del
20 ácido 2-(2-oxo-2-tiofen-2-il-acetilamino)-pentanoico;
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[5-(5-metoxi-
1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-butiramida;
[5-(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-(2-oxo-2-tiofen-2-il-acetilamino)-pentanoico;
25 [5-(1,5-dimetil-hex-4-enil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-(2-oxo-2-tiofen-2-il-acetilamino)-pentanoico;
(5-isopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(3,3-
dimetil-2-oxo-butirilamino)-pentanoico;
[5-(1-etil-1-hidroxi-propil)-tiazol-2-il]-amida del
30 ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
[5-(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-(2-hidroxi-2-fenil-acetilamino)-pentanoico;
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[5-(5-metoxi-
1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-butiramida;
35 [5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-(2-hidroxi-2-fenil-acetilamino)-pentanoico;
2-hidroxi-N-[1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoyl)-

706
206

- etil]-3,3-dimetil-butiramida;
 2-(2-hidroxi-2-fenil-acetilamino)-N-(5-isopropil-
 tiazol-2-il)-butiramida;
 2-(2-hidroxi-2-fenil-acetilamino)-N-(5-isopropil-
 5 tiazol-2-il)-propionamida;
 2-hidroxi-N-[1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-
 etil]-3-metil-butiramida;
 2-hidroxi-N-[1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-
 propil]-3-metil-butiramida;
 10 éster 1-[1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-
 etilcarbamoil]-2,2-dimetil-propílico del ácido 2-hidroxi-
 3,3-dimetil-butírico;
 éster [1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-
 propilcarbamoil]-fenil-metílico del ácido 2-hidroxi-fenil-
 15 acético;
 éster 1-[1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-
 propilcarbamoil]-2-metil-propílico del ácido 2-hidroxi-3-
 metil-butírico;
 éster 1-{1-[1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-
 20 propilcarbamoil]-2-metil-propoxycarbonilo}-2-metil-
 propílico del ácido 2-hidroxi-3-metil-butírico;
 2-[2-(5-bromo-piridin-3-il)-2-hidroxi-acetilamino]-N-
 [5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-butiramida;
 2-[2-(5-bromo-piridin-3-il)-acetilamino]-N-(5-
 25 isopropil-tiazol-2-il)-butiramida;
 éster [1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-
 etilcarbamoil]-fenil-metílico del ácido 2-hidroxi-fenil-
 acético;
 éster 1-[1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-
 30 etilcarbamoil]-2-metil-propílico del ácido 2-hidroxi-3-
 metil-butírico;
 2-hidroxi-N-[1-(5-isopropil-tiazol-2-ilcarbamoil)-
 propil]-3,3-dimetil-butiramida;
 (5-isopropenil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-
 35 hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
 [5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiazol-2-il]-amida del
 ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;

207
207

- 2-[2-(5-bromo-piridin-3-il)-acetilamino]-N-(5-isopropil-tiazol-2-il)-propionamida;
- [1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-butil]-amida del ácido 2-(3,5-difluoro-fenil)-3-hidroxi-3-metil-pentanoico;
- 5 [5-(1,3,3-trimetil-butil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
- [1-(5-metil-tiazol-2-ilcarbamoil)-butil]-amida del ácido 1-(3,5-difluoro-fenil)-ciclopentanocarboxílico;
- 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[5-(1,5-dimetil-hex-4-enil)-tiazol-2-il]-propionamida;
- 10 [5-(1-butirilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(1-butirilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 15 [5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(1,5-dimetil-hex-4-enil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
- (5-isopropil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-amino-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
- 20 [5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
- [5-(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
- 25 [5-(5-metoxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoico;
- (5-acetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
- 30 [5-(1-propil-butil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(1-etil-3-metil-butil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(1-etil-1-hidroxi-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 35 [5-(1-etil-1-hidroxi-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;

208

- [5-(1-hidroxietil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoico;
- (5-acetil-4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 5 [5-(1-butilamino-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [4-metil-5-(1-propilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(3,3-dimetil-ciclohexil)-tiazol-2-il]-amida del
- 10 ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoico;
- (5-etil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-
- 15 pentanoico;
- (5-formil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoico;
- (5-etilsulfanil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 20 (8H-3-tia-1-aza-ciclopenta[a]inden-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [4-fenil-5-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 25 éster etílico del ácido (2-{2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-tiazol-5-ilmetilsulfanil)-acético;
- [5-(1-hidroxietil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 30 [5-(1-etil-propenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(1-etil-1-hidroxipropil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-hidrox-2-fenil-acetilamino)-pentanoico;
- {5-[1-(2-metoxietilamino)-etil]-4-metil-tiazol-2-il}-
- 35 amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [4-metil-5-(1-pirrolidin-1-il-etil)-tiazol-2-il]-amida

209
209

- del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;
- [5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-
hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
- 5 [5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-
(3-fenoxi-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-
hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoico;
- [5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-
10 (5-bromo-piridin-3-il)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(1,3-dimetil-but-1-enil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(1-isobutil-vinil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-
[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 15 {5-[(1-bencil-piperidin-4-ilamino)-metil]-tiazol-2-
il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;
- [5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-
(3,5-difluoro-fenil)-2-hidroxi-acetilamino]-pentanoico;
- 20 [4-metil-5-(1-metilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(1-etilamino-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(1-isopropilamino-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida
25 del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;
- {5-[1-(2-hidroxi-etilamino)-etil]-4-metil-tiazol-2-
il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;
- 30 [4-metil-5-(1-morfolin-4-il-etil)-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;
- {4-metil-5-[1-(4-metil-piperazin-1-il)-etil]-tiazol-2-
il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
35 pentanoico;
- 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-N-[5-(1-etil-
propil)-tiazol-2-il]-propionamida;

710
210

N-{1-[5-(1-etil-propil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-etil}-2-hidroxi-3,3-dimetil-butiramida;

[5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-2-fenil-acetilamino)-pentanoico;

5 {5-{[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

{5-[1-(3,3-dimetil-butilamino)-etil]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
10 pentanoico;

[5-(1-isobutilamino-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

{4-metil-5-[1-(3-metil-butilamino)-etil]-tiazol-2-il}-
15 amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

(5-hidroximetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

(5-morfolin-4-ilmetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

{5-[(butil-etil-amino)-metil]-tiazol-2-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

(5-trimetilsilanil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

25 (5-acetil-4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;

(5-acetil-4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3-metil-butirilamino)-pentanoico;

(5-acetil-4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-2-fenil-acetilamino)-pentanoico;

{5-[1-(5-acetil-4-metil-tiazol-2-ilimino)-etil]-4-metil-tiazol-2-il}-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;

(5-trifluoroacetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-2-fenil-acetilamino)-pentanoico;

{5-[(1-etil-propilamino)-metil]-tiazol-2-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

211
24

- N-[5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-2-(2-hidroxi-2-fenil-acetilamino)-propionamida;
- N-[5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-2-(2-hidroxi-2-fenil-acetilamino)-butiramida;
- 5 (5-etilaminometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- (5-dimetilaminometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 10 [5-(isopropilamino-metil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- [5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-2-fenil-acetilamino)-pentanoico;
- (5-aminometil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;
- 15 (5-formil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
- [5-(1-propil-butyl)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
- 20 2-hidroxi-3,3-dimetil-N-{1-[5-(1-propil-butyl)-tiazol-2-ilcarbamoyl]-propil}-butiramida;
- 2-hidroxi-3,3-dimetil-N-{1-[5-(1-propil-butyl)-tiazol-2-ilcarbamoyl]-etil}-butiramida;
- (4-metil-5-vinil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
- 25 {5-[(3-metil-butylamino)-metil]-tiazol-2-il}-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
- {5-[(3,3-dimetil-butylamino)-metil]-tiazol-2-il}-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
- 30 [5-(isobutylamino-metil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
- (5-{[metil-(3-metil-butyl)-amino]-metil}-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
- 35 [5-(1,3,3-trimetil-butyl)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetil-butirilamino)-pentanoico;
- [5-(1,3,3-trimetil-butyl)-tiazol-2-il]-amida del ácido

9/12
2/2

- 2- (2-hidroxi-3-metil-butirilamino) -pentanoico;
 [4-metil-5- (1-fenetilamino-etil) -tiazol-2-il] -amida
 del ácido 2- [2- (3,5-difluoro-fenil) -acetilamino] -
 pentanoico;
- 5 [5- (1-bencilamino-etil) -4-metil-tiazol-2-il] -amida del
 ácido 2- [2- (3,5-difluoro-fenil) -acetilamino] -pentanoico;
 (5-acetil-tiazol-2-il) -amida del ácido 2- [2- (3,5-
 difluoro-fenil) -acetilamino] -pentanoico;
- 10 [5- (5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil) -tiazol-2-il] -amida
 del ácido 2- (2-hidroxi-3-metil-butirilamino) -pentanoico;
 [5- (1,5-dimetil-hex-4-enil) -tiazol-2-il] -amida del
 ácido 2- (2-hidroxi-3-metil-butirilamino) -pentanoico;
- [5- (1,5-dimetil-hex-4-enil) -tiazol-2-il] -amida del
 ácido 2- (2-hidroxi-2-fenil-acetilamino) -pentanoico;
- 15 [5- (5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil) -tiazol-2-il] -amida
 del ácido 2- [2- (3,5-difluoro-fenil) -acetilamino] -
 pentanoico;
- [5- (5-metoxi-1,5-dimetil-hexil) -tiazol-2-il] -amida del
 ácido 2- [2- (3,5-difluoro-fenil) -acetilamino] -pentanoico;
- 20 [5- (1,5-dimetil-hex-4-enil) -tiazol-2-il] -amida del
 ácido 2- [2- (3,5-difluoro-fenil) -acetilamino] -pentanoico;
 [5- (5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil) -tiazol-2-il] -amida
 del ácido 2- [2- (3,5-difluoro-fenil) -2-hidroxi-acetilamino] -
 pentanoico;
- 25 {4-metil-5- [1- (2,2,2-trifluoro-etilamino) -etil] -
 tiazol-2-il} -amida del ácido 2- [2- (3,5-difluoro-fenil) -
 acetilamino] -pentanoico;
- [5- (1-dimetilamino-etil) -4-metil-tiazol-2-il] -amida
 del ácido 2- [2- (3,5-difluoro-fenil) -acetilamino] -
 30 pentanoico;
- {5- [1- (2-hidroxi-etilamino) -etil] -4-metil-tiazol-2-
 il} -amida del ácido 2- [2- (3,5-difluoro-fenil) -acetilamino] -
 pentanoico;
- [5- (1-isobutilamino-etil) -4-metil-tiazol-2-il] -amida
 35 del ácido 2- [2- (3,5-difluoro-fenil) -acetilamino] -
 pentanoico;
- éster metílico del ácido 2- [(2- {2- [2- (3,5-difluoro-

213

fenil)-acetilamino]-pentanoilamino}-tiazol-5-ilmetil)-
amino]-pentanoico;

[5-(1-isopropilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del áci-
do 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

5 [5-(1-bencilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[5-[1-(3,3-dimetil-butilamino)-etil]-tiazol-2-il]-
amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;

10 [5-[1-(3-metil-butilamino)-etil]-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;

(5-etil-4-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-
(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

15 [4-metil-5-(1-metilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del
ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

ácido 2-[(2-{2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoilamino}-tiazol-5-ilmetil)-amino]-pentanoico;

[5-[1-(2-hidroxi-etilamino)-etil]-tiazol-2-il]-amida
20 del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;

[5-(1-fenetilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido
2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[5-(1-morfolin-4-il-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido
25 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

(5-trifluoroacetil-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-[2-
(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[5-(1-hidroxi-3,3-dimetoxi-1-metil-propil)-tiazol-2-
il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
30 pentanoico;

[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-tiazol-2-il]-amida
del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;

[5-[1-(1-bencil-pirrolidin-3-ilamino)-etil]-tiazol-2-
35 il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-
pentanoico;

[5-[1-(2-metoxi-etilamino)-etil]-tiazol-2-il]-amida

214

del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

[5-(1-isobutilamino-etil)-4-metil-tiazol-2-il]-amida

del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-

5 pentanoico;

[5-(1-propilamino-etil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetilamino]-pentanoico;

{5-[1-(3,3-dimetil-butilamino)-2,2,2-trifluoro-etil]-tiazol-2-il}-amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoro-fenil)-

10 acetilamino]-pentanoico;

[5-(1-etil-propil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-bencenosulfonilamino-pentanoico; y

[5-(5-hidroxi-1,5-dimetil-hexil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 2-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-pentanoico;

15 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. Una composición farmacéutica, para tratar en un mamífero una enfermedad o estado clínico asociado con la producción de A β -péptidos, composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12: a) en una cantidad efectiva para inhibir la producción A β , o b) en una cantidad efectiva para inhibir dicha enfermedad o estado clínico, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

14. Un método, para tratar en un mamífero una enfermedad o estado clínico seleccionado de la enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad mediada por priones, miositis de cuerpo de inclusión, apoplejía y síndrome de Down, método que comprende administrar a dicho mamífero: a) una cantidad de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 efectiva para inhibir la producción A β , o b) una cantidad de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 efectiva para tratar dicha enfermedad o estado clínico.

35

2/5
2/5

15. Un método para tratar la demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, en un mamífero, método que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y de otro fármaco, separadamente o como parte de una composición farmacéutica única, en el que el otro fármaco se selecciona de un agente potenciador de la memoria, un agente antidepresivo, un agente ansiolítico, un agente antipsicótico, un agente contra los trastornos del sueño, un agente antiinflamatorio, un agente antioxidante, un agente modulador del colesterol, o un agente antihipertensión.

15

20

25

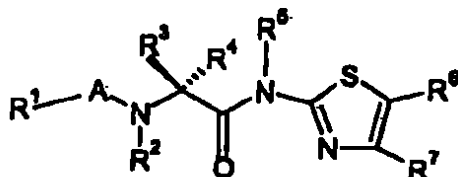
30

35

2/16

Resumen de la invenciónCOMPUESTOS DE TIAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS

La invención proporciona compuestos de fórmula I:



I

5 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷ y A son como se definen. Los compuestos de fórmula I tienen actividad que inhibe la producción de A β -péptidos. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas y métodos que comprenden com-
10 puestos de fórmula I para tratar enfermedades, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, en mamíferos.

2/8
218

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)

De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:

Lumb, J. Trevor
PFIZER INC
201 Tabor Road
Morris Plains, New Jersey 07950
Estados Unidos de América.

Sello de recibido 20 de diciembre de 2004, MOPS IP GLBL SRVS

Fecha de envío: 14.12.2004

Referencia del solicitante o representante: PC25335A

No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/04330

Fecha de presentación internacional: 29.09.2003

Fecha de prioridad: 09.10.2002

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC. et. al.

1. Por la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional transmite adjunto a la presente el reporte de examen preliminar internacional y sus anexos, si existen, existentes en la solicitud internacional.

2. Una copia del reporte y sus anexos, si los hay, serán transmitidos a la Oficina Internacional para dar comunicación a todas las Oficinas designadas.

3. Donde se requiera por cualquiera de las Oficinas designadas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del reporte (pero no de sus anexos) y transmitirá tal traducción a aquellas Oficinas.

4. RECORDATORIO

El solicitante deberá entrar en la fase nacional ante cada Oficina designada realizando ciertos actos (presentando traducciones y cancelando tarifas nacionales) dentro de 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o después en algunas Oficinas) (Artículo 39 (1)) (ver también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formulario PCT/IB/301).

Donde se deba presentar una traducción de la solicitud internacional ante una Oficina designada, la traducción deberá contener una traducción de cualquier anexo del

reporte de examen preliminar internacional. Es responsabilidad del solicitante preparar y presentar tal traducción directamente a cada Oficina designada.

Para más información con respecto a los plazos y requisitos de las Oficinas designadas, ver el Volumen II de la Guía del Solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), el cual estipula que los criterios de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial descritos en el Artículo 33(2) a (4) sirven meramente para propósitos del examen preliminar internacional y que "cualquier estado miembro puede aplicar criterios adicionales o diferentes para los propósitos de decidir si, en ese estado, los inventos reivindicados son patentables o no" (ver también Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden estar relacionados, por ejemplo, con excepciones a partir de la patentabilidad, requerimientos para permitir la divulgación, claridad y soporte para las reivindicaciones.

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea – P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas
Tel: +31 70 340 – 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 – 3016

Funcionario Autorizado: Janzing, M.
Tel: + 31 70 340 – 4140

214
219

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del solicitante o representante: PC25335A
No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/04330
Fecha de presentación internacional: 29.09.2003
Fecha de prioridad: 09.10.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o ambas, clasificación nacional e IPC:
C07D277/46
Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC et. al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de 6 hojas, incluyendo esta cubre hoja.
Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones, y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contengan rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos constan de _hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones con relación a los siguientes ítems:

- I. ☒ Base para el reporte
- II. ☐ Prioridad
- III. ☒ Ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.
- IV. ☐ Falta de unidad inventiva
- V. ☒ Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a) (ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración.
- VI. ☐ Ciertos documentos citados
- VII. ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII. ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 21.11.2003
Fecha de elaboración de este reporte: 14.12.2004

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea – P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas

220
790

Tel: +31 70 340 – 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 – 3016

Funcionario Autorizado: Allard, M.
Tel: + 31 70 340 – 2002



22'
224

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/03823

I. Base del reporte

1. Con respecto a los **elementos** de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo, entregadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14, son referidas en este reporte como “presentadas originalmente” y no están anexadas al presente puesto que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17)):

Descripción, páginas:

1-92 tal como se presentó originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-15 tal como se presentó originalmente

2. Con respecto al **idioma**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el siguiente idioma: , el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1(b)).
- ☐ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier **secuencia nucleótida y/o de amino ácidos** divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue realizado con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional por escrito.
- ☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma electrónica
- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad por escrito
- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma electrónica

222
JH

- ☐ Ha sido suministrada la declaración donde indica que el listado suministrado de secuencias escrito no va más allá de la divulgación encontrada en la solicitud internacional tal como se presentó
- ☐ Ha sido suministrada la declaración que indica que la información registrada en forma electrónica es idéntica al listado de secuencias escrito.

4. Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, hojas:

5. Este reporte ha sido establecido como si no estuvieran hechas las enmiendas, puesto que se consideró que iban más allá de la divulgación tal como se presentó (Regla 70.2(c)).



(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmiendas debe referirse al ítem 1 y estar adjunto a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. Ninguna formulación de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, tener nivel inventivo (no ser obvio), o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas con respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ reivindicaciones Nos. 14, 15 (solo como aplicabilidad industrial)

puesto que:



☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 14, 15 se relacionan con el siguiente tema el cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver página adjunta

☐ la descripción, reivindicaciones, o dibujos (indique elementos en particular a continuación) o tales reivindicaciones Nos. están tan ambiguas que ninguna opinión significativa pudo formularse (especifique):

☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones No. están tan inapropiadamente soportadas que no se pudo formar una opinión significativa.

223
29/3

☐ no se ha establecido ninguna búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen preliminar internacional significativo no puede efectuarse debido a que el listado de secuencias nucleótidas y/o de amino ácidos no cumple con el estándar suministrado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ la forma escrita no ha sido suministrada o no cumple con el estándar

☐ la forma electrónica no ha sido suministrada o no cumple con el estándar

V. Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N) Si: Reivindicaciones 7, 8, 12, 14, 15
No: Reivindicaciones 1-6, 9-11, 13

Nivel Inventivo (NI) Si: Reivindicaciones -
No: Reivindicaciones 1-15

Aplicación Industrial (AI) Si: Reivindicaciones 1-13
No: Reivindicaciones

2. Anterioridades y explicaciones

ver hoja adjunta.

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 00/24392 A (SUMITOMO PHARMACEUTICAL COMPANY, LIMITED)
4 de mayo de 2000 (2000-05-04)
- D2: WO 92/2130 A (MERCK & CO., INC.) 10 de diciembre de 1992 (1992-12-10)
- D3: WO 99/57098 A (ABBOTT LABORATORIES) 11 de noviembre de 1999
(1999-11-11)
- D4: GOMMAA A M ET AL: "Síntesis de algunos nuevos derivados de aminoaciltiazoles y dipéptidos sustituidos" ASIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 4, no. 3, 8 de julio de 1992 (1992-07-08), páginas 527-533, XP002923138
- D5: EL-NAGGAR A M ET AL: "Síntesis de algunos nuevos 2-(N-tosil- ó N-ftaloil-aminoacil)aminopiridinas & 2-(N-tosil- ó N-ftaloil-aminoacil)aminotiazoles" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, Sección B, vol. 15B, septiembre 1977 (1977-09), páginas 850-852, XP002923139
- D6: ZENG G-Z ET AL: "En búsqueda de un mejor edulcorante" JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, vol. 39, no. 4, abril 1991 (1991-04), páginas 782-785, XP002265611
- D7: ABBAS Y A: "Síntesis y actividad biológica de algunos nuevos derivados de benzotiazol" PAKISTAN JOURNAL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH, vol. 38, no. 7, julio 1995 (1995-07), páginas 246-248, XP008026000
- D8: EL-NAGGAR A M ET AL: "Síntesis de algunos derivados de 2-aminobenzotiazol biológicamente activos con sustituyentes tosilamino, ftalilaminoacilo, aminoacilo, N-tosildi- & tri-peptidil sobre la posición 2" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 19B, no. 12, diciembre 1980 (1980-12), páginas 1068-1070, XP008025997
- D9: DATABASE CAPLUS (en línea) CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, USA; XP002265702 obtenido de la base de datos STN no. de acceso 1990:77912

Sección III

No formulación de concepto con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

Las reivindicaciones 14 y 15 se relacionan con temas, considerados por esta Autoridad, cubiertos por provisiones de la Regla 67.1(iv) del PCT. De manera que no se formulará ningún concepto con respecto a la aplicación industrial de los temas encontrados en estas reivindicaciones (Artículo 34(a)(i) del PCT).

Sección V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración

Novedad (Artículo 33(2) del PCT)

El tema de las reivindicaciones 1-6, 9-11 y 13 carece de novedad en comparación de D2 (ver la página 24, compuesto ao, y las páginas 37 y 63, compuesto 5db), D3 (ver

225
90

ejemplo 70), D4 (ver la tabla 1), D5 (ver la tabla 1), D6 (ver la página 783, tabla 1, columna central, compuesto 18), D7 (ver tabla), D8 (ver la tabla 1), y D9 (ver los compuestos con RN 125070-12-4 y 125070-10-2).

El tema de las reivindicaciones 7, 8, 12, 14 y 15 no se divulga en el estado de la técnica anterior y por lo tanto es novedoso.

Nivel Inventivo (Artículo 33(3) del PCT)

El tema de las reivindicaciones 1-6, 9-11 y 13 el cual carece de novedad no ofrece fundamento para reconocer un nivel inventivo.

El tema novedoso de las reivindicaciones 1-6, 9-11 y 13 y el tema de las reivindicaciones 7, 8, 12, 14 y 15 no poseen altura inventiva.

D1, el cual es considerado en representar el estado de la técnica más cercano, describe inhibidores de la formación de β -amiloide, útil en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, entre otras, de la fórmula $R^1-Y-NH-A-CO-R^2$, en donde R^2 puede ser un residuo de 2-tiazolilamino, ver resumen, y las páginas 93-95, tablas.

A la luz de las enseñanzas del documento D1, el problema que sustenta la presente solicitud puede verse en la provisión de inhibidores de la formación de β -amiloide adicionales.

Para resolver este problema, la presente solicitud propone reemplazar el residuo de fenilalanina divulgado específicamente en D1 por un residuo aminoácido no aromático $N-C(R^3)(R^4)-CO$.

Tal modificación sin embargo constituiría una medida obvia para aquel técnico capacitado, lo cual en ausencia de efectos inesperados resultantes no posee un nivel inventivo.

Aplicación Industrial (Artículo 33(4) del PCT)

Los compuestos y la composición de las reivindicaciones 1-13 pueden ser usados en la industria farmacéutica.

Para la evaluación de las reivindicaciones 14 y 15 sobre la cuestión de si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados entre los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones.

PATENT COOPERATION TREATY

226
Zab

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

RECEIVED

PCT

DEC 20 2004

MOPS IP GBL SRVS

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

To:

Lumb, Trevor J.
PFIZER Inc
201 Tabor Road, Morris Plains,
New Jersey 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing
(day/month/year)

14.12.2004

Applicant's or agent's file reference
PC25335A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB 03/04330

International filing date (day/month/year)
29.09.2003

Priority date (day/month/year)
09.10.2002

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC. et al

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Janzing, M

Tel. +31 70 340-4140



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)227
20

Applicant's or agent's file reference PC25335A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/IB 03/04330	International filing date (day/month/year) 29.09.2003	Priority date (day/month/year) 09.10.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D277/46		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 21.11.2003	Date of completion of this report 14.12.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Allard, M Telephone No. +31 70 340-2002 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB 03/04330**

228
7/10

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-92 as originally filed

Claims, Numbers

1-15 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination 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 readable 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.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

229
229

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/B 03/04330

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 14, 15 (as to industrial applicability only)

because:



- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 14, 15 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.



V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	7, 8, 12, 14, 15
	No: Claims	1-6, 9-11, 13
Inventive step (IS)	Yes: Claims	-
	No: Claims	1-15
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-13
	No: Claims	-

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB 03/04330

230
29/0

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 00/24392 A (SUMITOMO PHARMACEUTICAL COMPANY, LIMITED) 4 May 2000 (2000-05-04)
- D2: WO 92/21360 A (MERCK & CO., INC.) 10 December 1992 (1992-12-10)
- D3: WO 99/57098 A (ABBOTT LABORATORIES) 11 November 1999 (1999-11-11)
- D4: GOMMAA A M ET AL: "Synthesis of some new substituted aminoacylthiazoles and dipeptide derivatives" ASIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 4, no. 3, 8 July 1992 (1992-07-08), pages 527-533, XP002923138
- D5: EL-NAGGAR A M ET AL: "Synthesis of some 2-(N-tosyl- or N-phthaloyl-aminoacyl) aminopyridines & 2-(N-tosyl- or N-phthaloyl-aminoacyl)aminothiazoles" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B, vol. 15B, September 1977 (1977-09), pages 850-852, XP002923139
- D6: ZENG G-Z ET AL: "In the pursuit of a better sweetener" JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, vol. 39, no. 4, April 1991 (1991-04), pages 782-785, XP002265611
- D7: ABBAS Y A: "Synthesis and biological activity of some new benzothiazole derivatives" PAKISTAN JOURNAL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH, vol. 38, no. 7, July 1995 (1995-07), pages 246-248, XP008026000
- D8: EL-NAGGAR A M ET AL: "Synthesis of some biologically active 2-aminobenzothiazole derivatives with tosylamino, phthalylaminoacyl, aminoacyl, N-tosyldi- & tri-peptidyl substituents at 2-position" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 19B, no. 12, December 1980 (1980-12), pages 1068-1070, XP008025997
- D9: DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002265702 retrieved from STN Database accession no. 1990:77912

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 14 and 15 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB 03/04330

231
231

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Novelty (Article 33(2) PCT)

The subject-matter of claims 1-6, 9-11 and 13 lacks novelty in the light of D2 (see page 24, compound ao, and pages 37 and 63, compound 5db), D3 (see example 70), D4 (see table 1), D5 (see table 1), D6 (see page 783, table I, central column, 18th compound), D7 (see table), D8 (see table 1) and D9 (see compounds with RN 125070-12-4 and 125070-10-2).

The subject-matter of claims 7, 8, 12, 14 and 15 is not disclosed in the available prior art and is therefore novel.

Inventive step (Article 33(3) PCT)

The subject-matter of claims 1-6, 9-11 and 13 which lacks novelty does not offer a basis for acknowledging an inventive step.

The novel subject-matter of claims 1-6, 9-11 and 13, and the subject-matter of claims 7, 8, 12, 14 and 15 does not involve an inventive step:

D1, which is considered to represent the closest prior art, describes β -amyloid formation inhibitors, useful in the treatment of amongst others Alzheimer's disease, of the formula $R^1-Y-NH-A-CO-R^2$, wherein R^2 can be a 2-thiazolylamino residue, see abstract, and pages 93-95, tables.

In the light of the teachings of D1, the problem underlying the present application can be seen in the provision of further β -amyloid formation inhibitors.

To solve this problem, the present application proposes to replace the phenylalanyl residue specifically disclosed in D1 by a non-aromatic amino-acid residue $N-C(R^3)(R^4)-CO$.

Such a modification would however constitute an obvious measure to the skilled artisan, which in the absence of resulting unexpected effects does not involve an inventive step.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB 03/04330

232

Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

The compounds and composition of claims 1-13 can be used in the pharmaceutical industry.

For the assessment of the present claims 14 and 15 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No
PCT/IB 03/04330

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D277/46 C07D277/56 C07D277/54 C07D277/82 C07D277/60
C07D417/04 C07D417/06 C07D417/12 A61K31/425 A61K31/4439
A61K31/454 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 C07D A61K A61P

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, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 24392 A (SUMITOMO PHARMACEUTICAL COMPANY, LIMITED) 4 May 2000 (2000-05-04) the whole document, particularly abstract and pages 93-95	1-15
X	WO 92 21360 A (MERCK & CO., INC.) 10 December 1992 (1992-12-10) page 24, compound (ao), pages 37 and 63, compound 5db	1,2,4,6,13
X	WO 99 57098 A (ABBOTT LABORATORIES) 11 November 1999 (1999-11-11) example 70	1-6,10,11,13

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ 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 doubt 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.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 December 2003

Date of mailing of the international search report

20/01/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internal Application No
 PCT/IB 03/04330

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GOMMAA A M ET AL: "Synthesis of some new substituted aminoacylthiazoles and dipeptide derivatives" ASIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 4, no. 3, 8 July 1992 (1992-07-08), pages 527-533, XP002923138 the whole document	1,4-6, 9-11,13
X	EL-NAGGAR A M ET AL: "Synthesis of some 2-(N-tosyl- or N-phthaloyl-aminoacyl) aminopyridines & 2-(N-tosyl- or N-phthaloyl-aminoacyl)aminothiazoles" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B, vol. 15B, September 1977 (1977-09), pages 850-852, XP002923139 the whole document	1,4-6, 9-11,13
X	ZENG G-Z ET AL: "In the pursuit of a better sweetener" JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, vol. 39, no. 4, April 1991 (1991-04), pages 782-785, XP002265611 page 783, table I, center column, 18th compound	1,4-6
X	ABBAS Y A: "Synthesis and biological activity of some new benzothiazole derivatives" PAKISTAN JOURNAL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH, vol. 38, no. 7, July 1995 (1995-07), pages 246-248, XP008026000 the whole document	1,4,9,13
X	EL-NAGGAR A M ET AL: "Synthesis of some biologically active 2-aminobenzothiazole derivatives with tosylamino, phthalylaminoacyl, aminoacyl, N-tosyl-di- & tri-peptidyl substituents at 2-position" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 19B, no. 12, December 1980 (1980-12), pages 1068-1070, XP008025997 the whole document	1,4,9,13
X	DATABASE CAPLUS 'Online!' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STM Database accession no. 1990:77912 XP002265702 RN 125070-12-4 and 125070-10-2 & ACTA PHARMACEUTICA JUGOSLAVICA, vol. 39, no. 1, 1989, pages 45-51,	1,4,9,13
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB 03/04330

234

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 03 014095 A (SANOFI-SYNTHELABO) 20 February 2003 (2003-02-20) the whole document	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 03/04330

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. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 14 and 15 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 compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
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:
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

Internat'l Application No
PCT/IB 03/04330

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0024392 A	04-05-2000	AU 6229699 A WO 0024392 A1	15-05-2000 04-05-2000
WO 9221360 A	10-12-1992	CA 2102890 A1 EP 0586537 A1 JP 6508135 T WO 9221360 A1 US 5932551 A	29-11-1992 16-03-1994 14-09-1994 10-12-1992 03-08-1999
WO 9957098 A	11-11-1999	US 6242494 B1 AU 3877899 A BG 104981 A BR 9910092 A CA 2329704 A1 CN 1308608 T EP 1073633 A2 JP 2002513781 T NO 20005506 A PL 346444 A1 SK 16282000 A3 WO 9957098 A2	05-06-2001 23-11-1999 31-07-2001 22-01-2002 11-11-1999 15-08-2001 07-02-2001 14-05-2002 29-12-2000 11-02-2002 10-05-2001 11-11-1999
WO 03014095 A	20-02-2003	FR 2840899 A1 WO 03014095 A1	19-12-2003 20-02-2003

235

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO RADICADOR

() ()

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 o 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 solicitante o de la persona que presenta la solicitud.

() ()

Representación gráfica del esquema de trazado

() ()

Comprobante de pago de las tasas establecidas.

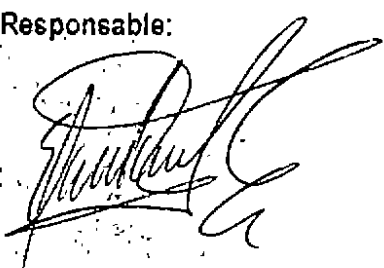
() ()

COMPLETA ()

INCOMPLETA () ()

Firma Responsable:

Fecha:



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05031337 00000000

Folios: 235

Fecha (ARD): 2005-04-08 09:42:44

Tramite : 011 ICT-PATENT 375 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

237



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 237

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)
PFIZER PRODUCTS INC.



REFERENCIA:	Radicación No.	05 – 31337
	Solicitud Internacional	PCT/IB2003/004330
	Fecha límite inicio fase Nacional	09 – 05 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	468
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.



Cumplase
Dado en Bogotá DC

30 JUN. 2005

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al contestar favor indique el número de
radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia