Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06 - 94726

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: COMPUESTOS DE IMIDAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS.

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC.

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

A 61 K 31/4164

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 20 de septiembre de 2006

P2006/000180

S.S.

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-094726- -00000-0000
Fec: 2006-09-20 17:18:08 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 254

A/1

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 23/10/06

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] 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 APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World 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. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: MICHAEL AARON BRODNEY, KAREN JEAN COFFMAN
Dirección: Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000659 Fecha Marzo 11, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/092864 Fecha Octubre 6, 2005

(6) **Título (54)** **COMPUESTOS DE IMIDAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS.**

Clasificación Internacional (51) **C07D 233/88, 417/14, A61K 31/4164, A61P 25/28.**

Prioridad **SI** [X] **N** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Marzo 23, 2004	60/555.623

(9) **Comprobante de pago No.** 06 -72. **Fecha** Septiembre 20, 2006

(10) **ANEXOS**

[x]	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.
[x]	Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 06-051.744. Adjunto copia simple
[x]	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
[ ]	Declaraciones.
[x]	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
[x]	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
[x]	Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
[x]	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.
[x]	Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) 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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-094726- -00000-0000
Fec. 2006-09-20 17:16:08 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 254

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 72,737
FECHA : SEPTIEMBRE 20 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198850	20/09/2006	4,848,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	REMTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

1

4

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por **PFIZER PRODUCTS, INC.**, a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro**, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por Grover F. Fuller, Jr. el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de **Grover F. Fuller, Jr**, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por Susan Z. Killian, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mi el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. [illegible]
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL [illegible] ESPAÑOL
RESOLUCION No [illegible]
MINISTERIO DE JUSTICIA [illegible]

55

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.

SERGIO ANDRES [illegible]
C. C. [illegible] 775
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESP[illegible]OL
RESOLUCION No. [illegible] DE FEBRERO [illegible] 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América

   El presente documento público

2. Fue firmado por: Norman Goodman

3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado

4. Lleva el sello del Condado de Nueva York

   Se certificó:

5. En Nueva York, Nueva York

6. El 22 de noviembre de 2005

7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del Estado de Nueva York

8. Bajo el Número **NYC-10404952A**

9. Aparece Sello del Estado de Nueva York

10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:

Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
[illegible]

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**

   This public document

2. has been signed by **Norman Goodman**

3. acting in the capacity of **County Clerk**

4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York 6. the 22nd day of November 2005

7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York

8. No. NYC-10404952A

9. Seal/Stamp 10. Signature

James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayda Chalhin
Zaava Ravid
Jacqueline Chaparro
Jose Luis Londoño
Camilo Alvarez
Felipe Mendoza
Camilo Rodríguez
Santiago Pardo

Of Counsel
Guillermo Chalhin
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** 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, recourses, 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.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** 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, recursos, 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.

PFIZER PRODUCTS INC.,

Signature/Firma:

By: _____
Grover F. Fuller, Jr.
Vice President, Attorney-In- Fact

Date/Fecha: 17 November 2005

City,Country/Ciudad,País: New York, NY USA

9

State of New York
County of New York, } ss.:

COUNTY CLERK NEW YORK NY

467518 Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New [redacted], in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that .

Kellian Z Killian

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

FEB 2 2005

FEE PAID $1.00

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

Street 150 East 42nd Street
City New York
State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of PFIZER PRODUCTS INC.

3. That PFIZER PRODUCTS INC, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America 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.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

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 legitima.

NOTARY PUBLIC (Signature): _____

SUSAN Z. KILLIAN
Notary Public, State of New York
No. 01KI6116521
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York,
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 17 day of NOV. 2005

El suscrito STEPHEN FINN, de 31 Amersham Hill Drive, High Wycombe, Buckinghamshire, debidamente autorizado bajo ejercente de dicha ciudad,

Por el presente certifico que el documento adjunto presentado ante mi es auténtico.

EN FE DE LO CUAL firmo de mi puño y letra y estampo mi Sello oficial de funcionario en la ciudad de High Wycombe antedicha, el 9 de agosto de 2006

(Fdo) STEPHEN FINN
Notario Público

APOSTILLA

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

   Este es documento público

2. Ha sido firmado por **Stephen David Finn**

3. Actuando en calidad de **Notario Público**

4. Lleva el sello/estampilla de **El antedicho Notario Público**

Certificado

5. En Londres 6. El **11 de agosto de 2006**

7. Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad.

8. Número **H107922**

9. Sello/Estampilla 10. Firma

(Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad).

(Fdo) **N. Donkor**
Por el secretario de Estado.

PC32054A

CO-1

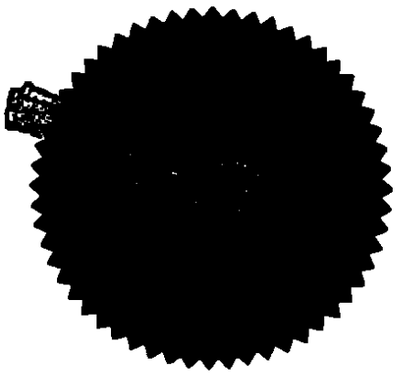
CESION

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, titulo e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **COMPUESTOS DE IMIDAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS** 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,

Groton, CT, USA – (Fdo) Michael Aaron BRODNEY 16 febrero 2005.
Lugar, fecha y firma – Michael Aaron BRODNEY

Groton, CT, USA – (Fdo) Karen Jean COFFMAN 16 febrero 2005.
Lugar, fecha y firma – Karen Jean COFFMAN



I, STEPHEN FINN, 31 Amersham Hill Drive, High Wycombe, Buckinghamshire, duly admitted and sworn, practising in the said Town,

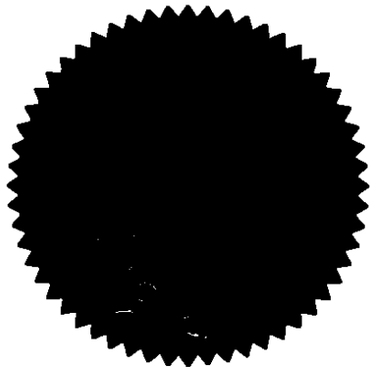
DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

THAT the document presented before me as attached is believed to be genuine namely:

ASSIGNMENT

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal of Office in the Town of High Wycombe aforesaid, this 9th day of August Two Thousand and Six

STEPHEN FINN
NOTARY PUBLIC



SFN

15

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 — **Stephen David Flan**
   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 **11 August 2006**

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 **H107922**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: **N. Donkor**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

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. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

PC32054A

CO-1

15
16

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 **IMIDAZOLE 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

Groton CT, USA Michael Aaron Brodney 16-Feb.-2005
Place, date and signature - Michael Aaron BRODNEY

Groton, CT, USA Karen Jean Coffman 16 Feb 2005
Place, date and signature - Karen Jean COFFMAN

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 October 2005 (06.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/092864 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 233/88, 417/14, A61K 31/4164, A61P 25/28

(21) International Application Number: PCT/IB2005/000659

(22) International Filing Date: 11 March 2005 (11.03.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/555,623 23 March 2004 (23.03.2004) US

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

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BRODNEY, Michael, Aaron [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). COFFMAN, Karen, Jean [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).

(74) Agents: FULLER, Grover, E., Jr. et al.; Pfizer Inc., 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, M, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

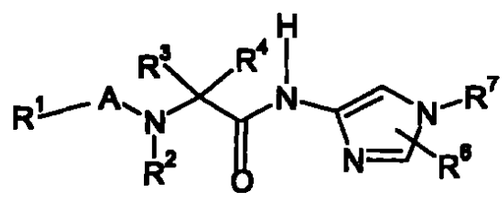
(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT,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

Published:
— *with international search report*

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

WO 2005/092864 A1

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



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of the Formula (I) wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 and A are as defined. Compounds of the Formula (I) have activity inhibiting production of Aβ-peptide. The invention also relates to pharmaceutical compositions and methods for treating diseases and disorders, for example, neurodegenerative and/or neurological disorders, e.g., Alzheimer's disease, in a mammal comprising compounds of the Formula (I).

IMIDAZOLE COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF NEURODEGENERATIVE DISORDERS

Cross Reference to Related Application

The present application claims benefit of U.S.S.N. 60/555,623 filed on March 23, 2004.

Field of the Invention

The present invention relates to the treatment of neurodegenerative and/or neurological disorders, such as Alzheimer's disease, in mammals, including humans. This invention also relates to inhibiting, in mammals, including humans, the production of Aβ-peptides that can contribute to the formation of neurological deposits of amyloid protein. More particularly, this invention relates to imidazole compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds and methods of using such compounds, *i.e.*, for the treatment of neurodegenerative and/or neurological disorders, such as Alzheimer's disease, related to Aβ-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. 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 Aricept™, 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, is the basis for definitive pathological diagnosis of AD.

The major components of amyloid plaques are the amyloid Aβ-peptides, also called Aβ-peptides, that consist of several proteins including 38, 40, 42 or 43 amino acids, designated as the $A\beta_{1-38}$, $A\beta_{1-40}$, $A\beta_{1-42}$ and $A\beta_{1-43}$ peptides, respectively. The Aβ-peptides are thought to cause nerve cell destruction, in part, because they are toxic to neurons in vitro and in vivo.

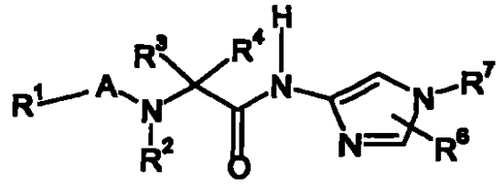
The Aβ peptides are derived from larger amyloid precursor proteins (APP proteins), that consist of four proteins containing 695, 714, 751 or 771 amino acids, designated as the APP_{695}, APP_{714}, APP_{751} and APP_{771}, respectively. Proteases are believed to produce the Aβ

peptides by cleaving specific amino acid sequences within the various APP proteins. The proteases are named "secretases" because the Aβ-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 Aβ-peptides. The secretase that forms the amino terminal end of the Aβ-peptides is called the beta-secretase. The secretase that forms the carboxyl terminal end of the Aβ-peptides is called the gamma-secretase.

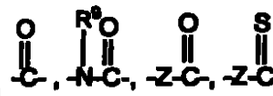
This invention relates to novel compounds that inhibit Aβ-peptide production, to pharmaceutical compositions comprising such compounds, and to methods of using such compounds to treat neurodegenerative and/or neurological disorders.

Summary of the Invention

The present invention relates to compounds of the Formula I



I

wherein A is absent or is selected from  and SO_2;

Z is selected from $-CH_2$, $-CH(OH)$, $-CH(C_1\text{-}C_6$ alkyl), $-CH(C_1\text{-}C_6$ alkoxy), $-CH(NR^9R^{10})$, $-CH(CH_2(OH))$, $-CH(CH(C_1\text{-}C_4$ alkyl)(OH)) and $-CH(C(C_1\text{-}C_4$ alkyl)($C_1\text{-}C_4$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 $C_1\text{-}C_{20}$ alkyl, $C_2\text{-}C_{20}$ alkenyl, $C_2\text{-}C_{20}$ alkynyl, $C_1\text{-}C_{20}$ alkoxy, $C_2\text{-}C_{20}$ alkenoxy, $C_1\text{-}C_{20}$ hydroxyalkyl, $C_3\text{-}C_8$ cycloalkyl, benzo($C_3\text{-}C_8$ cycloalkyl), benzo($C_5\text{-}C_8$ heterocycloalkyl), $C_4\text{-}C_8$ cycloalkenyl, ($C_8\text{-}C_{11}$)bi- or tricycloalkyl, benzo($C_8\text{-}C_{11}$)bi- or tricycloalkyl, ($C_7\text{-}C_{11}$)bi- or tricycloalkenyl, (3-8 membered) heterocycloalkyl, $C_6\text{-}C_{14}$ aryl and (5-14 membered) heteroaryl, wherein each hydrogen atom of said alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy and alkenoxy is optionally independently replaced with halo, and wherein said cycloalkyl, benzo($C_3\text{-}C_8$ cycloalkyl), cycloalkenyl, (3-8 membered) heterocycloalkyl, $C_6\text{-}C_{14}$ aryl and (5-14 membered) heteroaryl is optionally independently substituted with from one to four substituents independently selected from $C_1\text{-}C_{10}$ alkyl optionally substituted with from one to three halo atoms, $C_1\text{-}C_{10}$ alkoxy optionally substituted with from one to three halo atoms, $C_1\text{-}C_{10}$ hydroxyalkyl, halo, preferably fluorine, -OH, -CN, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $C_3\text{-}C_8$ cycloalkyl and (3-8 membered) heterocycloalkyl;

R^2 is selected from H, $C_1\text{-}C_8$ alkyl, $C_2\text{-}C_8$ alkenyl, $C_3\text{-}C_8$ cycloalkyl and $C_5\text{-}C_8$ cycloalkenyl, wherein R^2 is optionally independently substituted with from one to three

substituents independently selected from C_1-C_4 alkyl optionally substituted with from one to three halo atoms, C_1-C_4 alkoxy optionally substituted with from one to three halo atoms, halo and -OH;

or R^1 and R^2 together with the A group when present and the nitrogen atom to which R^2 is attached, or R^1 and R^2 together with the nitrogen atom to which R^1 and R^2 are attached when A is absent, may optionally form a four to eight membered ring;

R^3 is selected from H, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_5-C_8 cycloalkenyl and (3-8 membered) heterocycloalkyl, wherein said alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl and heterocycloalkyl are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from C_1-C_4 alkoxy, halo, -OH -S(C_1-C_4)alkyl and (3-8 membered) heterocycloalkyl;

R^4 is H, C_1-C_8 alkyl or halo;

or R^3 and R^4 may together with the carbon atom to which they are attached optionally form a moiety selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, morpholino, piperidino, pyrrolidino, tetrahydrofuranyl and perhydro-2H-pyran, wherein said moiety formed by R^3 and R^4 is optionally substituted with from one to three substituents independently selected from C_1-C_8 alkyl optionally substituted with from one to three halo atoms, C_1-C_8 alkoxy optionally substituted with from one to three halo atoms, halo, -OH, -CN and allyl;

R^6 is selected from H, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkylene, C_1-C_8 alkoxy, halo, -CN, C_3-C_{12} cycloalkyl, C_4-C_{12} cycloalkenyl and C_6-C_{10} aryl, (5-10 membered) heteroaryl, wherein said alkyl, alkylene and alkoxy of R^6 are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from halo and –CN, and wherein said cycloalkyl, cycloalkenyl and aryl and heteroaryl of R^6 are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from C_1-C_4 alkyl optionally substituted with from one to three halo atoms, C_1-C_4 alkoxy optionally substituted with from one to three halo atoms, halo and –CN;

R^7 is selected from H, C_1-C_{20} alkyl, C_1-C_{20} alkoxy, C_1-C_{20} hydroxyalkyl, C_3-C_{12} cycloalkyl, C_4-C_{12} cycloalkenyl, (C_8-C_{20}) bi- or tricycloalkyl, (C_7-C_{20})bi- or tricycloalkenyl, (3-12 membered) heterocycloalkyl, (7-20 membered) heterobi- or heterotricycloalkyl, C_6-C_{14} aryl and (5-15 membered) heteroaryl, wherein R^7 is optionally independently substituted with from one to four substituents independently selected from C_1-C_{20} alkyl optionally substituted with from one to three halo atoms, C_1-C_{20} alkoxy, -OH, -CN, -NO_2, -NR^9R^{10}, -C(=O)NR^9R^{10}, -C(=O)R^{11}, –C(=O)OR^{11}, -S(O)$_n$$NR^9R^{10}$, -S(O)$_n$$R^{11}$, C_3-C_{12} cycloalkyl, (4-12 membered) heterocycloalkyl optionally substituted with from one to three OH or halo groups, (4-12 membered) heterocycloalkoxy, C_6-C_{14} aryl, (5-15 membered) heteroaryl, C_6-C_{12} aryloxy and (5-12 membered) heteroaryloxy;

or R^8 and R^7 may together with the carbon and nitrogen atoms to which they are respectively attached optionally form a (5-8 membered) heterocycloalkyl ring, a (5-8 membered) heterocycloalkenyl ring or a (6-10 membered) heteroaryl ring, wherein said heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl and heteroaryl rings are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from halo, C_1-C_6 alkyl, optionally substituted with from one to three halo atoms, C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with from one to three halo atoms, C_1-C_6 hydroxyalkyl, -OH, $-(CH_2)_{zero-10}NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_{zero-10}C(=O)NR^9R^{10}$, $-SO_2NR^9R^{10}$ and C_3-C_{12} cycloalkyl;

R^9 and R^{10} are each independently selected from H, C_1-C_{10} alkyl wherein each hydrogen atom of said C_1-C_{10} alkyl is optionally independently replaced with a halo atom, preferably a fluorine atom, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, C_1-C_6 alkoxy wherein each hydrogen atom of said C_1-C_6 alkoxy is optionally independently replaced with a halo atom, C_2-C_6 alkenoxy, C_2-C_6 alkynoxy, $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, C_3-C_8 cycloalkyl, C_4-C_8 cycloalkenyl, (C_8-C_{11})bi- or tricycloalkyl, (C_7-C_{11})bi- or tricycloalkenyl, (3-8 membered) heterocycloalkyl, C_6-C_{14} aryl and (5-14 membered) heteroaryl, wherein said alkyl and alkoxy are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from halo and –OH, and wherein said cycloalkyl, cycloalkenyl, bi-or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from halo, -OH, C_1-C_6 alkyl optionally independently substituted with from one to six halo atoms, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenoxy, C_2-C_6 alkynoxy and C_1-C_6 hydroxyalkyl;

or NR^9R^{10} may form a (4-7 membered) heterocycloalkyl, wherein said heterocycloalkyl optionally comprises from one to two further heteroatoms independently selected from N, O and S, and wherein said heterocycloalkyl optionally contains from one to three double bonds, and wherein said heterocycloalkyl is optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from C_1-C_6 alkyl optionally substituted with from one to six halo atoms, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenoxy, C_2-C_6 alkynoxy, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_2-C_6 hydroxyalkenyl, C_2-C_6 hydroxyalkynyl, halo, -OH, -CN, $-NO_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$ and $-S(O)_nNR^9R^{10}$;

R^{11} is selected from H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_4-C_8 cycloalkenyl, (C_8-C_{11})bi- or tricycloalkyl, -(C_7-C_{11})bi- or tricycloalkenyl, (3-8 membered) heterocycloalkyl, C_6-C_{10} aryl and (5-14 membered) heteroaryl, wherein said alkyl of R^{11} is optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from –OH, -CN and C_3-C_8 cycloalkyl, and wherein each hydrogen atom of said alkyl is optionally independently replaced with a halo atom, preferably a fluorine atom, and wherein said cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl of R^{11} are each optionally independently substituted with from one to

three substituents independently selected from halo, C_1-C_8 alkyl optionally substituted with from one to three halo atoms, -OH, -CN and C_3-C_8 cycloalkyl;

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

and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

Compounds of the Formula I may have optical centers and therefore may occur in different enantiomeric and diastereomeric configurations. The present invention includes all enantiomers, diastereomers, and other stereoisomers of such compounds of the Formula I, as well as racemic compounds and racemic mixtures and other mixtures of stereoisomers thereof.

Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of Formula I include the acid addition and base salts thereof.

Suitable acid addition salts are formed from acids which form non-toxic salts. Examples include, but are not limited to, the acetate, adipate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, cyclamate, edisylate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hexafluorophosphate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mandelates mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, pyroglutamate, salicylate, saccharate, stearate, succinate, sulfonate, stannate, tartrate, tosylate, trifluoroacetate and xinofoate salts.

Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts. Examples include, but are not limited to, the aluminium, arginine, benzathine, calcium, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, magnesium, meglumine, olamine, potassium, sodium, tromethamine and zinc salts.

Hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

For a review on suitable salts, see Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Pharmaceutically acceptable salts of compounds of Formula I may be prepared by one or more of three methods:

(I) by reacting the compound of Formula I with the desired acid or base;

(II) by removing an acid- or base-labile protecting group from a suitable precursor of the compound of Formula I or by ring-opening a suitable cyclic precursor, for example, a lactone or lactam, using the desired acid or base; or

(III) by converting one salt of the compound of Formula I to another by reaction with an appropriate acid or base or by means of a suitable ion exchange column.

All three reactions are typically carried out in solution. The resulting salt may precipitate out and be collected by filtration or may be recovered by evaporation of the solvent. The degree of ionization in the resulting salt may vary from completely ionised to almost non-ionised.

The compounds of the invention may exist in a continuum of solid states ranging from fully amorphous to fully crystalline. The term 'amorphous' refers to a state in which the material lacks long range order at the molecular level and, depending upon temperature, may exhibit the physical properties of a solid or a liquid. Typically such materials do not give distinctive X-ray diffraction patterns and, while exhibiting the properties of a solid, are more formally described as a liquid. Upon heating, a change from solid to liquid properties occurs which is characterised by a change of state, typically second order ('glass transition'). The term 'crystalline' refers to a solid phase in which the material has a regular ordered internal structure at the molecular level and gives a distinctive X-ray diffraction pattern with defined peaks. Such materials when heated sufficiently will also exhibit the properties of a liquid, but the change from solid to liquid is characterised by a phase change, typically first order ('melting point').

The compounds of the invention may also exist in unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water.

A currently accepted classification system for organic hydrates is one that defines isolated site, channel, or metal-ion coordinated hydrates - see Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Isolated site hydrates are ones in which the water molecules are isolated from direct contact with each other by intervening organic molecules. In channel hydrates, the water molecules lie in lattice channels where they are next to other water molecules. In metal-ion coordinated hydrates, the water molecules are bonded to the metal ion.

When the solvent or water is tightly bound, the complex will have a well-defined stoichiometry independent of humidity. When, however, the solvent or water is weakly bound, as in channel solvates and hygroscopic compounds, the water/solvent content will be dependent on humidity and drying conditions. In such cases, non-stoichiometry will be the norm.

The compounds of the invention may also exist in a mesomorphic state (mesophase or liquid crystal) when subjected to suitable conditions. The mesomorphic state is intermediate between the true crystalline state and the true liquid state (either melt or solution). Mesomorphism arising as the result of a change in temperature is described as 'thermotropic' and that resulting from the addition of a second component, such as water or

another solvent, is described as 'lyotropic'. Compounds that have the potential to form lyotropic mesophases are described as 'amphiphilic' and consist of molecules which possess an ionic (such as -COO^-Na^+, -COO^-K^+, or -$SO_3^-Na^+$) or non-ionic (such as -$N^+(CH_3)_3$) polar head group. For more information, see Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

Hereinafter all references to compounds of Formula I include references to salts, solvates, multi-component complexes and liquid crystals thereof and to solvates, multi-component complexes and liquid crystals of salts thereof.

The compounds of the invention include compounds of Formula I as hereinbefore defined, including all polymorphs and crystal habits thereof, prodrugs and isomers thereof (including optical, geometric and tautomeric isomers) as hereinafter defined and isotopically-labeled compounds of Formula I.

Unless otherwise indicated, as used herein, the term "A is absent" means a direct bond between the nitrogen and R^1 (i.e., -N-R^1).

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

Unless otherwise indicated, as used herein, the term "alkenyl" 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.

Unless otherwise indicated, as used herein, the term "alkynyl" includes alkyl moieties 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.

Unless otherwise indicated, as used herein, the term "alkoxy", means "alkyl-O-", wherein "alkyl" is as defined above. Examples of "alkoxy" groups include, but are not limited to, methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy and allyloxy.

Unless otherwise indicated, as used herein, the term "alkenoxy", means "alkenyl-O-", wherein "alkenyl" is as defined above.

Unless otherwise indicated, as used herein, the term "cycloalkyl" 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. Unless otherwise indicated, for purposes of the present invention, 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 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", "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. Other cycloalkenyl, bicycloalkenyl, and tricycloalkenyl groups are known in the art, and such groups are included within the definitions "cycloalkenyl", "bicycloalkenyl" and "tricycloalkenyl" herein.

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.

As used herein, the term "benzocycloalkyl" includes, without limitation, moieties such as tetrahydronaphthyl, indenyl, 1,2-benzocycloheptanyl and the like.

Unless otherwise indicated, as used herein, the term "aryl" 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.

Unless otherwise indicated, as used herein, the terms "heterocyclic" and "heterocycloalkyl" 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 heterotricycloalkyl groups of the compounds of the present invention can include one or more O, S and/or N heteroatoms. 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 heterocycloalkyl, heterobicycloalky and heterotricycloalkyl groups of the present 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,

21
22

e.g. heterocycloalkenyl, heterobicycloalkenyl, and heterotricycloalkenyl. Examples of non-aromatic heterocyclic groups are aziridinyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, azepinyl, piperazinyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, oxiranyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholino, thiomorpholino, thioxanyl, pyrrolinyl, indolinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, pyrazolinyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dihydrofuranyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanyl, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanyl, quinolizinyl, quinuclidinyl, 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.

Unless otherwise indicated, as used herein, "heteroaryl" refers to aromatic groups containing one or more heteroatoms (O, S, or N), preferably from one to four heteroatoms. A multicyclic group 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 pyridinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, quinolyl, isoquinolyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indolizinyl, phthalazinyl, triazinyl, 1,2,4-trizainyl, 1,3,5-triazinyl, isoindolyl, 1-oxoisoindolyl, purinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzotriazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, dihydroquinolyl, tetrahydroquinolyl, dihydroisoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, benzofuryl, furopyridinyl, pyrolopyrimidinyl, and azaindolyl.

As appreciated by the artisan, the use of Formula I is a convenience, and the invention is understood to envision and embrace each and every species thereunder as though individually identified and set forth herein. Thus, the present invention contemplates each species separately and any and all combinations and permutations of species falling within Formula I.

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.

As indicated, so-called 'prodrugs' of the compounds of Formula I are also within the scope of the invention. Thus certain derivatives of compounds of Formula I which may have little or no pharmacological activity themselves can, when administered into or onto the body, be converted into compounds of Formula I having the desired activity, for example, by hydrolytic cleavage. Such derivatives are referred to as 'prodrugs'. Further information on the use of prodrugs may be found in Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS

Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Prodrugs in accordance with the invention can, for example, be produced by replacing appropriate functionalities present in the compounds of Formula I with certain moieties known to those skilled in the art as 'pro-moieties' as described, for example, in Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Some examples of prodrugs in accordance with the invention include, but are not limited to,

(i) where the compound of Formula I contains a carboxylic acid functionality (-COOH), an ester thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the carboxylic acid functionality of the compound of Formula (I) is replaced by (C_1-C_8)alkyl;

(ii) where the compound of Formula I contains an alcohol functionality (-OH), an ether thereof, for example, a compound wherein the hydrogen of the alcohol functionality of the compound of Formula I is replaced by (C_1-C_6)alkanoyloxymethyl; and

(iii) where the compound of Formula I contains a primary or secondary amino functionality (-NH_2 or -NHR where R ≠ H), an amide thereof, for example, a compound wherein, as the case may be, one or both hydrogens of the amino functionality of the compound of Formula I is/are replaced by (C_1-C_{10})alkanoyl.

Further examples of replacement groups in accordance with the foregoing examples and examples of other prodrug types may be found in the aforementioned references.

Moreover, certain compounds of Formula I may themselves act as prodrugs of other compounds of Formula I.

Also included within the scope of the invention are metabolites of compounds of Formula I, that is, compounds formed *in vivo* upon administration of the drug. Some examples of metabolites in accordance with the invention include, but are not limited to,

(i) where the compound of Formula I contains a methyl group, an hydroxymethyl derivative thereof (-CH_3 -> -CH_2OH):

(ii) where the compound of Formula I contains an alkoxy group, an hydroxy derivative thereof (-OR -> -OH);

(iii) where the compound of Formula I contains a tertiary amino group, a secondary amino derivative thereof (-NR^1R^2 -> -NHR^1 or -NHR^2);

(iv) where the compound of Formula I contains a secondary amino group, a primary derivative thereof (-NHR^1 -> -NH_2);

(v) where the compound of Formula I contains a phenyl moiety, a phenol derivative thereof (-Ph -> -PhOH); and

(vi) where the compound of Formula I contains an amide group, a carboxylic acid derivative thereof (-$CONH_2$ -> COOH).

Compounds of Formula I containing one or more asymmetric carbon atoms can exist as two or more stereoisomers. Where a compound of Formula I contains an alkenyl or alkenylene group, geometric *cis/trans* (or Z/E) isomers are possible. Where structural isomers are interconvertible *via* a low energy barrier, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. This can take the form of proton tautomerism in compounds of Formula I containing, for example, an imino, keto, or oxime group, or so-called valence tautomerism in compounds which contain an aromatic moiety. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism.

Included within the scope of the present invention are all stereoisomers, geometric isomers and tautomeric forms of the compounds of Formula I, including compounds exhibiting more than one type of isomerism, and mixtures of one or more thereof. Also included are acid addition or base salts wherein the counterion is optically active, for example, *d*-lactate or *l*-lysine, or racemic, for example, *dl*-tartrate or *dl*-arginine.

Cis/trans isomers may be separated by conventional techniques well known to those skilled in the art, for example, chromatography and fractional crystallisation.

Conventional techniques for the preparation/isolation of individual enantiomers include chiral synthesis from a suitable optically pure precursor or resolution of the racemate (or the racemate of a salt or derivative) using, for example, chiral high pressure liquid chromatography (HPLC).

Alternatively, the racemate (or a racemic precursor) may be reacted with a suitable optically active compound, for example, an alcohol, or, in the case where the compound of Formula I contains an acidic or basic moiety, a base or acid such as 1-phenylethylamine or tartaric acid. The resulting diastereomeric mixture may be separated by chromatography and/or fractional crystallization and one or both of the diastereoisomers converted to the corresponding pure enantiomer(s) by means well known to a skilled person.

Chiral compounds of the invention (and chiral precursors thereof) may be obtained in enantiomerically-enriched form using chromatography, typically HPLC, on an asymmetric resin with a mobile phase consisting of a hydrocarbon, typically heptane or hexane, containing from 0 to 50% by volume of isopropanol, typically from 2% to 20%, and from 0 to 5% by volume of an alkylamine, typically 0.1% diethylamine. Concentration of the eluate affords the enriched mixture.

When any racemate crystallises, crystals of two different types are possible. The first type is the racemic compound (true racemate) referred to above wherein one homogeneous form of crystal is produced containing both enantiomers in equimolar amounts. The second type is the racemic mixture or conglomerate wherein two forms of crystal are produced in equimolar amounts each comprising a single enantiomer.

While both of the crystal forms present in a racemic mixture have identical physical properties, they may have different physical properties compared to the true racemate. Racemic mixtures may be separated by conventional techniques known to those skilled in the art - see, for example, Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994).

The present invention includes all pharmaceutically acceptable isotopically-labelled compounds of Formula I wherein one or more atoms are replaced by atoms having the same atomic number, but an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number which predominates in nature.

Examples of isotopes suitable for inclusion in the compounds of the invention include, but are not limited to, isotopes of hydrogen, such as ^{2}H and ^{3}H, carbon, such as ^{11}C, ^{13}C and ^{14}C, chlorine, such as ^{36}Cl, fluorine, such as ^{18}F, iodine, such as ^{123}I and ^{125}I, nitrogen, such as ^{13}N and ^{15}N, oxygen, such as ^{15}O, ^{17}O and ^{18}O, phosphorus, such as ^{32}P, and sulphur, such as ^{35}S.

Certain isotopically-labelled compounds of Formula I, for example, those incorporating a radioactive isotope, are useful in drug and/or substrate tissue distribution studies. The radioactive isotopes tritium, *i.e.* ^{3}H, and carbon-14, *i.e.* ^{14}C, are particularly useful for this purpose in view of their ease of incorporation and ready means of detection.

Substitution with heavier isotopes such as deuterium, *i.e.* ^{2}H, may 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.

Substitution with positron emitting isotopes, such as ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O and ^{13}N, can be useful in Positron Emission Topography (PET) studies for examining substrate receptor occupancy.

Isotopically-labeled compounds of Formula I can generally be prepared by conventional techniques known to those skilled in the art or by processes analogous to those described in the accompanying Examples and Preparations using an appropriate isotopically-labeled reagent in place of the non-labeled reagent previously employed.

Pharmaceutically acceptable solvates in accordance with the invention include those wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, e.g. D_2O, d_6-acetone, d_6-DMSO.

Also within the scope of the invention are intermediate compounds of Formula II as hereinbefore defined, all salts, solvates and complexes thereof and all solvates and complexes of salts thereof as defined hereinbefore for compounds of Formula I. The invention includes all polymorphs of the aforementioned species and crystal habits thereof.

When preparing compounds of Formula I in accordance with the invention, it is open to a person skilled in the art to routinely select the form of compound of Formula II which provides the best combination of features for this purpose. Such features include, but are not limited to, the melting point, solubility, processability and yield of the intermediate form and the resulting ease with which the product may be purified on isolation.

In one aspect, the present invention relates to compounds of the Formula I wherein A is absent or is ; Z is $-CH_2$, $-CH(OH)$ or $-CH(C_1\text{-}C_6$ alkyl); R^1 is $C_1\text{-}C_{10}$ alkyl, $C_6\text{-}C_{10}$ aryl, (6-10 membered) heteroaryl or benzo($C_5\text{-}C_8$ cycloalkyl), wherein when R^1 is $C_6\text{-}C_{10}$ aryl, $C_6\text{-}C_{10}$ heteroaryl or benzo($C_5\text{-}C_8$ cycloalkyl), R^1 is optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from $C_1\text{-}C_6$ alkyl, halo, preferably fluorine, and OH; R^2 is H or $C_1\text{-}C_6$ alkyl; R^3 is H, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-O(C_1\text{-}C_4)$alkyl or $C_1\text{-}C_6$ alkyl; R^4 is H or $C_1\text{-}C_6$ alkyl; R^6 is H or $C_1\text{-}C_6$ alkyl; R^7 is $C_1\text{-}C_{10}$ alkyl, $C_3\text{-}C_8$ cycloalkyl or (4-10 membered) heterocycloalkyl, wherein R^7 is optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from $C_1\text{-}C_6$ alkyl, $C_1\text{-}C_6$ alkoxy, OH, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ and (4-6 membered) heterocycloalkyl optionally substituted with from one to three OH or halo groups; and R^9, R^{10} and R^{11} are each independently selected from H and $C_1\text{-}C_6$ alkyl, wherein each hydrogen atom of said $C_1\text{-}C_6$ alkyl is optionally independently replaced with a halo atom, preferably a fluorine atom.

In another aspect, A is absent or is ; Z is $-CH_2$ or $-CH(OH)$; R^1 is $C_1\text{-}C_{10}$ alkyl, $C_6\text{-}C_{10}$ aryl or benzo($C_5\text{-}C_8$ cycloalkyl), wherein when R^1 is $C_6\text{-}C_{10}$ aryl or benzo($C_5\text{-}C_8$ cycloalkyl), R^1 is optionally independently substituted with from one to three independently selected halo substituents, preferably fluorine; R^2 is H or $C_1\text{-}C_6$ alkyl; R^3 is H or $C_1\text{-}C_6$ alkyl; R^4 is H or $C_1\text{-}C_6$ alkyl; R^6 is H or $C_1\text{-}C_6$ alkyl; R^7 is $C_1\text{-}C_{10}$ alkyl or (4-10 membered) heterocycloalkyl, wherein R^7 is optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from $C_1\text{-}C_6$ alkyl, $C_1\text{-}C_6$ alkoxy, OH, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ and (4-6 membered) heterocycloalkyl optionally substituted with from one to three OH groups; and R^9, R^{10} and R^{11} are each independently selected from H and $C_1\text{-}C_6$ alkyl, wherein each hydrogen atom of said $C_1\text{-}C_6$ alkyl is optionally independently replaced with a halo atom, preferably a fluorine atom.

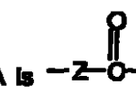
In another aspect, the present invention relates to compounds of the Formula I wherein A is absent; R^1 is benzo($C_5\text{-}C_8$ alkyl) optionally substituted with from one to three substituents independently selected from $C_1\text{-}C_6$ alkyl, halo, preferably fluorine and OH; R^2 is H or $C_1\text{-}C_6$ alkyl; R^3 is H or $C_1\text{-}C_6$ alkyl; R^4 is H or $C_1\text{-}C_6$ alkyl; R^6 is H or $C_1\text{-}C_6$ alkyl; R^7 is $C_1\text{-}C_{10}$ alkyl, wherein R^7 is optionally independently substituted with from one to three

substituents independently selected from C_1-C_8 alkoxy, OH, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$ and $-C(=O)OR^{11}$.

In another aspect, A is absent; R^1 is benzo(C_5-C_8 alkyl) optionally substituted with from one to three independently selected halo substituents, preferably fluorine; R^2 is H or C_1-C_8 alkyl; R^3 is H , $-CH_2CH_2SCH_3$ $-O(C_1$-$C_4)$alkyl or C_1-C_8 alkyl; R^4 is H or C_1-C_8 alkyl; R^6 is H or C_1-C_8 alkyl; R^7 is C_1-C_{10} alkyl, wherein R^7 is optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from C_1-C_8 alkoxy, OH, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ and (4-6 membered) heterocycloalkyl .

In another aspect, R^1 is 1, 2, 3, 4-tetrahydronaphthalene or indanyl optionally substituted with 1 to 3 fluorine or chlorine atoms.

In another aspect, the present invention relates to compounds of the Formula I

wherein A is  ; Z is $-CH_2$, –CH(OH) or $-CH(C_1$-C_8 alkyl); R^1 is C_1-C_{10} alkyl, C_5-C_{10} aryl or (6-10 membered) heteroaryl, wherein said alkyl, aryl and heteroaryl are optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from C_1-C_8 alkyl, halo, preferably fluorine and OH; R^2 is H or C_1-C_8 alkyl; R^3 is H or C_1-C_8 alkyl; R^4 is H or C_1-C_8 alkyl; R^6 is H or C_1-C_8 alkyl; R^7 is C_1-C_{10} alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl or (4-10 membered) heterocycloalkyl, wherein R^7 is optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, OH, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ and (4-6 membered) heterocycloalkyl optionally substituted with from one to three OH or halo groups.

In another aspect, A is  ; Z is $-CH_2$ or –CH(OH); R^1 is C_1-C_{10} alkyl or C_5-C_{10} aryl, wherein said alkyl and aryl are optionally independently substituted with from one to three independently selected halo substituents, preferably fluorine; R^2 is H or C_1-C_8 alkyl; R^3 is H or C_1-C_8 alkyl; R^4 is H or C_1-C_8 alkyl; R^6 is H or C_1-C_8 alkyl; R^7 is C_1-C_{10} alkyl or (4-10 membered) heterocycloalkyl, wherein R^7 is optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, OH, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ and (4-6 membered) heterocycloalkyl optionally substituted with from one to three OH groups.

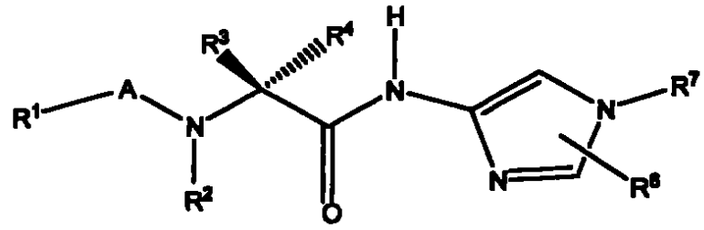
In another aspect, the (4-10 membered) heterocycloalkyl group of R^7 is azetidinyl, pyrrolidinyl or piperidinyl; and the (4-6 membered) heterocycloalkyl substituent of R^7 is morpholino pyrrolidinyl or piperidinyl.

In another aspect, - R^7 is a C_1-C_8 alkyl optionally substituted with $-NR^9R^{10}$, morpholino, pyrrolidinyl or piperidinyl.

In another aspect, R^4 is H and R^3 is methyl, ethyl butyl, isobutyl, propyl, isopropyl, $-CH_2CH_2SCH_3$. or $-CH_2CH_2OCH_3$.

In another aspect, wherein R1 is aryl, A is $-Z-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$; Z is $-CH_2$, and R^7 is a C_1-C_6 alkyl optionally substituted with $-NR^9R^{10}$, morpholino, pyrrolidinyl or piperidinyl.

In another aspect, the compound of Formula I has the following structure, where the stereochemistry of the R^3 and R^4 substituents are shown below:



In another aspect, in the stereochemistry structure above, R^4 and R^2 are hydrogen.

Specific embodiments of the present invention include the following compounds of Formula I, all pharmaceutically acceptable salts thereof, complexes thereof, and derivatives thereof that convert into a pharmaceutically active compound upon administration:

3-(4-{2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-butyric acid methyl ester;

3-{4-[2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-3-methyl-butyric acid methyl ester;

3-(4-{2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-3-methyl-butyric acid methyl ester;

3-{4-[2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-3-methyl-butyric acid methyl ester;

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [1-(1-ethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

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

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

2-(4-{2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-2-methyl-propionic acid methyl ester;

2-(4-{2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-2-methyl-propionic acid methyl ester;

2-{4-[2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-2-methyl-propionic acid methyl ester;

2-{4-[2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-2-methyl-propionic acid methyl ester;

3-(4-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-propionylamino}-imidazol-1-yl)-3-methyl-butyric acid methyl ester;

3-{4-[2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-propionylamino]-imidazol-1-yl}-3-methyl-butyric acid methyl ester;

4-(4-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

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

2-[2-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3-Trifluoromethoxy-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

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

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

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

2-[2-(4-Phenyl-thiazol-2-yl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

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

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

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

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-[1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionamide;

(4-{2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-acetic acid methyl ester;

2-(4-{2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-2-methyl-imidazol-1-yl)-2-methyl-propionic acid methyl ester;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(2-methoxy-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

4-(4-{2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-benzoic acid methyl ester;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[1-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidin-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

3-{4-[2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-butyric acid methyl ester;

2-{4-[2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-2-methyl-propionic acid methyl ester;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1-ethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

3-{4-[2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-3-methyl-butyric acid methyl ester;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(2-isopropylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

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

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(2-benzylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

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

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[1,1-dimethyl-2-(1-phenyl-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-3-morpholin-4-yl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(5-Chloro-indan-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H—imidazol-4-yl]-amide;

2-(Indan-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6-Fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6-Chloro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Dichloro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(5,7-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(2-Fluoro-phenyl)-1-methyl-ethylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[1-Methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(5,7-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6-Bromo-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-ethylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-1-methyl-ethylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1-ethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-3-morpholin-4-yl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[1,1-dimethyl-2-(1-phenyl-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-(6,8-Dichloro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-4-methyl-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-N-[1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionamide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(2-dimethylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

4-{4-[2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-benzoic acid methyl ester;

2-(6,8-Difluoro-1,1-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

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

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

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(3-hydroxy-1,1-dimethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

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

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1-acetyl-piperidin-4-yl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

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

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[1-(3,3-dimethyl-butyryl)-piperidin-4-yl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[1-(3,3-dimethyl-butyl)-piperidin-4-yl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[1-(2,2-dimethyl-propyl)-piperidin-4-yl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-[6-(4-Fluoro-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-methyl-amino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [7-(2,2-dimethyl-propyl)-5,5-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid {1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-piperidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(2-dimethylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid {1-[1,1-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(3-hydroxy-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid {1-[2-(2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid (1-{2-[(2,2-dimethyl-propyl)-methyl-amino]-1,1-dimethyl-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid {1-[1,1-dimethyl-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

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

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)- ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

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

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(2-hydroxy-1,1,2-trimethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(3-hydroxy-1,1,3-trimethyl-butyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(2-ethyl-2-hydroxy-1,1-dimethyl-butyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(3-ethyl-3-hydroxy-1,1-dimethyl-pentyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (1-tert-butyl-1H-imidazol-4-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoic acid (1-tert-butyl-1H-imidazol-4-yl) –amide;

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (1-tert-butyl-1H-imidazol-4-yl)-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid (1-tert-butyl-1H-imidazol-4-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-N-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-yl)-propionamide;

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (1-isopropyl-1H-imidazol-4-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[2-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[1-(2,2-dimethyl-propyl)-azetidin-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[1-(2,2-dimethyl-propionyl)-azetidin-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(2-isopropoxy-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(5,7-Difluoro-chroman-3-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(4,6-Difluoro-tricyclo[6.2.2]dodeca-2(7),3,5-trien-9-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(Naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(Quinolin-3-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(1-Methyl-1H-indol-3-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2-trifluoromethyl-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2-fluoro-1H-imidazol-4-yl]-amide;

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

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

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-5-trifluoromethyl-1H-imidazol-4-yl]-amide;

5-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino]-3-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-3H-imidazole-4-carboxylic acid methyl ester;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (6,6-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (3,4-dihydro-2H-imidazo[5,1-b][1,3]oxazin-8-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (1H-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-ethylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-1-methyl-ethylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(3,5-Difluoro-benzylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1-dimethylaminomethyl-cyclopentyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide; and

2-(6,8-Difluoro-1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide.

Compounds of the Formula I of this invention, and their pharmaceutically acceptable salts, have useful pharmaceutical and medicinal properties. The compounds of Formula I, and their pharmaceutically acceptable salts inhibit the production of Aβ-peptide (thus, gamma-secretase activity) in mammals, including humans. Compounds of the Formula I, and their pharmaceutically acceptable salts, are therefore able to function as therapeutic agents in

the treatment of the neurodegenerative and/or neurological disorders and diseases representatively enumerated below, for example Alzheimer's disease, in an afflicted mammal, including a human.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for inhibiting Aβ-peptide production in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in inhibiting Aβ-production, and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, a prion-mediated disease, inclusion body myositis, stroke, multiple sclerosis, head trauma, mild cognitive impairment and Down's Syndrome in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in inhibiting Aβ-peptide production, and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease and Down's Syndrome in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in inhibiting Aβ-peptide production, and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disease or a condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, a prion-mediated disease, inclusion body myositis, stroke, multiple sclerosis, head trauma, mild cognitive impairment and Down's Syndrome in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disease or condition, and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disease or a condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease and Down's Syndrome in a mammal, including a human, comprising an amount of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disease or condition, and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also relates to a method of inhibiting Aβ-peptide production in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in inhibiting Aβ-production.

The present invention also relates to a method of treating 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, multiple sclerosis, head trauma, mild cognitive impairment and Down's Syndrome in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in inhibiting Aβ-production.

The present invention also relates to a method of treating a disease or condition selected from Alzheimer's disease and Down's Syndrome in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in inhibiting Aβ-production.

The present invention also relates to a method of treating 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, multiple sclerosis, head trauma, mild cognitive impairment and Down's Syndrome in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such condition.

The present invention also relates to a method of treating a disease or condition selected from Alzheimer's disease and Down's Syndrome in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such condition.

The compounds of Formula I may be used alone or used in combination with any other drug, including, but not limited to, any memory enhancement agent, *e.g.*, Aricept™ and/or Namenda™, antidepressant agent, *e.g.*, Zoloft™, anxiolytic, antipsychotic agent, *e.g.*, Geodon™, sleep disorder agent, anti-inflammatory agent, *e.g.*, Celebrex™, Bextra™, etc., anti-oxidant agent, cholesterol modulating agent (for example, an agent that lowers LDL or increases HDL), *e.g.*, Lipitor™, Caduet™, etc., Histamine (H2) antagonist, *e.g.*, Cimetadine™, and anti-hypertension agent, *e.g.*, Norvasc™, Caduet™, etc. Accordingly, the present invention also relates to the following pharmaceutical compositions and methods of treatment comprising a compound of the Formula I in combination with other drugs, such as those of the type described above.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disease or condition associated with Aβ-peptide production in a mammal, including a human, comprising (a) a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (b) a memory enhancement agent, *e.g.*, Aricept™ and/or Namenda™, antidepressant, *e.g.*, Zoloft™, anxiolytic, antipsychotic agent, *e.g.*, Geodon™, sleep disorder agent, anti-inflammatory agent, *e.g.*, Celebrex™, Bextra™, etc., anti-oxidant agent, cholesterol modulating agent (for example, an agent that lowers LDL or increases HDL), *e.g.*, Lipitor™, Caduet™,

etc., Histamine (H2) antagonist, *e.g.*, Cimetadine™, and anti-hypertensive agent, *e.g.*, Norvasc™, Caduet™, etc.; and (c) a pharmaceutically acceptable carrier; wherein the active agents "a" and "b" above are present in amounts that render the composition effective in treating such disease or condition.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, a prion-mediated disease, inclusion body myositis, stroke, multiple sclerosis, head trauma, mild cognitive impairment and Down's Syndrome, in a mammal, including a human, comprising (a) a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (b) a memory enhancement agent, *e.g.*, Aricept™ and/or Namenda™, antidepressant, *e.g.*, Zoloft™, anxiolytic, antipsychotic agent, *e.g.*, Geodon™, sleep disorder agent, anti-inflammatory agent, *e.g.*, Celebrex™, Bextra™, etc., anti-oxidant agent, cholesterol modulating agent (for example, an agent that lowers LDL or increases HDL), *e.g.*, Lipitor™, Caduet™, etc., Histamine (H2) antagonist, *e.g.*, Cimetadine™, and anti-hypertensive agent, *e.g.*, Norvasc™, Caduet™, etc.; and (c) a pharmaceutically acceptable carrier; wherein the active agents "a" and "b" above are present in amounts that render the composition effective in treating such disease or condition.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease and Down's Syndrome, in a mammal, including a human, comprising (a) a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; (b) a memory enhancement agent, *e.g.*, Aricept™ and/or Namenda™, antidepressant, *e.g.*, Zoloft™, anxiolytic, antipsychotic agent, *e.g.*, Geodon™, sleep disorder agent, anti-inflammatory agent, *e.g.*, Celebrex™, Bextra™, etc., anti-oxidant agent, cholesterol modulating agent (for example, an agent that lowers LDL or increases HDL), *e.g.*, Lipitor™, Caduet™, etc., Histamine (H2) antagonist, *e.g.*, Cimetadine™, and anti-hypertensive agent, *e.g.*, Norvasc™, Caduet™, etc.; and (c) a pharmaceutically acceptable carrier; wherein the active agents "a" and "b" above are present in amounts that render the composition effective in treating such disease or condition.

The present invention also relates to a method of treating a disease or condition associated with Aβ-peptide production in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal (a) a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (b) a memory enhancement agent, *e.g.*, Aricept™ and/or Namenda™, antidepressant, *e.g.*, Zoloft™, anxiolytic, antipsychotic agent, *e.g.*, Geodon™, sleep disorder agent, anti-inflammatory agent, *e.g.*, Celebrex™, Bextra™, etc., anti-oxidant agent, cholesterol modulating agent (for example, an agent that lowers LDL or increases HDL), *e.g.*, Lipitor™, Caduet™, etc., Histamine (H2) antagonist, *e.g.*, Cimetadine™, and anti-

hypertensive agent, *e.g.*, Norvasc™, Caduet™, etc.; wherein the active agents "a" and "b" above are present in amounts that render the composition effective in treating such disease or condition.

The present invention also relates to a method of treating a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, a prion-mediated disease, inclusion body myositis, stroke, multiple sclerosis, head trauma, mild cognitive impairment and Down's Syndrome, in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal (a) a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (b) a memory enhancement agent, *e.g.*, Aricept™ and/or Namenda™, antidepressant, *e.g.*, Zoloft™, anxiolytic, antipsychotic agent, *e.g.*, Geodon™, sleep disorder agent, anti-inflammatory agent, *e.g.*, Celebrex™, Bextra™, etc., anti-oxidant agent, cholesterol modulating agent (for example, an agent that lowers LDL or increases HDL), *e.g.*, Lipitor™, Caduet™, etc., Histamine (H2) antagonist, *e.g.*, Cimetadine™, and anti-hypertensive agent, *e.g.*, Norvasc™, Caduet™, etc.; wherein the active agents "a" and "b" above are present in amounts that render the composition effective in treating such disease or condition.

The present invention also relates to a method of treating a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease and Down's Syndrome, in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal (a) a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and (b) a memory enhancement agent, *e.g.*, Aricept™ and/or Namenda™, antidepressant, *e.g.*, Zoloft™, anxiolytic, antipsychotic agent, *e.g.*, Geodon™, sleep disorder agent, anti-inflammatory agent, *e.g.*, Celebrex™, Bextra™, etc., anti-oxidant agent, cholesterol modulating agent (for example, an agent that lowers LDL or increases HDL), *e.g.*, Lipitor™, Caduet™, etc., Histamine (H2) antagonist, *e.g.*, Cimetadine™, and anti-hypertensive agent, *e.g.*, Novasc™; Caduet™, etc.; wherein the active agents "a" and "b" above are present in amounts that render the composition effective in treating such disease or condition.

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

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

The compounds of Formula I, or their pharmaceutically acceptable salts may also be used to modulate or inhibit the Notch signaling pathway in organisms, including humans.

The Notch signaling pathway is an evolutionarily conserved mechanism utilized by organisms, ranging from worms through humans, to regulate fate determination of various cell lineages. Notch belongs to the family of epidermal growth factor-like homeotic genes, which encode transmembrane proteins with variable numbers of epidermal growth factor-like repeats in the extracellular domain. There is increasing evidence for a role of the Notch pathway in human disease. All of the components of the pathway have yet to be identified, but among those identified to date, mutations that affect their interaction with each other can lead to a variety of syndromes and pathological conditions.

For example, Notch signaling is typically associated with cell fate decision. The finding that Notch activation stimulates capillary outgrowth suggests that Notch receptors must be activated to allow this process to occur. Therefore, Notch modulation provides a method for regulating angiogenesis. Specifically, modulation of Notch signaling can be used to modulate angiogenesis (e.g., by blocking Notch signaling to block angiogenesis). This inhibition of angiogenesis in vivo can be used as a therapeutic means to treat a variety of diseases, including but not limited to cancer, diabetic retinopathy, rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease and arteriosclerosis.

The Notch pathway is also implicated in the development and maturation of T cells, as described in Radtke, F. et al., Immunity 10:547-558, 1999. The compounds of Formula I, and their pharmaceutically acceptable salts are therefore useful candidates for modulating the immune system, including the treatment of inflamamation, asthma, graft rejection, graft versus host disease, autoimmune disease and transplant rejection.

In addition, a number of studies published between 2002 and 2004 have provided convincing evidence that Notch signaling is frequently elevated in a variety of human tumors (including, but not limited to breast, prostate, pancreas and T-cell acute lymphoblastic leukemia). One key study provides a strong genetic link to Notch's role in important tumor types. Specifically, Weijzen et al. demonstrated that Notch signaling maintains the neoplastic phenotype in human Ras-transformed cells. Weijzen et al. (2002) *Nature Med* 8: 979. Because 30% of human malignancies may carry activating mutations in at least one of the three isoforms of Ras, this finding raises the possibility that Notch inhibitors would be a powerful addition to anti-cancer therapy. Another study's findings support a central role for aberrant Notch signaling in the pathogenesis of human T cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. Pear et al., *Current Opinion in Hematology* (2004), 11(6), 426-433.

Accordingly, the compounds of Formula I, or their pharmaceutically acceptable salts, may be used for treating a disease or condition selected from the group consisting of cancer, arteriosclerosis, diabetic retinopathy, rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease inflammation, asthma, graft rejection, graft versus host d isease, autoimmune disease and transplant rejection.

As used herein, the term "treating" refers to reversing, alleviating or inhibiting the progress of a disease, disorder or condition, or one or more symptoms of such disease, disorder or condition, to which such term applies. As used herein, "treating" may also refer to decreasing the probability or incidence of the occurrence of a disease, disorder or condition in a mammal as compared to an untreated control population, or as compared to the same mammal prior to treatment. For example, as used herein, "treating" may refer to preventing a disease, disorder or condition, and may include delaying or preventing the onset of a disease, disorder or condition, or delaying or preventing the symptoms associated with a disease, disorder or condition. As used herein, "treating" may also refer to reducing the severity of a disease, disorder or condition or symptoms associated with such disease, disorder or condition prior to a mammal's affliction with the disease, disorder or condition. Such prevention or reduction of the severity of a disease, disorder or condition prior to affliction relates to the administration of the composition of the present invention, as described herein, to a subject that is not at the time of administration afflicted with the disease, disorder or condition. As used herein "treating" may also refer to preventing the recurrence of a disease, disorder or condition or of one or more symptoms associated with such disease, disorder or condition. The terms "treatment" and "therapeutically," as used herein, refer to the act of treating, as "treating" is defined above.

Detailed Description of the Invention

Compounds of the Formula I, and their pharmaceutically acceptable salts, may be prepared as described in the following reaction Schemes and discussion. Unless otherwise indicated, as referred to in the reaction schemes and discussion that follow, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, A, Z and n are as defined above.

The compounds of Formula I may have asymmetric carbon atoms and may therefore exist as racemic mixtures, diasterolsomers, 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.

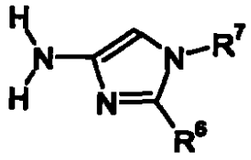
The compounds of the Formula I may be prepared by the methods described below, together with synthetic methods known in the art of organic chemistry, or modifications and derivatisations that are familiar to those of ordinary skill in the art. Preferred methods include, but are not limited to, those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

The reactions described below are performed in solvents that are appropriate to the reagents and materials employed and that are suitable for use in the reactions described. In the description of the synthetic methods described below, it is also to be understood that all reaction conditions, whether actual or proposed, including choice of solvent, reaction temperature, reaction duration time, reaction pressure, and other reaction conditions (such as anhydrous conditions, under argon, under nitrogen, etc.), and work up procedures, are those

conditions that are standard for that reaction, as would be readily recognized by one of skill in the art. Alternate methods may also be used.

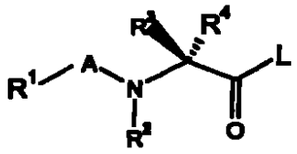
Compounds of formula II wherein R^7 contains an alcohol moiety may be oxidized using standard oxidation method known in art, such as, e.g., Dess-Martin reagents, Swern oxidation, or use of SO_3-pyridine, CrO_3, to provide compounds of formula II wherein R^7 contains a ketone or aldehyde. Compounds of 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 reaction process comprising a compound of formula II



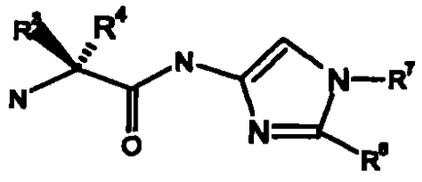
(II)

with a compound of formula III



(III)

or reacting a compound of formula IV



(IV)

with a compound of formula V



(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 4-amino-imidazole 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.

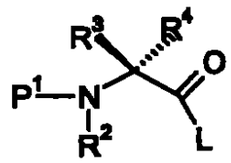
Compounds in formula I can be prepared by reacting a compound of formula II and a carboxylic acid of formula III, or a compound of formula IV with a compound of formula V. Compounds of formula IV can be prepared by reacting a compound of formula II with a compound of formula VI.

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 C_1-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, aminoimidazole coupling may be achieved as follows. A compound of formula I may be prepared by coupling an amino-imidazole II with III wherein C(=O)L is an ester, in the presence of trialkylaluminium 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-imidazole II, trimethylaluminum and N-Boc of an alpha-amino acid ester, followed by removal of the Boc group using standard methods.

The protected amino compounds of formula VI, where P^1 is a blocking group such as an N-Boc group, 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 HCl(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.



(VI)

The compounds of formula II, III, IV, V and VI, in certain circumstances, are known compounds or can be obtained according to methods well known to one of skill in the art.

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.

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 (N-bromosuccinamide), NCS (N-chlorosuccinamide), or SO_2Cl_2, I_2 in an appropriate solvent such as methylene chloride, carbontetrachloride 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.

4-amino-imidazole II may be prepared by the following methods known in the chemical literature (e. g., Tetrahedron, 1995, *51*, 2875-2894; J. Chem. Soc. Perkin 1, 1987, 2819-2828; Bull. Chem. Soc. Fr. 1994, 131, 200-209; Tetrahedron Lett. 1996, 4423-4426; Tetrahedron 1986, 37, 4423-4426; Tetrahedron, 1994, *50*, 5741-5752; Heterocycles, 1994, 37, 1511-1520; Tetrahedron Lett. 1999, 1623-1626; Organic Lett. 2002, 4, 4133-4134; Organic Lett. 2000, 2, 1233-1236; J. Med. Chem. 1990, 33, 1091-1097;or by the methods described below.

Scheme 1 illustrates methods suitable for preparing amino-imidazole compounds of formula I. Referring to Scheme 1, treatment of a solution of 1,4-dinitroimidazole (*J. Phys. Chem.* (1995) Vol. 99, pp. 5008-5015) in dimethylsulfoxide (DMSO), pyridine-water, water, an alcohol, or an alcohol-water solvent system, but preferably in a lower alcohol such as methanol, from about –20°C to about 50°C, preferably from about –5°C to 35°C, with a primary alkyl or aryl amine (NR^9R^{10}) affords 1-*N*-substituted-4-nitroimidazoles of formula 2A. 1,4-dinitroimidazole is a highly energetic, semi-stable substance and should be stored in a freezer at all times it is not in use. Thermodynamic measurements have shown that it can potentially generate enough energy at 35°C under adiabatic conditions to violently explode. Extreme caution should be exercised at all time using this material. Reduction of the nitro compound of formula 2A to the amine of formula 3A may be accomplished by exposing a mixture of a compound of formula 2A and a noble metal catalyst, in a solvent such as ethyl acetate, tetrahydrofuran, dioxane, or a mixture thereof, to an atmosphere of hydrogen gas at a pressure of about 1 to 100 atmospheres, where a preferred pressure of hygrogen gas is about one to about ten atmospheres. Palladium is the preferred noble metal catalyst. The metal may be conveniently suspended on an inert solid support such as charcoal and filtered to provide the amine of formula 3A.. Alternatively, the nitro group of formula 2A to the amine of formula 3A may be accomplished by exposing a mixture of a compound of formula 2A to zinc/HCl or iron/HCl or with $NaBH_4/NiCl_2$ or with $NaBH_2S_3$.

The resulting amine of formula 3A is reacted immediately with an acid chloride, acid anhydride, or an activated carboxylic acid derivative (defined by Formula III), in the presence of a base, such as triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, or 2,6-lutidine, from about –78°C to 40°C. The reaction between compounds of formula 3A and compounds of formula III can be carried out by standard methods. For example, wherein L of formula III 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 C_1-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, aminoimidazole coupling may be achieved as follows. A compound of formula I may be prepared by coupling an amino-imidazole 3A with a compound of formula III wherein C(=O)L is an ester, in the presence of trialkylaluminium 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).

Alternatively, the resulting amine of formula 3A is reacted immediately with an acid chloride, acid anhydride, or an activated carboxylic acid derivative (defined by Formula IV), in the presence of a base, such as triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine, or 2,6-lutidine, from about –78°C to 40°C to form a compound of formula 4A. The reaction between compounds of formula 3A and compounds of formula IV can be carried out by standard methods. For example, wherein L of formula IV 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 C_1-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, aminoimidazole coupling may be achieved as follows. A compound of formula 4A may be prepared by coupling an amino-imidazole 3A with a compound of formula IV wherein C(=O)L is an ester, in the presence of trialkylaluminium 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). The protected amino compounds defined as PG, such as a compound with an Boc group, of formula IV 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 defined as by Formula 5A can be prepared from compounds of formula 4A by deblocking the PG group. Deprotection can be performed by well-known methods, for example when PG is N-Boc, removal by any methods well-known in the literature, for example HCl(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.

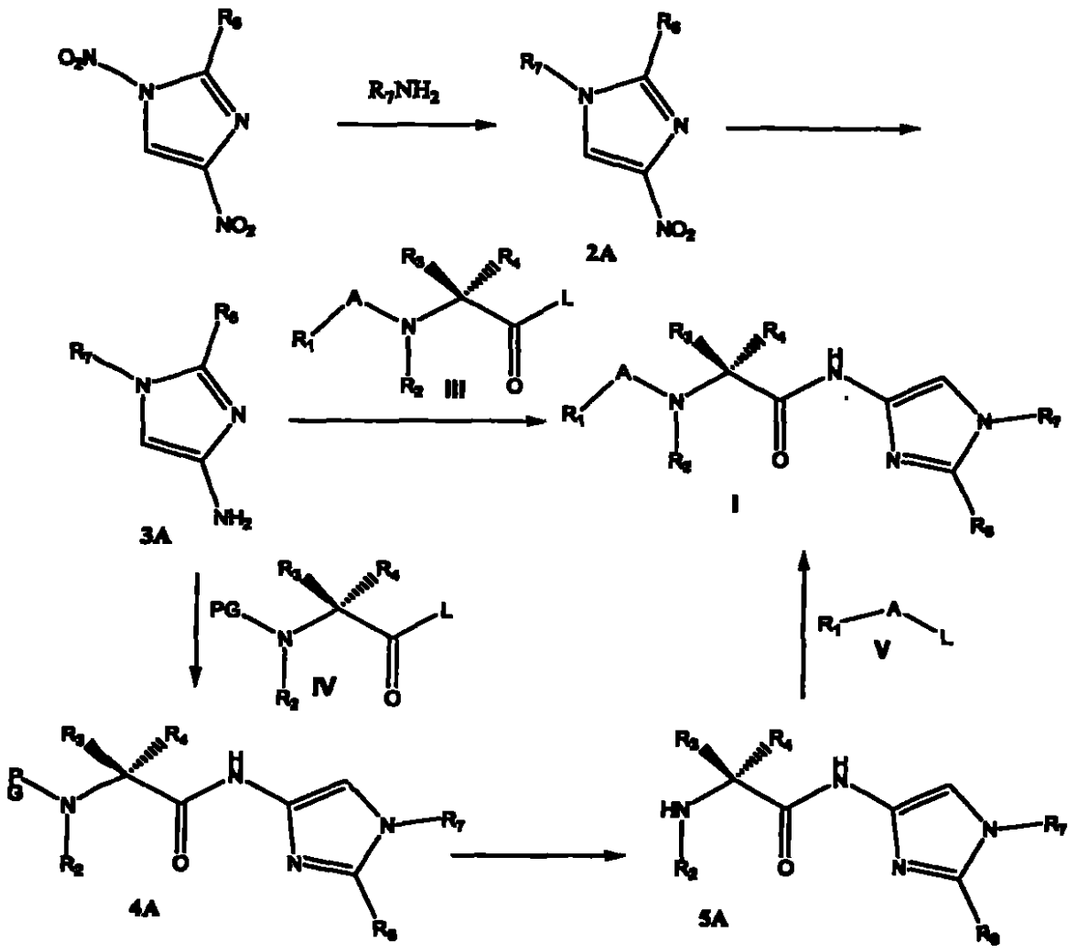
Compounds of the Formula I can be formed by reaction between compounds of formula 5A and compounds of formula V can be carried out by standard methods. For example, wherein L is a hydroxy group, these reactions can be carried out in the presence of a coupling agent or a polymer supported coupling agent, 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 C_1-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, aminoimidazole coupling may be achieved as follows. A compound of formula I may be prepared by coupling an amino-imidazole 5A with V wherein L is an ester, in the presence of trialkylaluminium 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).

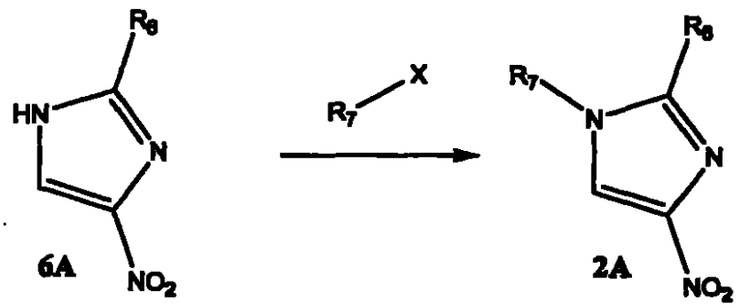
Alternatively, compounds of the Formula I can be formed by reaction between compounds of formula 5A and compounds of formula V when L is an aldehyde or ketone by using a well-established reductive amination method by reacting such ketone or aldehyde with an appropriate amine 5A, with or without acid 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.

Scheme 1



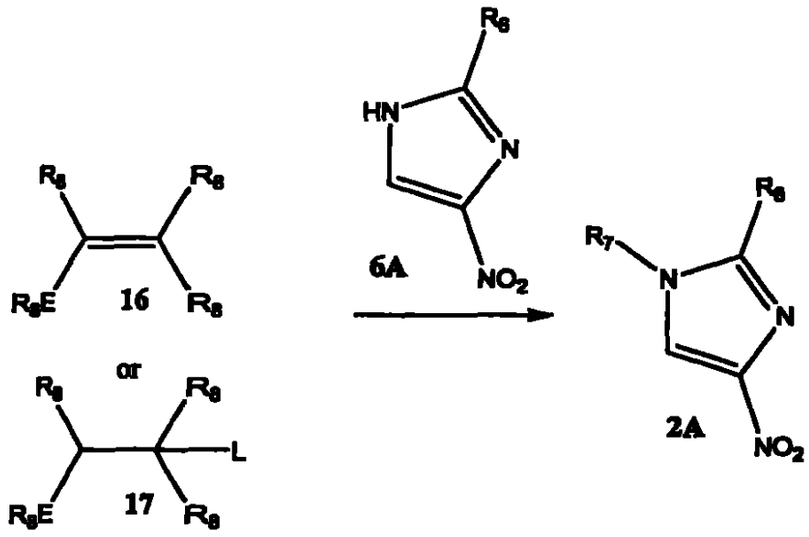
Scheme 2 illustrates additional methods for the synthesis of imidazole compounds defined as Formula 2A. Treatment of nitroimidazole 6A with a base such as sodium hydride, potassium hydride, alkyl lithium, alkoxides, in a solvent such as tetrahydrofuran, dimethylformamide, methylene chloride, ether, preferably dimethylformamide, from about –60°C to 40°C, where from –10°C to 20°C is preferred, followed by addition of R7-X wherein X is defined as Cl, Br, I, F, alkylsulfonate, or arylsulfonate followed by warming the reaction from 23 °C to 150°C where 30-80°C is preferrable, affords imidazoles of formula 2A. Reduction of the nitro compound and coupling reaction is carried out in a similar manner described above and is useful for preparing compounds of the Formula I.

Scheme 2



Scheme 3 illustrates additional methods for the synthesis of nitro-imidazole compounds defined as Formula 2A. A key starting material for the synthesis is the double-bond compound (a compound of Formula 16 or 17) substituted with the group ER8 and one to three groups selected from R^5, where ER8 is defined as an electron-withdrawing group chosen from $C(=O)R^9$, $C(=O)OR^9$, $C9=O)NR^9R^{10}$, $S(=O)_2R^9$, $S(=O)_2$ NR^9R^{10}, $S(=O)_2OR^9$, cyano, and heteroaryl. Additionally, compounds of formula 16 or 17 may be defined wherein ER8 is connected to one of the groups R^5 or directly to the carbon-carbon double bond to form a ring and thus includes comopunds such as 2-cyclopentene-1-one and 2-cyclohexane-1-one. Alternatively, compounds of formula 17 where L is defined as Cl, Br, I, $OC(=O)R^9$, or $OS(=O)_2R^9$ may be used as starting materials; examples of such compounds are 3-chloro-1-cyclopentanone, 3-acetoxy-1-cyclobutanone. Thus, referring to Scheme 3, treatment of ~= 4-nitroimidazole 6A, with a base such as sodium hydride, potassium hydride, cesium carbonate, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) or tetraalkylammonium chloride, where DBU is the preferred base, with intermediates 16 or 17 in a solvent such as acetonitrile, methylene chloride, 1,2-dichloroethane, or chloroform, where acetonitrile is the preferred solvent, at a temperature from about –80 °C to about 50 °C, where –20 °C to 23 °C is the preferred range, affords addition products of formula 2A. Reduction of the nitro compound and coupling to give compounds of formula I is carried out in a similar manner described above.

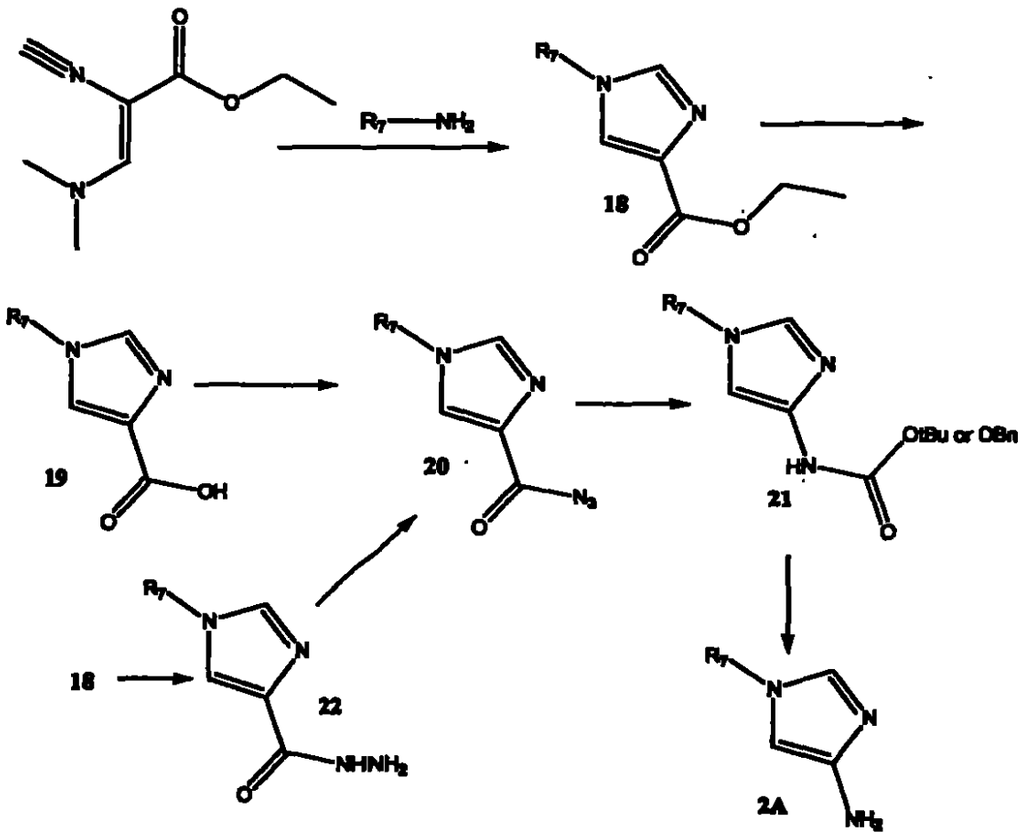
Scheme 3



Scheme 4 below illustrates additional methods for the synthesis of amino-imidazole compounds defined as Formula 2A. Treatment of ethyl-2-isocyano-3-*N*,*N*-dimethylamino acrylate or benzyl-2-isocyano-3-*N*-*N*-dimethylamino acrylate with a primary amine, R7-NH2, in a solvent such as *n*-butanol, *n*-propanol, *i*-propanol, or ethanol, or in the absence of solvent, where *n*-propanol or no solvent are preferred, from about 23 °C to about 200 °C, where from about 60 °C to 150 °C is preferred, affords imidazoles of formula 18. Treatment of ester 18 with a base such as potassium hydroxide, lithium hydroxide, or sodium hydroxide in a - solvent such as tetrahydrofuran, water, methanol, ethanol, propanol, wherein methanol is preferred provides the acid 19. The acid is converted to the acylazide 20 using methods known to one skilled in the art such as treatment of acid 19 with thionyl chloride or oxalyl chloride from –20 to 50 °C followed by removal of the residual solvent and quenching with sodium or potassium azide in a solvent such as toluene, tetrahydrofuran, methlene chloride, dioxane. The azide 20 undergoes Curtius rearrangement to the Boc 21 by heating from 5 °C -200 °C in a solvent such as *t*-butanol, benzyl alcohol, and ethanol. If t-butanol is used, deprotection of the N-Boc protecting group can be accomplished with HCl or trifluoroacetic acid in a solvent such as ether, tetrahydrofuran, where HCl in methanol is preferred affords the desired aminoimidazole compounds of formula 2A. If benzyl alcohol is used, deprotection can be accomplished by the use of a noble metal catalyst, in a solvent such as ethyl acetate, tetrahydrofuran, dioxane, or a mixture thereof, to an atmosphere of hydrogen gas at a pressure of about 1 to 100 atmospheres, where a preferred pressure of hygrogen gas is about one to about ten atmospheres. Palladium is the preferred noble metal catalyst which affords the desired aminoimidazole compounds of formula 2A. Alternatively, ester 18 can be treated with hydrazine in a solvent such as water from a temperature from 50 °C to 200 °C where 80 °C to 120 °C is preferred provides the hydrazide 22. The hydrazide 22 can be converted to the

acylazide 20 using *t*-butylnitrite in a solvent or combination of solvent such as ether, methylene chloride, dichloroethane, chloroform, where in ether/methylene chloride is preferred at a temperature from –50 °C to 23 °C wherein –30 °C to 10 °C is preferred. The acylazide is then converted onto aminoimidazole compounds of formula 2A as described above. Made a change to scheme 4

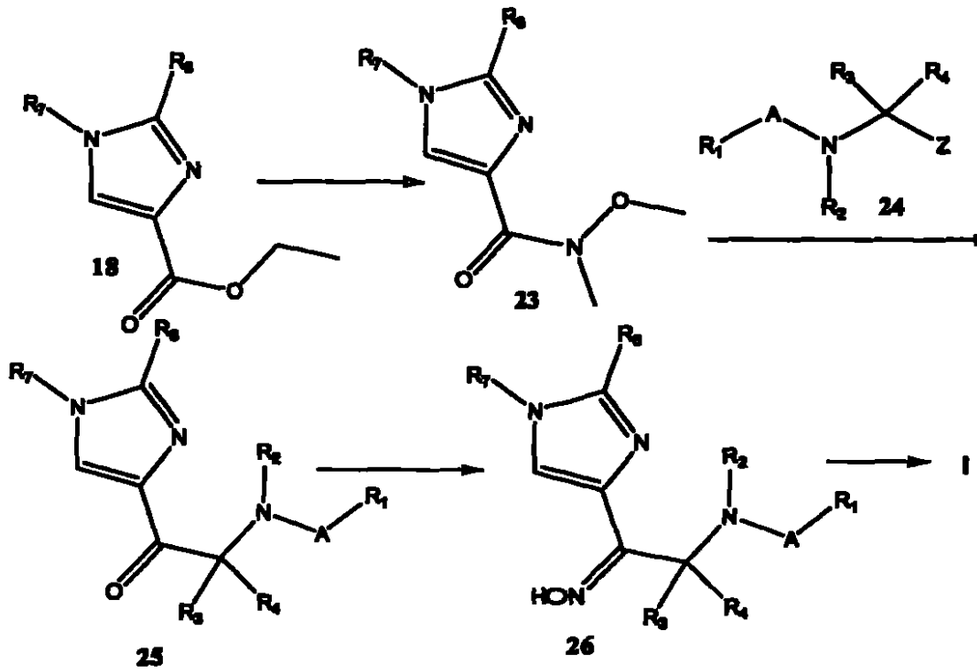
Scheme 4



Scheme 5 below illustrates additional methods for the synthesis of amino-imidazole compounds defined as Formula I. Treatment of N-O-dimethyl hydroxyl amine hydrochloride with trimethylaluminum in 1,2-dichloroethane followed by the addition of ester 18, prepared as described above and heating at about 30 °C to about 80 °C, where a temperature of about 50 °C is preferred, affords imidazole 23. Addition of an organometallic reagent 24 wherein Z is defined as lithium halide, magnesium halide, potassium halide, where lithium halide is preferred, to a solution of amide 23 in a solvent such as tetrahydrofuran, methylene chloride, or diethyl ether, from a temperature about –78 °C to about 30 °C, where a range of about –20 °C to about 0 °C is preferred affords 25. Addition of 25 to a mixture of hydroxyl amine hydrochloride and potassium acetate in a lower alcoholic solvent, where in ethanol is preferred, at about 23°C, yields oxime 26 as a mixture of isomers. Treatment of an acetone solution of oxime 26 at about 0°C with aqueous hydroxide followed by paratoluenesulfonyl chloride yields a mixture of O-

sulfonyl compound following extractive workup. Dissolution of the crude material in a non-polar solvent such as benzene, hexanes, or toluene, wherein benzene is preferred, and application to a column of alumina followed by elution with chloroform-methanol (about 10:1) after approximately five minutes provides a compound of Formula I.

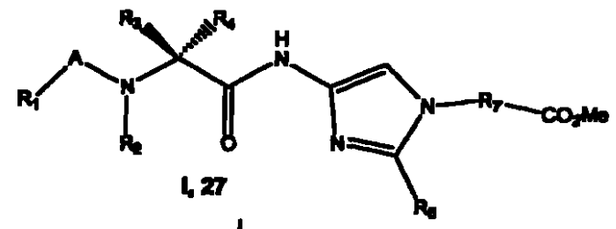
Scheme 5



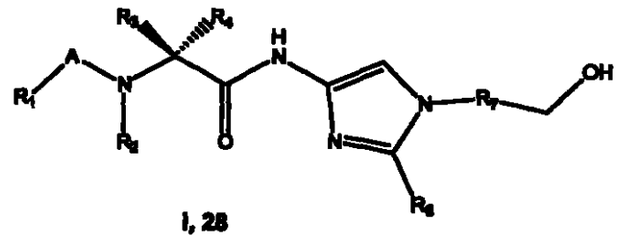
Scheme 6 illustrates methods suitable for preparing amino-imidazole compounds of formula I. Compound of Formula I, 27 can be prepared using methods described above. Conversion of ester I, 27 to alcohol of compounds I, 28 can be accomplished by treatment of ester I, 27. Compounds of formula I, 28 may be oxidized using standard oxidation method known in art, such as, e.g., Dess-Martin reagents, Swern oxidation, or use of SO_3-pyridine, CrO_3,, where Swern oxidation is preferred to provide compounds containing an aldehyde. The aldehyde can be converted onto compounds of formula I, 29 using well-established reductive amination method by reacting the aldehyde with an appropriate amine 5A, 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. Alternatively, the alcohol of I, 28 can be converted to the

corresponding alkyl or aryl sulfonate by treatment of the alcohol with alkyl or aryl sulfonyl chloride (where in mesyl chloride is preferred) in a solvent such as methylene chloride, tetrahydrofuran, toluene wherein methylene chloride in the presence of an amide such as triethylamine, diisopropyamine, pyridine, 2,6-lutidine, where in triethylamine is preferred at a temperature from –50 °C to 23 °C wherein –0 °C to 30 °C is preferred. The aryl or alkyl sulfonate is then reacted with an alkali metal azide (wherein sodium azide is preferred), in a polar solvent such as dimethylformamide, dimethylsulfoxide, alcohol, wherein ethanol is preferred produces a compound containing an azide. This intermediate azide may be reduced by exposing the azide to a noble metal catalyst, in a solvent such as ethyl acetate, tetrahydrofuran, dioxane, or a mixture thereof, to an atmosphere of hydrogen gas at a pressure of about 1 to 100 atmospheres, where a preferred pressure of hygrogen gas is about one to about ten atmospheres. Palladium is the preferred noble metal catalyst and the reaction affords the amine group. The amine group can then be converted to compounds of Formula 1, 29 using the reductive amination conditions described above.

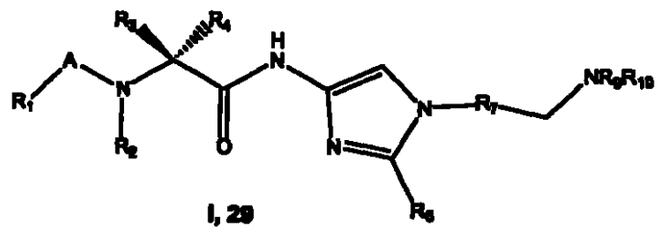
Scheme 6



I, 27



I, 28

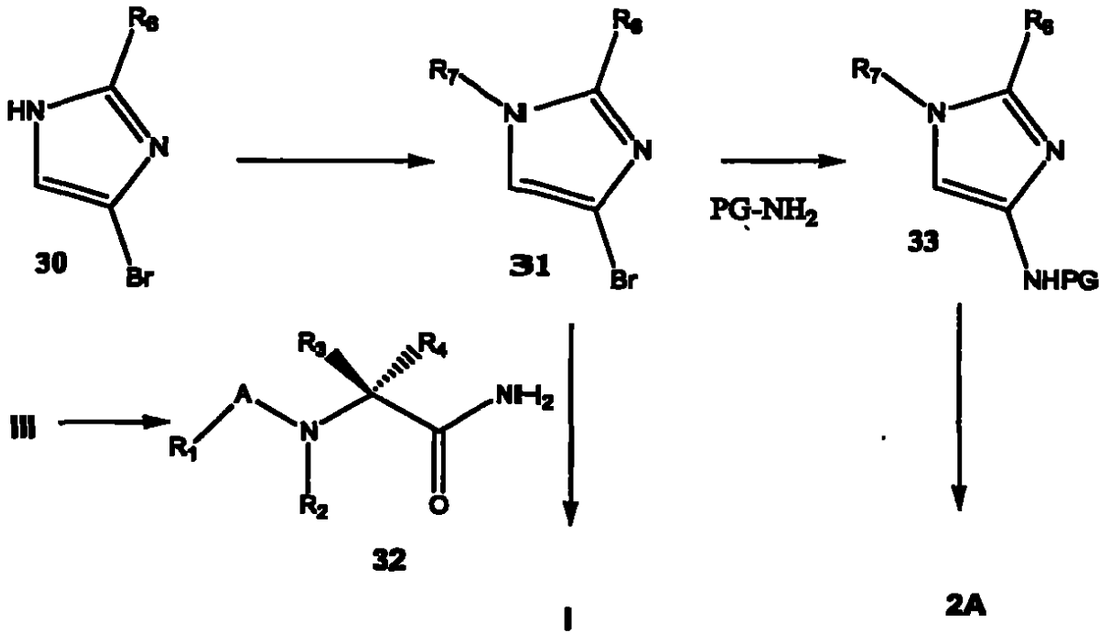


I, 29

Referring to Scheme 7, treatment of a solution of bromoimidazole 30 with a base, such as sodium hydride, potassium hydride, lithium hydride, cesium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, cesium hydroxide, lithium diisopropyl amide, sodium amide, potassium hexamethyldisilazide, sodium hexamethyldisilazide, sodium *tert*-butoxide, or potassium *tert*-butoxide, in a reaction inert solvent such as tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, *N,N*-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, or toluene, from about –20 °C to 150 °C, where 20 °C to 100 °C is preferred, in the absence or presence of a phase transfer catalyst, such as *tetra-n*-butylammonium chloride, *tetra-n*-butylammonium bromide, *tetra-n*-butylammonium iodide, benzyltrimethyl ammonium chloride, benzyltrimethyl ammonium bromide, or benzyltrimethyl ammonium fluoride, followed by the addition of an alkyl, allylic, or benzylic chloride, bromide, iodide, alkyl sulfonate, aryl sulfonate, or triflate, affords imidazoles 31.

Treatment of 1-substituted-4-bromoimidazole (31) with an intermediate of the formula 32 or PG-NH2 (where PG is defined as (C=O)alkyl or benzoyl) and a palladium catalyst such as palladium (II) acetate, allyl palladium chloride dimer, tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) chloroform adduct, or palladium (II) chloride, where palladium (II) acetate, tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0), and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) chloroform adduct are preferred, and a phosphine ligand, preferably 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene (XANTPHOS) is preferred, and a base, such as cesium carbonate, or potassium phosphate (K_3PO_4), where potassium phosphate is preferred, in a reaction inert solvent, such as toluene, 1,4-dioxane, or tetrahydrofuran, from about 0 °C to 150 °C, where 20 °C to 110 °C is preferred, affords the coupled product 1. Alternatively, treatment of 1-substituted-4-bromoimidazole (31) with an intermediate of the formula 32 or PG-NH2 (where PG is defined as (C=O)alkyl or benzoyl) and a diamine, such as 1,2-ethylenediamine, *N,N'*-dimethylethylenediamine, or cis-1,2-diaminocyclohexane, preferably *N,N'*-dimethylethylenediamine, and cuprous chloride, bromide or iodide, preferably cuprous iodide, in the presence of a small amount of water, preferably about 1% to about 4% water, in a reaction inert solvent such as 1,2-dimethoxyethane, diglyme, t-butyl methyl ether, tetrahydrofuran, benzene or toluene, preferably toluene, at a temperature of about 40°C to about 150°C, preferably about 80°C to about 120 °C to yield the compound of formula I or compounds of formula 33. In the case of compound 33, this can be converted to compounds of forumla 2A using standard methods described above.

Scheme 7



The starting materials used in the procedures of the above Schemes, 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 are generally acceptable, and ambient pressure, *i.e.*, about 1 atmosphere, is preferred as a matter of convenience.

A compound of the Formula I of the present invention, or pharmaceutically acceptable salt thereof, may be administered to mammals via either the oral, parenteral (such as subcutaneous, intravenous, intramuscular, intrasternal and infusion techniques), rectal, intranasal, topical or transdermal (*e.g.*, through the use of a patch) routes. In general, these compounds are most desirably administered in doses ranging from about 0.1 mg to about 1000 mg per day, in single or divided doses (*i.e.*, from 1 to 4 doses per day), although variations will necessarily occur depending upon the species, weight, age and condition of the subject being

treated, as well as the particular route of administration chosen. However, a dosage level that is in the range of about 0.1 mg/kg to about 5 gm/kg body weight per day, preferably from about 0.1 mg/kg to about 100 mg/kg body weight per day, is most desirably employed. Nevertheless, variations may occur depending upon the species of animal being treated and its individual response to said medicament, as well as on the type of pharmaceutical formulation chosen and the time period and interval at which such administration is carried out. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effects, provided that such higher dosage levels are first divided into several small doses for administration throughout the day. Variations based on the aforementioned dosage range may be made by a physicain of ordinary skill.

A compound of the Formula I of the present invention may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents by either of the routes previously indicated, and such administration may be carried out in single or multiple doses. Suitable pharmaceutical carriers include solid diluents or fillers, sterile aqueous media and various non-toxic organic solvents, etc. The pharmaceutical compositions formed by combining a compound of the Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with a pharmaceutically acceptable inert carrier, can then be readily administered in a variety of dosage forms such as tablets, capsules, lozenges, troches, hard candies, powders, sprays, creams, salves, suppositories, jellies, gels, pastes, lotions, ointments, aqueous suspensions, injectable solutions, elixirs, syrups, and the like. Moreover, oral pharmaceutical compositions may be suitably sweetened and/or flavored.

For oral administration, tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and glycine may be employed along with various disintegrants such as starch (preferably corn, potato or tapioca starch), methylcellulose, alginic acid and certain complex silicates, together with granulation binders such as polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often useful for tabletting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules. Preferred materials in this connection include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the active ingredient may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes, and, if so desired, emulsifying and/or suspending agents as well, together with such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

For parenteral administration, solutions containing a compound of the Formula I of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof in either sesame or peanut

oil, in aqueous propylene glycol or in sterile aqueous solutions may be employed. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably pH greater than 8) if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. These aqueous solutions are suitable for intravenous injection purposes. The oily solutions are suitable for intraarticular, intramuscular and subcutaneous injection purposes. The preparation of all these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The compounds of Formula I of the present invention are useful in inhibiting Aβ-peptide production (thus, gamma-secretase activity) in mammals, and therefore they are able to function as therapeutic agents in the treatment of the aforementioned disorders and diseases in an afflicted mammal.

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

The activity of compounds of the Formula I of the present 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 present invention were determined to have an IC_{50} activity for inhibiting gamma-secretase activity of less than about 100 micromolar. Preferred compounds of the invention are compounds that were determined to have an IC_{50} activity for inhibiting gamma-secretase activity of less than about 1 micromolar.

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

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 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.

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 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.

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 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.

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 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 Procedure

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 (form 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.), $NaBH(Oac)_3$ (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 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 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

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.

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, 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:

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 typically used without further purification.

General Procedure E:

Conjugate Addition to Nitroimidazole

To a suspension of 4-nitroimidazole (2.0 equiv.) in acetonitrile is added DBU (1.0 equiv) followed by enone (1.0 equiv.). The reaction is heated for 12-24 hrs and the solvent removed in vacuo. The resultant solids are removed by filtration with methylene chloride and the resultant oil concentrated and purified by silica gel chromatography to provide the desired nitroimidazole.

General Procedure F:

Alkylation of Nitroimidazole

To a suspension of 4-nitroimidazole (1.0 equiv.) in dimethylformamide at rt under a nitrogen atmosphere is added sodium hydride (1.2 equiv.) portionwise. The reaction is stirred for 15-30 min. And then the appropriate alkylhalide or alkyl mesylate is added. The mixture is stirred for 12-24h at 50°C, cooled to 0°C, and quenched with water. The aqueous layer is extrated with methylene chloride, dried, and purified by silica gel chromatography to provide the desired nitroimidazole.

4+ 42

General Procedure G:

Reduction of Nitroimidazole

To a solution of the nitroimidazole (1.0 equiv.) in ethylacetate is added palladium on carbon (0.25 w/w%). The reaction is hydrogenated @ 40-60 psi for 2-6 hrs and filtered over a pad of celite using ethyl acetate. The majority of the ethylacetate is removed in vacuo and the solution of the amine in the remaining ethylacetate is used without further purification.

General Procedure H:

Reduction of Nitroimidazole-ester followed by Reductive Amination

To a solution of 3-Methyl-3-(4-nitro-imidazol-1-yl)-butyric acid methyl ester (1.0 equiv.) in methylene chloride at –78 °C is added DIBAL (2 equiv.) dropwise. The reaction is stirred for 1h, quenched with ethylacetate, removed from cooling bath, and stirred for 10 min. To the reaction is added water and allowed to warm to rt and stir for 1h. The reaction is diluted with methylene chloride, Na_2SO_4 is added and the reaction filtered through celite. The solvent is removed to afford 2-Methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propionaldehyde which is used in the next step without further purification.

To a solution of 2-Methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propionaldehyde (1 equiv.) in methylene chloride is added an appropriate amine (2 equiv.) and 4A molecular sieves. The reaction is stirred for 4-6 hours and an appropriate hydride reducing agent such as sodium triacetoxyborohydride (2 equiv.) is added. The reaction is stirred for 6-24h, quenched with sodium bicarbonate, and the aqueous layer extracted with methylene chloride. The solvent is removed and residue purified by silica gel chromatography to provide the desired nitroimidazole.

The following compounds were prepared by methods analogous to those described above for General Procedure E:

3-(4-Nitro-imidazol-1-yl)-butyric acid methyl ester

4-nitroimidazole was reacted with methyl-3-methylacrylate to provide the title compound: 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 1.62 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 2.81 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 3.66 (s, 3H), 4.78 (m, 1H), 7.53 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 1.6 Hz); MS m/z 214.1(M+1).

3-Methyl-3-(4-nitro-imidazol-1-yl)-butyric acid methyl ester

4-nitroimidazole was reacted with methyl-3,3-dimethylacrylate to provide the title compound: 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 1.74 (s, 6H), 2.81 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 7.57 (d, 1H, J = 1.3 Hz), 7.90 (d, 1H, J = 1.6 Hz); MS m/z 228.2 (M+1).

The following compounds were prepared by methods analogous to that described above for General Procedure F:

2-Methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propionic acid methyl ester

4-nitroimidazole was alkylated with 2-Bromo-2-methyl-propionic acid methyl ester to provide the title compound: 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 1.89 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 7.59 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.89 (s, 1H, J = 1.7 Hz); MS 214.1 m/z (M+1).

1-(1-Ethyl-propyl)-4-nitro-1H-imidazole

4-nitroimidazole was alkylated with 3-bromopentane to provide the title compound: 1H NMR (400 MHz, CDCl3) 0.84-0.90 (m, 6H), 1.71-1.82 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 3.79 (p, 1H, J = 4.8 Hz), 7.41 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.73 (d, 1H, J = 1.3 Hz); MS 184.2 m/z (M+1)

4-(4-Nitro-imidazol-1-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

4-nitroimidazole was alkylated with 4-methanesulfonyloxy-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 28.5, 33.2, 42.7, 56.8, 80.7, 117.5, 134.4, 154.5; MS 297.1 m/z (M+1).

(4-Nitro-imidazol-1-yl)-acetic acid methyl ester

4-nitroimidazole was alkylated with bromo-acetic acid methyl ester to provide the title compound: 1H NMR (400 MHz) 3.82 (s, 1H), 4.80, (s, 2H), 7.47 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 1.7 Hz); gc/ms m/z 185 (M).

2-Methyl-2-(2-methyl-4-nitro-imidazol-1-yl)-propionic acid methyl ester

2-methyl-4-nitro-imidazole was alkylated with bromo-acetic acid methyl ester to provide the title compound: MS m/z 228.2 (M+1).

1-(2-Methoxy-1,1-dimethyl-ethyl)-4-nitro-1H-imidazole

2-Methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propionic acid methyl ester was reduced using sodium borohydride in methanol and the resultant alcohol was alkylated with methyl iodide using sodium hydride as base to provide the title compound: H1 NMR (400MHz, CDCl3) 1.53 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.88 (s, 1H).

4-(4-Nitro-imidazol-1-yl)-benzoic acid methyl ester

4-nitroimidazole (1 equiv) was combined with 4-iodo-methylbenzoate (1.2 equiv), cesium carbonate (1.0 equiv), copper (I) triflate (0.05 equiv), in DMF and heated overnight at 100°C. The solid was filtered and washed with methylene chloride, the resultant solvent was concentrated, and residue purified by silica gel chromatography to provide the title compound: MS m/z 248.2 (M+1).

(2,2-Dimethyl-propyl)-methyl-[2-methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propyl]-amine

(2,2-Dimethyl-propyl)-[2-methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propyl]-amine was treated with formalin and formic acid at 85°C for 5h, quenched with aqueous sodium bicarbonate, extracted with methylene chloride, dried, concentrated, and the resultant residue purified by chromatography to afford the title compound: H1 NMR (400MHz, CDCl3) 0.74 (s,9H), 1.52 (s, 6H), 2.2 (s, 2H), 2.8 (s, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.9 (s, 1H); MS m/z 255.3 (M+1).

42
43

The following compounds were prepared by methods analogous to that described above for General Procedure H:

4-[2-Methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propyl]-morpholine

2-Methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propionaldehyde was reacted with morpholine to provide the title compound: MS m/z 255.1 (M+1)

1-(1,1-Dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-4-nitro-1H-imidazole

2-Methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propionaldehyde was reacted with pyrrolidine to provide the title compound: H1 NMR (400 MHz, CDCl3) 1.56 (s, 6H), 1.61 (m, 4H), 2.35 (m, 4H), 2.70 (m, 4H), 7.80 (s,1H), 7.92 (s, 1H); MS m/z 239.2 (M+1).

(2,2-Dimethyl-propyl)-[2-methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propyl]-amine

2-Methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propionaldehyde was reacted with 2,2-dimethyl-propyl amine to provide the title compound: H1 NMR (400MHz, CDCl3)·0.74 (s,9H), 1.52 (s, 6H), 2.2 (s, 2H), 2.8 (s, 2H), 7.6 (s, 1H), 7.9 (s, 1H); MS m/z 255.3 (M+1).

[2-Methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propyl]-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amine

2-Methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propionaldehyde was reacted with 2,2,2-trifluoro-ethyl amine to provide the title compound: H1 NMR (400 MHz, CDCl3) 1.59 (s, 6H), 2.98 (s, 2H), 3.10 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.90 (s, 1H) MS m/z 267.3 (M+1).

1-[2-Methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propyl]-piperidine

2-Methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propionaldehyde was reacted with piperdine to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 23.8, 25.6, 26.6, 57.0, 60.9, 69.2, 118.3, 134.4; MS m/z 253.3 (M+1).

2,6-Dimethyl-4-[2-methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propyl]-morpholine

2-Methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propionaldehyde was reacted with cis-2,6-dimethyl morpholine to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 19.0, 25.7, 60.6, 61.5, 68.5, 72.0, 118.0, 134.5; MS m/z 283.2 (M+1).

Dimethyl-[2-methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propyl]-amine

2-Methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propionaldehyde was reacted with dimethyl amine to provide the title compound: H1 NMR (400 MHz, CDCl3) 1.50 (s, 6H), 2.00 (s, 6H), 2.40 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.89 (s, 1H).

1-Methyl-4-[2-methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propyl]-piperazine

2-Methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propionaldehyde was reacted with N-methyl piperazine to provide the title compound: MS m/z 268.2 (M+1).

The following compounds were prepared by methods analogous to that described above for General Procedure G:

2-(4-Amino-imidazol-1-yl)-2-methyl-propionic acid methyl ester

2-Methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propionic acid methyl ester was hydrogenated to provide the title compound: MS m/z 184.1 (M+1)

1-(1-Ethyl-propyl)-1H-imidazol-4-ylamine

1-(1-Ethyl-propyl)-4-nitro-1H-imidazole was hydrogenated to provide the title compound: MS m/z 154.1 (M+1)

3-(4-Amino-imidazol-1-yl)-butyric acid methyl ester

3-(4-Nitro-imidazol-1-yl)-butyric acid methyl ester was hydrogenated to provide the title compound: MS m/z 184.2 (M+1)

3-(4-Amino-imidazol-1-yl)-3-methyl-butyric acid methyl ester

3-Methyl-3-(4-nitro-imidazol-1-yl)-butyric acid methyl ester was hydrogenated to provide the title compound: MS m/z 198.1 (M+1)

4-(4-Amino-imidazol-1-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

4-(4-Nitro-imidazol-1-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester was hydrogenated to provide the title compound.

1-(1,1-Dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylamine

4-[2-Methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propyl]-morpholine was hydrogenated to provide the title compound; MS m/z 225.3 (M+1).

1-(1,1-Dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylamine

1-(1,1-Dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-4-nitro-1H-imidazole was hydrogenated to provide the title compound; MS m/z 209.1 (M+1).

1-[2-(2,2-Dimethyl-propylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-ylamine

(2,2-Dimethyl-propyl)-[2-methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propyl]-amine was hydrogenated to provide the title compound; MS m/z 253.3 (M+1).

1-[1,1-Dimethyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-ylamine

[2-Methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propyl]-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-amine was hydrogenated to provide the title compound; MS m/z 237.2 (M+1).

1-(1,1-Dimethyl-2-piperidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylamine

1-[2-Methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propyl]-piperidine amine was hydrogenated to provide the title compound; MS m/z 223.2 (M+1).

1-[2-(2,6-Dimethyl-morpholin-4-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-ylamine

2,6-Dimethyl-4-[2-methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propyl]-morpholine was hydrogenated to provide the title compound; MS m/z 253.2 (M+1).

1-(2-Dimethylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylamine

Dimethyl-[2-methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propyl]-amine was hydrogenated to provide the title compound; MS m/z 183.3 (M+1).

(4-Amino-imidazol-1-yl)-acetic acid methyl ester

(4-Nitro-imidazol-1-yl)-acetic acid methyl ester was hydrogenated to provide the title compound: Gc/MS m/z = 185 (RT = 3.49 min.).

2-(4-Amino-2-methyl-imidazol-1-yl)-2-methyl-propionic acid methyl ester

2-Methyl-2-(2-methyl-4-nitro-imidazol-1-yl)-propionic acid methyl ester was hydrogenated to provide the title compound.

1-(2-Methoxy-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylamine

1-(2-Methoxy-1,1-dimethyl-ethyl)-4-nitro-1H-imidazole was hydrogenated to provide the title compound: MS m/z 170.2 (M+1).

4-(4-Amino-imidazol-1-yl)-benzoic acid methyl ester

4-(4-Nitro-imidazol-1-yl)-benzoic acid methyl ester was hydrogenated to provide the title compound: MS m/z 218.2 (M+1).

1-[2-[(2,2-Dimethyl-propyl)-methyl-amino]-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-ylamine

(2,2-Dimethyl-propyl)-methyl-[2-methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propyl]-amine was hydrogenated to provide the title compound: MS m/z 239.2 (M+1).

1-[1,1-Dimethyl-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-ylamine

1-Methyl-4-[2-methyl-2-(4-nitro-imidazol-1-yl)-propyl]-piperazine was hydrogenated to provide the title compound.

The following compounds were prepared by methods analogous to those described above for General Procedure A, general coupling procedure (e):

2-[4-(2-tert-Butoxycarbonylamino-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-2-methyl-propionic acid methyl ester

2-(4-Amino-imidazol-1-yl)-2-methyl-propionic acid methyl ester was coupled with (L)-N-Boc norvaline to provide the title compound: MS m/z 353.3 (M+1).

{1-[1-(1-Ethyl-propyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester

1-(1-Ethyl-propyl)-1H-imidazol-4-ylamine was coupled with (L)-N-Boc norvaline to provide the title compound: MS m/z 383.1 (M+1).

3-[4-(2-tert-Butoxycarbonylamino-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-butyric acid methyl ester

3-(4-Amino-imidazol-1-yl)-butyric acid methyl ester was coupled with (L)-N-Boc norvaline to provide the title compound: MS m/z 383.3 (M+1).

3-[4-(2-tert-Butoxycarbonylamino-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-3-methyl-butyric acid methyl ester

3-(4-Amino-imidazol-1-yl)-3-methyl-butyric acid methyl ester was coupled with (L)-N-Boc norvaline to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.9, 19.0, 28.1, 28.5, 36.1, 47.2, 51.9, 54.4, 56.3, 79.7, 104.8, 131.3, 138.0, 155.6, 169.8, 170.0; MS m/z 397.3 (M+1)

3-[4-(2-tert-Butoxycarbonylamino-propionylamino)-imidazol-1-yl]-3-methyl-butyric acid methyl ester

4-(4-Amino-imidazol-1-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester was coupled with (L)-N-Boc alanine to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 19.9, 28.1, 28.2, 28.5, 47.1, 50.1, 51.9, 56.3, 79.7, 104.8, 131.1, 138.1, 155.4, 170.0, 170.2; MS m/z 369.1 (M+1)

2-[4-(2-tert-Butoxycarbonylamino-4-methyl-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-2-methyl-propionic acid methyl ester

2-(4-Amino-imidazol-1-yl)-2-methyl-propionic acid methyl ester was coupled with (L)-N-Boc isoleucine to provide the title compound:

2-[4-(2-tert-Butoxycarbonylamino-propionylamino)-imidazol-1-yl]-2-methyl-propionic acid methyl ester

2-(4-Amino-imidazol-1-yl)-2-methyl-propionic acid methyl ester was coupled with (L)-N-Boc alanine to provide the title compound.

{1-[1-(2-Methoxy-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester

1-(2-Methoxy-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylamine was coupled with (L)-N-Boc alanine to provide the title compound: MS m/z 369.3 (M+1).

General Procedure I

Ester Reduction

{1-[1-(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester

To a solution of 2-[4-(2-tert-Butoxycarbonylamino-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-2-methyl-propionic acid methyl ester (9.6 g, 25.2 mmol) in 100 mL of diethyl ether at 0°C is added1.0 M lithium aluminum hydride (37.9 mL, 37.9 mmol) in diethylether dropwise over 1h. The reaction is stirred at 0°C for 15 min and warmed to rt for 1h. The reaction is slowly quenched with 200 mL of water and ethyl acetate (200 mL). The reaction is filtered and the aqueous is extracted with ethylacetate, dried, and concentrated. The resultant residue is purified by silica gel chromatography to provide the title compound (5.8 g); MS m/z 355.3 (M+1).

The following compounds were prepared by methods analogous to those described above for General Procedure I:

{1-[1-(3-Hydroxy-1,1-dimethyl-propyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester

3-[4-(2-tert-Butoxycarbonylamino-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-3-methyl-butyric acid methyl ester was reduced to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3)

14.0, 18.9, 28.6, 28.9, 29.2, 36.5, 44.9, 54.1, 57.4, 58.3, 79.9, 105.0, 131.4, 138.0, 155.7, 169.6; MS m/z 389.2 (M+1).

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reduced to provide the title compound: MS m/z 353.3 (M+1).

{1-[1-(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-3-methyl-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester

2-[4-(2-tert-Butoxycarbonylamino-4-methyl-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-2-methyl-propionic acid methyl ester was reduced to provide the title compound.

{1-[1-(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester

2-[4-(2-tert-Butoxycarbonylamino-propionylamino)-imidazol-1-yl]-2-methyl-propionic acid methyl ester was reduced to provide the title compound.

General Procedure J

Swern Oxidation

{1-[1-(1,1-Dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester

To a solution of oxalyl chloride (1.2 mL, 14.1 mmol) in 110 mL of methylene chloride at -78°C is added DMSO (2.2 mL, 30.6 mmol) dropwise. The reaction is stirred for 20 min. and {1-[1-(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester (4.2g, 11.8 mmol) is added in 10 mL of methylene chloride. The reaction is stirred for 1h, triethylamine (8.2 mL, 58.9 mmol) is added, and the reaction warmed to 0°C for 20 min. The reaction is quenched with 100 mL of sodium bicarbonate, extracted with methylene chloride, dried, and concentrated to afford the title compound (4.5 g): MS m/z 353.2 (M+1).

The following compounds were prepared by methods analogous to those described above for General Procedure J:

{1-[1-(1,1-Dimethyl-3-oxo-propyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester

Oxidation of {1-[1-(3-Hydroxy-1,1-dimethyl-propyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester afforded the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.9, 19.0, 28.5, 28.6, 35.9, 54.5, 55.0, 56.1, 79.8, 104.6, 126.1, 131.1, 131.2, 135.4, 155.6, 170.0, 199.0; MS m/z 367.2 (M+1).

{1-[1-(1,1-Dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-3-methyl-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester

Oxidation of {1-[1-(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-3-methyl-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester afforded the title compound.

{1-[1-(1,1-Dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester

Oxidation of {1-[1-(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester afforded the title compound.

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-3-oxo-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

Oxidation of 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(3-hydroxy-1,1-dimethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide afforded the title compound.

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide afforded the title compound: MS m/z 419.4 (M+1).

Oxidation of 2-{4-[2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-2-methyl-propionic acid methyl ester.

The following compounds were prepared by methods analogous to those described above for General Procedure B:

{1-[1-(1,1-Dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester

Reductive amination of {1-[1-(1,1-Dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester with pyrrolidine afforded the title compound: MS m/z 408.3 (M+1).

{1-[1-(1,1-Dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester

Reductive amination of {1-[1-(1,1-Dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester with morpholine afforded the title compound: MS m/z 424.3 (M+1).

{1-[1-(1,1-Dimethyl-3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester

Reductive amination of {1-[1-(1,1-Dimethyl-3-oxo-propyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester with pyrrolidine afforded the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.9, 19.0, 28.5, 28.6, 35.9, 54.5, 55.0, 56.1, 79.8, 104.6, 126.1, 131.1, 131.2, 135.4, 155.6, 170.0, 199.0; MS m/z 367.2 (M+1).

45
46

{1-[1-(1,1-Dimethyl-3-morpholin-4-yl-propyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester

Reductive amination of {1-[1-(1,1-Dimethyl-3-oxo-propyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester with morpholine afforded the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.0, 19.0, 28.3, 28.5, 28.7, 36.3, 39.7, 53.9, 54.3, 57.3, 67.1, 79.5, 105.0, 131.3, 138.0, 155.6, 169.8; MS m/z 438.2 (M+1).

{1-[1-(1,1-Dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester

Reductive amination of {1-[1-(1,1-Dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester with pyrrolidine afforded the title compound.

{1-[1-(1,1-Dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-3-methyl-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester

Reductive amination of {1-[1-(1,1-Dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-3-methyl-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester with pyrrolidine afforded the title compound.

{1-[7-(2,2-Dimethyl-propyl)-5,5-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-1-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester

Reductive amination of {1-[1-(1,1-Dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester with 2,2-dimethyl propyl amine afforded (1-{1-[2-(2,2-Dimethyl-propylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl}-butyl)-carbamic acid tert-butyl ester: MS m/z 424.5 (M+1). Treatment of the above amine with formalin and formic acid at 85°C followed by purification afforded the title compound:

The following compounds were prepared by methods analogous to those described above for General Procedure D:

2-[4-(2-Amino-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-2-methyl-propionic acid methyl ester

2-[4-(2-tert-Butoxycarbonylamino-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-2-methyl-propionic acid methyl ester was deprotected to afford the title compound: MS m/z 283.1 (M+1).

2-Amino-pentanoic acid [1-(1-ethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

{1-[1-(1-Ethyl-propyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester was deprotected to afford the title compound: MS m/z 253.1 (M+1).

3-[4-(2-Amino-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-butyric acid methyl ester

3-[4-(2-tert-Butoxycarbonylamino-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-butyric acid methyl ester was deprotected to afford the title compound: MS m/z 283.2 (M+1).

3-[4-(2-Amino-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-3-methyl-butyric acid methyl ester

3-[4-(2-tert-Butoxycarbonylamino-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-3-methyl-butyric acid methyl ester was deprotected to afford the title compound: MS m/z 297.2 (M+1).

3-[4-(2-Amino-propionylamino)-imidazol-1-yl]-3-methyl-butyric acid methyl ester

3-[4-(2-tert-Butoxycarbonylamino-propionylamino)-imidazol-1-yl]-3-methyl-butyric acid methyl ester was deprotected to afford the title compound: MS m/z 269.2 (M+1).

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

{1-[1-(1,1-Dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester was deprotected to afford the title compound: MS m/z 308.3 (M+1).

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

{1-[1-(1,1-Dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester was deprotected to afford the title compound: MS m/z 324.3 (M+1).

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

{1-[1-(1,1-Dimethyl-3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester was deprotected to afford the title compound: MS m/z 322.2 (M+1).

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-3-morpholin-4-yl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

{1-[1-(1,1-Dimethyl-3-morpholin-4-yl-propyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester was deprotected to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.9, 19.0, 26.4, 26.5, 31.4, 36.8, 39.6, 53.9, 54.9, 57.4, 66.9, 104.9, 130.8, 137.6, 172.1; MS m/z 336.2 (M+1).

2-Amino-4-methyl-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

{1-[1-(1,1-Dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-3-methyl-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester was deprotected to afford the title compound.

2-Amino-N-[1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionamide

{1-[1-(1,1-Dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester was deprotected to afford the title compound.

2-Amino-pentanoic acid [1-(2-methoxy-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

{1-[1-(2-Methoxy-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester was deprotected to afford the title compound: MS m/z 269.3 (M+1).

2-Amino-pentanoic acid [7-(2,2-dimethyl-propyl)-5,5-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl]-amide

{1-[7-(2,2-Dimethyl-propyl)-5,5-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-1-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester was deprotected to provide the title compound: MS m/z 336.4 (M+1).

The following Examples were prepared by methods analogous to those described above for General Procedure A, coupling procedure (a):

Example 1

3-(4-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-butyric acid methyl ester

3-[4-(2-Amino-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-butyric acid methyl ester was coupled with (3,5-Difluoro-phenyl)-acetic acid to provide the title compound: Mixture of Diastereomers, MS m/z 437.2 (M+1). The diastereomers were separated using using ChiralOD column, elute 85:15 heptane:ethanol; Flow Rate 85 mL/min. Diastereomer #1 (RT = 9.39 min.) C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.9, 18.9, 19.2, 21.5, 21.6, 28.3, 30.5, 35.9, 41.9, 42.2, 43.0, 50.6, 50.7, 52.1, 53.1, 102.7, 104.9, 112.3, 112.5, 132.2, 138.0, 169.2, 169.6, 170.7; MS m/z 437.2 (M+1) Diastereomer #2 (RT = 13.6 min.) C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.9, 18.9, 21.6, 35.8, 42.0, 43.1, 50.8, 52.1, 53.1, 102.9, 104.8, 112.3, 112.6, 132.4, 137.9, 169.3, 170.6; MS m/z 437.2 (M+1).

Example 2

3-(4-[2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl)-3-methyl-butyric acid methyl ester

3-[4-(2-Amino-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-3-methyl-butyric acid methyl ester was coupled with (S)- 2-hydroxy-3-methyl-butyric acid to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.9, 16.0, 19.1, 19.4, 28.1, 32.2, 35.5, 47.1, 51.9, 52.7, 56.4, 105.1, 131.1, 137.6, 169.6, 170.0, 174.0.

Example 3

3-(4-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-3-methyl-butyric acid methyl ester

3-[4-(2-Amino-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-3-methyl-butyric acid methyl ester was coupled with (3,5-Difluoro-phenyl)-acetic acid to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.9, 19.0, 27.9, 28.1, 35.9, 42.7, 46.8, 51.8, 53.1, 56.3, 102.2, 102.5, 102.7, 105.1, 112.2, 112.3, 112.4, 112.5, 131.3, 137.9, 139.2, 161.8, 164.2, 164.3, 169.4, 169.9, 170.0; MS 451.2 m/z (M+1).

Example 4

3-{4-[2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-3-methyl-butyric acid methyl ester

3-[4-(2-Amino-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-3-methyl-butyric acid methyl ester was coupled with (S)- 2-hydroxy-3,3-dimethyl-butyric acid to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.9, 19.1, 26.3, 28.1, 35.2, 35.3, 47.1, 51.9, 52.7, 56.4, 79.9, 105.0, 131.0, 137.6, 169.3, 170.1, 173.1; MS m/z 411.1 (M+1).

Example 5

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [1-(1-ethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1-ethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was coupled with (S)- 2-hydroxy-3,3-dimethyl-butyric acid to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 10.8, 13.9, 19.0, 26.3, 28.8, 35.3, 35.6, 52.7, 62.9, 79.8, 104.8, 132.7, 137.9, 169.2, 172.9; MS 367.1 m/z (M+1).

Example 6

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1-ethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1-ethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was coupled with (3,5-Difluoro-phenyl)-acetic acid to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 10.7, 10.8, 13.9, 18.9, 28.8, 36.1, 43.0, 53.0, 62.9, 102.5, 102.7, 103.3, 104.5, 112.3, 112.4, 112.5, 112.6, 132.9, 138.0, 138.9, 161.9, 164.3, 164.5, 169.2, 169.5; MS 407.23 m/z (M+1).

Example 7

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1-ethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1-ethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was coupled with (3,5-Difluoro-phenyl)-hydroxy-acetic acid to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 10.7, 13.7, 13.7, 19.0, 19.1, 35.5, 35.7, 52.9, 53.2, 62.9, 73.4, 73.5, 103.4, 103.7, 105.0, 105.2, 109.6, 109.8, 109.9, 110.1, 132.5, 132.6, 137.4, 137.5, 144.1, 161.7, 161.9, 164.3, 169.2, 169.6, 171.8, 172.0; MS 423.21 m/z (M+1).

Example 8

2-(4-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-2-methyl-propionic acid methyl ester

2-[4-(2-Amino-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-2-methyl-propionic acid methyl ester was coupled with (3,5-Difluoro-phenyl)-acetic acid to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.9, 18.9, 26.1, 26.2, 35.9, 43.0, 53.1, 53.3, 61.2, 102.5, 102.8, 103.0, 106.1, 112.3, 112.4, 112.5, 112.6, 132.0, 137.6, 138.8, 161.8, 162.0, 164.3, 164.4, 169.3, 169.4, 172.6; MS 437.20 m/z (M+1).

47
48

Example 9

2-(4-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-2-methyl-propionic acid methyl ester

2-[4-(2-Amino-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-2-methyl-propionic acid methyl ester was coupled with (3,5-Difluoro-phenyl)-hydroxy-acetic acid to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.7, 13.8, 19.0, 19.1, 26.0, 35.3, 35.7, 53.0, 53.2, 53.3, 61.2, 61.3, 73.3, 73.4, 103.5, 103.7, 106.1, 106.3, 109.6, 109.8, 110.1, 131.6, 131.8, 137.0, 137.1, 144.0, 161.9, 164.3, 169.3, 169.6, 171.9, 172.0, 172.5; MS 453.20 m/z (M+1).

Example 10

2-(4-[2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl)-2-methyl-propionic acid methyl ester

2-[4-(2-Amino-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-2-methyl-propionic acid methyl ester was coupled with (S)- 2-hydroxy-3,3-dimethyl-butyric acid to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.9, 19.1, 26.1, 26.2, 26.3, 35.3, 35.5, 52.6, 53.3, 61.1, 79.6, 106.1, 131.9, 137.5, 169.6, 172.7, 173.1; MS 397.23 m/z (M+1).

Example 11

2-(4-[2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl)-2-methyl-propionic acid methyl ester

2-[4-(2-Amino-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-2-methyl-propionic acid methyl ester was coupled with (S)- 2-hydroxy-3-methyl-butyric acid to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.8, 15.9, 19.1, 19.4, 26.1, 26.2, 32.1, 35.5, 52.6, 53.3, 61.2, 76.4, 106.1, 131.9, 137.5, 169.6, 172.6, 173.9; MS 383.2 m/z (M+1).

Example 12

3-(4-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-propionylamino}-imidazol-1-yl)-3-methyl-butyric acid methyl ester

3-[4-(2-Amino-propionylamino)-imidazol-1-yl]-3-methyl-butyric acid methyl ester was coupled with (3,5-Difluoro-phenyl)-acetic acid to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 19.6, 28.1, 28.2, 3.0, 46.9, 49.1, 51.9, 56.4, 102.5, 102.8, 103.0, 105.1, 112.3, 112.5, 112.6, 131.0, 137.9, 138.7, 164.3, 169.1, 170.0; MS 423.2 m/z (M+1).

Example 13

3-(4-[2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-propionylamino]-imidazol-1-yl)-3-methyl-butyric acid methyl ester

3-[4-(2-Amino-propionylamino)-imidazol-1-yl]-3-methyl-butyric acid methyl ester was coupled with (S)- 2-hydroxy-3,3-dimethyl-butyric acid to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 19.2, 26.2, 28.1, 28.2, 35.2, 47.1, 48.6, 51.9, 56.4, 79.7, 105.1, 112.4, 131.0, 137.7, 169.7, 170.0, 173.0; MS 383.3 m/z (M+1).

Example 14

4-(4-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

4-(4-Amino-imidazol-1-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester was coupled with (L)-2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.9, 18.9, 28.6, 33.1, 36.0, 43.1, 53.0, 55.8, 80.2, 102.6, 102.9, 105.7, 112.3, 112.5, 112.6, 131.4, 137.8, 154.6, 169.1, 169.4; MS 520.2 m/z (M+1).

Example 15

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide ester was coupled with (3,5-Difluoro-phenyl)-acetic acid to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.0, 18.9, 24.3, 24.8, 25.2, 26.6, 35.8, 35.9, 43.2, 53.2, 56.0, 59.4, 67.2, 102.6, 102.9, 103.1, 105.5, 112.4, 112.4, 112.5, 112.6, 131.6, 137.4, 138.7, 138.8, 161.9, 162.1, 164.4, 164.5, 169.2, 169.2; MS m/z 462.2 (M+1).

Example 16

2-[2-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide ester was coupled with (3,trifluoromethylphenyl)-acetic acid to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.9, 18.9, 24.2, 26.5, 35.9, 43.2, 53.1, 55.9, 59.3, 67.1, 105.4, 124.1, 126.2, 129.2, 131.5, 132.9, 136.2, 137.4, 169.3, 169.7; MS m/z 494.38 (M+1).

Example 17

2-[2-(3-Trifluoromethoxy-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide ester was coupled with (3-trifluoromethoxyphenyl)-acetic acid to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.8, 18.8, 24.2, 26.5, 35.7, 43.2, 53.1, 55.9, 59.3, 67.1, 105.4, 119.7, 122.0, 127.9, 130.2, 131.3, 137.3, 137.4, 169.2, 169.7; MS m/z 510.3 (M+1).

Example 18

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

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was coupled with (3,5-Difluoro-phenyl)-acetic acid to provide the title compound: C13

NMR (100 MHz, CDCl3) 14.0, 19.0, 25.8, 35.7, 43.1, 53.3, 55.5, 59.7, 67.4, 68.6, 102.9, 105.4, 112.4, 112.6, 130.9, 136.7, 169.4, 169.5; MS m/z 478.2 (M+1).

Example 19

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was coupled with (3,5-Difluoro-phenyl)-hydroxy-acetic acid to afford the title compound: MS m/z 478.3 (M+1); Diastereomers were separated using a S,S-Whelk-O1 column (5 cm x 25 cm), eluting with 70:30 heptane:IPrOH at a flow rate of 110 mL/min.

Example 20

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1-ethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1-ethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was coupled with (3,5-Difluoro-phenyl)-hydroxy-acetic acid to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 10.7, 13.7, 13.7, 19.0, 19.1, 35.5, 35.7, 52.9, 53.2, 62.9, 73.4, 73.5, 103.4, 103.7, 105.0, 105.2, 109.6, 109.8, 109.9, 110.1, 132.5, 132.6, 137.4, 137.5, 144.1, 161.7, 161.9, 164.3, 169.2, 169.6, 171.8, 172.0; MS 423.21 m/z (M+1); Diastereomers separated using using Chiralpak AD column, elute 50:50 heptane:ethanol; Flow Rate 275 mL/min.

Example 21

2-[2-(4-Phenyl-thiazol-2-yl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was coupled with (4-phenyl-thiazol-2-yl)-acetic acid to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.9, 19.0, 24.2, 25.6, 26.6, 26.7, 35.2, 40.3, 53.6, 55.9, 59.1, 67.2, 105.3, 113.2, 126.5, 128.4, 129.0, 131.4, 134.2, 137.4, 155.5, 163.4, 167.3, 168.6; MS m/z 509.4 (M+1).

Example 22

2-[2-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was coupled with (3-trifluoromethylphenyl)-acetic acid to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.9, 18.9, 25.9, 35.9, 43.2, 53.1, 55.5, 59.2, 67.4, 68.8, 105.3, 112.5, 124.1, 124.2, 126.2, 126.3, 129.3, 131.7, 132.9, 136.1, 137.5, 169.3, 169.7; MS m/z 510.4 (M+1).

Example 23

2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was coupled with (S)-2-hydroxy-3-methyl-butyric acid to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 12.7, 15.2, 18.4, 18.9, 22.8, 25.3, 31.8, 33.9, 53.0, 56.8, 60.7, 63.3, 75.8, 107.5, 130.8, 131.1, 171.7, 175.7; MS m/z 408.5 (M+1).

Example 24

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was coupled with (S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butyric acid to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 12.7, 18.9, 22.8, 25.2, 25.4, 33.9, 34.8, 53.0, 56.8, 60.5, 63.3, 79.0, 107.5, 131.2, 171.8, 174.8; MS m/z 422.4 (M+1).

Example 25

2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was coupled with (S)-2-hydroxy-3-methyl-butyric acid to afford the title compound: 13C NMR (100 MHz, CDCl3) 13.9, 16.1, 19.1, 19.4, 25.9, 32.3, 35.4, 52.8, 55.5, 59.2, 67.4, 68.8, 105.3, 131.3, 137.2, 169.4, 174.1; MS m/z 424.4 (M+1).

Example 26

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was coupled with (3,5-Difluoro-phenyl)-hydroxy-acetic acid to afford the title compound: H1 NMR (400MHz, CDCl3) 0.8 (m, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.48 (s, 2H), 1.70, (m, 2H), 2.20 (m, 4H), 2.42, (m, 2H),3.58 (m,4H), 4.80 (m, 0.5H), 4.90 (m, 0.5H), 5.12 (m, 0.5H), 5.20 (m, 0.5H), 6.72 (m, 1H) 7.08 (m, 2H), 7.39 (s,0.5H) 7.40 (s, 0.5H), 7.46 (s, 0.5H), 7.47 (s,0.5H); MS m/z 494.4 (M+1).

Example 27

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was coupled with (S)-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butyric acid to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.9, 19.2, 25.9, 26.4, 35.2, 35.3, 52.8, 55.5, 59.1, 67.5, 68.9, 80.0, 105.2, 131.3, 137.2, 169.1, 173.3; MS m/z 438.2 (M+1).

Example 28

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

2-Amino-4-methyl-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was coupled with (3,5-Difluoro-phenyl)-acetic acid to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 22.5, 22.9, 24.2, 25.0, 26.6, 26.7, 42.9, 43.1, 51.9, 56.0, 59.3, 67.3, 102.9, 105.5, 112.3, 112.6, 131.9, 137.4, 169.1, 169.4; MS m/z 476.3 (M+1).

Example 29

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-[1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionamide

2-Amino-N-[1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionamide was coupled with (3,5-Difluoro-phenyl)-acetic acid to provide the title compound: 1H NMR (400 MHz) 1.41 (d, 3H), 1.51 (s, 6H), 1.48 (s, 4H), 2.32 (s, 4H), 2.7 (s, 2H), 3.5 (s, 2H),4.68-4.83 (m, 1H), 7.44 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 6.63-6.68 (m, 1H), 6.71-6.90 (M, 2h), 7.58 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 11.8 (brs, 1H) MS m/z 434.2 (M+1).

Example 30

(4-{2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-acetic acid methyl ester

(4-Amino-imidazol-1-yl)-acetic acid methyl ester was coupled with 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.5, 19.1, 33.8, 42.3, 50.3, 53.6, 54.5, 102.2, 102.5, 102.7, 109.9, 112.4, 112.6, 130.0, 131.4, 139.0, 161.9, 164.2, 166.5, 171.4; MS m/z 409.1 (M+1).

Example 31

2-(4-{2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-2-methyl-imidazol-1-yl)-2-methyl-propionic acid methyl ester

2-(4-Amino-2-methyl-imidazol-1-yl)-2-methyl-propionic acid methyl ester was coupled with 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.8, 14.7, 18.9, 26.1, 26.7, 35.5, 42.9, 53.3, 61.1, 102.7, 105.3, 112.3, 112.5, 134.9, 138.9, 140.9, 169.5, 169.7, 173.4; MS m/z 451.2 (M+1).

Example 32

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(2-methoxy-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(2-methoxy-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was coupled with (3,5-Difluoro-phenyl)-acetic acid to provide the title compound: H1NMR (400 MHz, CDCl3) 0.85 (t, 3H, J=7), 1.3 (m, 2H), 1.54 (s, 6H), 1.65 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 4.76, (m, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.65 (s, 1H); MS m/z 423.3 (M+1).

Example 33

4-(4-{2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-benzoic acid methyl ester

4-(4-Amino-imidazol-1-yl)-benzoic acid methyl ester was coupled with 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.0, 19.0, 35.8, 43.1, 52.6, 53.3, 102.7, 103.0, 103.2, 106.1, 112.4, 112.6, 120.4, 129.2, 131.7, 132.1, 138.6, 139.0, 140.6, 161.9, 162.1, 164.4, 166.2, 169.6, 169.8; MS m/z 471.2 (M+1).

Example 34

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidin-3-yl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

1-[1-(2,2-Dimethyl-propyl)-pyrrolidin-3-yl]-1H-imidazol-4-ylamine was coupled with 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid to afford the title compound: C13 NMR (100MHz, CDCl3) 14.0, 18.9, 28.6, 33.0, 33.4, 35.9, 43.1, 53.1, 55.7, 57.3, 63.5, 68.3, 102.6, 102.8, 103.1, 106.6, 112.3, 112.5, 112.6, 132.1, 137.7, 138.8, 161.9, 164.5, 169.1; MS m/z 476.2 (M+1).

The following Examples were prepared by methods analogous to that described above for General Procedure B, reductive amination procedure (a):

Example 35

3-(4-{2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-butyric acid methyl ester

3-[4-(2-Amino-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-butyric acid methyl ester was reacted with 6,8-Difluoro-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one to provide the title compound: MS m/z 449.3 (M+1).

Example 36

2-(4-{2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-2-methyl-propionic acid methyl ester

2-[4-(2-Amino-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-2-methyl-propionic acid methyl ester was reacted with 6,8-Difluoro-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CD3OH) 13.0, 18.1, 24.5, 25.4, 25.8, 27.5, 32.8, 53.1, 53.2, 57.9, 64.7, 100.8, 101.1, 109.9, 110.4, 110.8, 115.8, 128.4, 131.6, 132.3, 139.1, 139.3, 159.5, 160.2, 166.8, 171.2; MS 449.3 m/z (M+1).

Example 37

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1-ethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1-ethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 6,8-Difluoro-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one to provide the title compound: C13 NMR (100

MHz, CDCl3) 10.9, 14.1, 14.2, 19.5, 19.6, 28.2, 28.6, 28.7, 28.9, 29.6, 29.9, 36.5, 36.6, 51.9, 52.3, 60.1, 60.6, 62.9, 100.7, 100.9, 101.2, 104.2, 110.5, 110.6, 110.8, 118.2, 118.5, 132.4, 137.9, 138.0, 139.6, 139.9, 159.8, 162.1, 162.2, 172.2, 172.4; MS 419.2 m/z (M+1).

Example 38

3-{4-[2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-3-methyl-butyric acid methyl ester

3-[4-(2-Amino-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-3-methyl-butyric acid methyl ester was reacted with 6,8-Difluoro-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.1, 16.7, 19.5, 19.6, 28.2, 28.7, 29.6, 29.8, 36.5, 47.2, 51.9, 52.1, 52.7, 56.3, 60.2, 60.9, 101.1, 104.4, 110.6, 130.5, 137.7, 170.0; MS 463.3 m/z (M+1).

Example 39

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(2-isopropylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with isopropylamine to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.0, 18.9, 23.3, 26.5, 35.9, 43.2, 49.3, 53.2, 57.7, 59.0, 102.6, 102.9, 103.1, 105.1, 112.4, 112.4, 112.5, 112.6, 131.7, 137.7, 138.7, 161.9, 162.1, 164.4, 164.5, 169.1; MS m/z 450.2 (M+1).

Example 40

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-methylamino-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with methylamine to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.9, 19.0, 26.5, 26.6, 36.0, 37.2, 43.1, 46.0, 53.2, 58.8, 62.6, 102.6, 102.8, 103.1, 105.1, 112.3, 112.6, 131.6, 137.8, 138.8, 162.0, 164.5, 169.2, 169.3; MS m/z 422.2 (M+1).

Example 41

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(2-benzylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with benzylamine to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.0, 18.9, 26.4, 26.5, 36.0, 43.1, 53.2, 54.1, 59.0, 59.3, 102.6, 102.9, 103.1, 105.2, 112.4, 112.6, 127.2, 128.2, 128.6, 131.7, 137.8, 138.8, 140.3, 161.9, 164.4, 164.5, 169.2; MS m/z 498.1 (M+1).

Example 42

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 2,2-dimethyl-propylamine to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.0, 18.9, 26.3, 26.4, 27.8, 32.1, 35.9, 43.1, 53.2, 59.3, 61.2, 63.0, 102.6, 102.8, 103.1, 105.2, 112.3, 112.6, 131.7, 137.6, 138.8, 162.0, 164.4, 164.5, 169.2, 169.3; MS m/z 476.2 (M+1).

Example 43

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(2-dimethylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with dimethylamine to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.0, 18.9, 26.1, 26.2, 35.9, 43.2, 47.9, 53.1, 59.3, 69.9, 102.9, 105.4, 112.4, 112.6, 131.7, 137.5, 169.2; MS m/z 436.2 (M+1).

Example 44

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-[1,1-dimethyl-2-(1-phenyl-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 1-phenyl-ethylamine to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.0, 19.0, 24.9, 26.0, 27.0, 36.0, 43.2, 53.2, 57.9, 58.6, 58.9, 102.6, 102.9, 103.1, 105.2, 112.4, 112.6, 112.8, 126.8, 127.1, 128.6, 131.7, 137.8, 138.8, 145.7, 161.9, 164.4, 164.5, 169.3; MS m/z 512.3 (M+1).

Example 45

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-3-morpholin-4-yl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-3-oxo-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with morpholine to afford the title compound: MS m/z 492.2 (M+1).

Example 46

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-3-oxo-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with pyrrolidine to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.0, 18.9, 23.6, 28.4, 28.7, 36.0, 42.1, 43.2, 51.3, 53.1, 54.4, 57.5, 103.0, 105.3, 112.4, 112.8, 131.2, 137.8, 169.0, 169.2. MS m/z 476.2 (M+1).

Example 47

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 6,8-Difluoro-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.2, 19.5, 19.6, 24.3, 26.6, 26.7, 28.2, 28.3, 28.6, 28.9, 29.7, 29.8, 36.6, 36.6, 52.1, 52.6, 56.0, 59.1, 59.1, 60.2, 60.8, 67.3, 100.8, 101.1, 101.3, 104.8, 110.5, 110.7, 131.1, 137.4, 172.2, 172.4; MS m/z 474.3 (M+1).

Example 48

2-(5-Chloro-indan-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 5-Chloro-indan-2-one to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.2, 19.5, 24.3, 26.6, 26.7, 36.4, 39.3, 39.8, 40.0, 40.4, 56.0, 59.1, 59.2, 61.4, 67.3, 104.8, 125.1, 125.2, 125.9, 126.0, 126.9, 126.9, 131.2, 137.3, 140.1, 143.2, 143.6, 172.0; MS m/z 458.4 (M+1).

Example 49

2-(Indan-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 2-indanone to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.2, 19.5, 24.3, 26.6, 26.7, 36.4, 39.9, 40.6, 56.0, 59.0, 61.4, 67.3, 104.8, 124.9, 125.0, 126.7, 126.8, 131.2, 137.4, 141.2, 141.7, 172.2; MS m/z 424.4 (M+1).

Example 50

2-(6-Fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 6-Fluoro-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.2, 19.6, 19.6, 24.3, 26.6, 28.1, 28.3, 29.2, 30.1, 35.9, 36.5, 36.6, 36.7, 53.2, 53.4, 56.0, 59.1, 60.4, 60.7, 67.3, 104.7, 104.8, 112.9, 113.1, 114.8, 114.9, 115.0, 115.1, 130.2, 130.7, 130.8, 130.8, 131.1, 137.3, 137.8, 138.1, 160.1, 162.5, 172.5; MS m/z 456.4 (M+1).

Example 51

2-(6-Chloro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 6-chloro-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one to provide the title

compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.2, 19.6, 19.6, 24.3, 26.6, 27.9, 28.0, 29.2, 30.0, 36.0, 36.5, 36.6, 36.9, 53.1, 53.3, 56.0, 59.1, 60.5, 60.8, 67.3, 104.7, 126.1, 128.5, 128.7, 130.7, 130.8, 131.2, 131.5, 131.6, 133.6, 137.3, 137.7, 138.0, 172.4; MS m/z 472.4 (M+1).

Example 52

2-(6,8-Dichloro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 6,8-dichloro-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.2, 19.5, 19.6, 24.3, 26.6, 26.6, 26.7, 28.5, 29.5, 34.0, 34.7, 36.6, 52.5, 53.2, 56.0, 59.1, 59.2, 60.1, 60.8, 67.3, 104.8, 126.7, 127.2, 127.3, 131.1, 131.5, 131.7, 131.8, 131.9, 135.3, 137.3, 139.7, 140.0, 172.2, 172.4; MS m/z 506.4, 508.4 (M+1).

Example 53

2-(5,7-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 5,7-dimethyl-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.2, 19.5, 19.6, 21.0, 24.3, 25.3, 25.6, 26.6, 29.7, 30.7, 36.6, 37.1, 38.0, 53.0, 53.3, 56.0, 59.1, 60.4, 60.6, 67.3, 104.7, 127.9, 28.0, 128.6, 128.7, 131.1, 131.3, 131.6, 134.6, 135.1, 135.2, 136.4, 137.3, 172.5, 172.6; MS m/z 466.5 (M+1).

Example 54

2-(1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 3,4-Dihydro-1H-naphthalen-2-one to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.2, 19.5, 19.6, 24.3, 26.6, 28.0, 28.3, 29.5, 30.5, 36.5, 36.6, 36.7, 37.5, 53.3, 53.6, 56.0, 59.1, 60.4, 60.8, 67.3, 104.7, 126.0, 126.1, 126.2, 128.8, 128.9, 129.5, 129.6, 131.1, 134.8, 135.3, 135.9, 136.3, 137.3, 172.6; MS m/z 438.5 (M+1).

Example 55

2-(6-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 6-Isopropyl-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.2, 19.5, 19.6, 24.3, 26.6, 26.7, 28.2, 28.5, 29.6, 30.6, 33.9, 36.4, 36.5, 37.3, 53.4, 53.8, 56.0, 59.1, 60.4, 60.8, 67.3, 104.7, 124.2, 126.7,

126.8, 129.5, 129.6, 131.1, 132.2, 132.7, 135.7, 136.0, 137.3, 146.7, 146.8, 172.5, 172.6; MS m/z 480.5 (M+1).

Example 56

2-[2-(2-Fluoro-phenyl)-1-methyl-ethylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 1-(2-Fluoro-phenyl)-propan-2-one to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.2, 19.0, 19.4, 20.2, 21.2, 24.3, 26.6, 36.1, 36.5, 37.1, 37.3, 53.8, 54.3, 56.0, 59.0, 60.6, 61.2, 67.3, 104.7, 115.4, 115.6, 124.1, 124.2, 128.1, 128.2, 128.2, 131.1, 131.8, 131.9, 137.3, 162.7, 172.5; MS m/z 444.4 (M+1).

Example 57

2-[1-Methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 1-(3-trifluoromethyl-phenyl)-propan-2-one to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.0, 14.2, 19.1, 19.5, 20.0, 21.1, 24.3, 26.6, 26.6, 36.1, 36.5, 43.5, 44.1, 54.6, 55.2, 56.0, 59.1, 60.8, 61.1, 67.3, 104.6, 104.7, 123.4, 126.2, 129.0, 129.2, 131.1, 133.0, 137.2, 140.1, 172.3; MS m/z 494.3 (M+1).

Example 58

2-(5,7-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 5,7-Difluoro-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.2, 19.6, 19.6, 20.6, 24.3, 26.6, 28.4, 29.3, 36.5, 36.6, 37.1, 52.6, 56.0, 59.1, 60.6, 67.2, 101.3, 104.7, 111.2, 131.1, 172.3; MS m/z 474.4 (M+1).

Example 59

2-(6-Bromo-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 6-bromo-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.2, 19.6, 19.6, 24.3, 26.6, 27.8, 28.0, 29.1, 30.0, 36.0, 36.5, 36.6, 36.9, 53.0, 53.1, 56.0, 59.1, 59.1, 60.5, 60.7, 67.3, 104.7, 104.8, 119.6, 119.7, 129.0, 131.1, 131.1, 131.5, 131.6, 133.7, 134.2, 127.3, 137.3, 138.2, 138.5, 172.4, 172.4; MS m/z 516.3, 518.3 (M+1).

Example 60

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-ethylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with (3,5-Difluoro-phenyl)-acetaldehyde to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.1, 19.4, 24.3, 26.7, 36.0, 36.4, 50.0, 56.0, 59.1, 63.1, 67.2, 101.8, 102.1, 102.3, 104.8, 111.5, 111.8, 131.2, 137.3, 143.5, 162.0, 162.1, 164.5, 164.6, 171.7, ; MS m/z 448.4 (M+1).

Example 61

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-1-methyl-ethylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 1-(3,5-difluoro-phenyl)-propan-2-one to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.0, 14.1, 19.2, 19.5, 20.1, 21.1, 24.3, 26.8, 36.1, 36.8, 43.8, 44.1, 54.4, 54.9, 56.0, 59.1, 59.1, 60.9, 61.1, 67.3, 101.8, 101.9, 102.0, 102.2, 102.3, 102.4, 104.7, 104.7, 112.0, 112.1, 112.2, 112.3, 112.3, 112.4, 112.5, 131.1, 137.2, 137.3, 143.1, 143.1, 161.8, 162.0, 164.3, 164.4, 172.1, 172.4; MS m/z 462.4 (M+1).

Example 62

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1-ethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1-ethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 6,8-Difluoro-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 10.9, 14.1, 14.2, 19.5, 19.6, 28.2, 28.6, 28.7, 28.9, 29.6, 29.9, 36.5, 36.6, 51.9, 52.3, 60.1, 60.6, 62.9, 100.7, 100.9, 101.2, 104.2, 110.5, 110.6, 110.8, 118.2, 118.5, 132.4, 137.9, 138.0, 139.6, 139.9, 159.8, 162.1, 162.2, 172.2, 172.4; MS 419.2 m/z (M+1); Chiral Separation using Chiralpak AD column , elute 85:15 heptane:ethanol; Flow Rate 275 mL/min.

Example 63

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-3-morpholin-4-yl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-3-morpholin-4-yl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 6,8-Difluoro-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one to provide the title compound: 13 C NMR 14.2, 19.5, 19.6, 28.2, 28.3, 28.5, 28.6, 28.6, 28.7, 28.8, 29.7, 29.8, 30.8, 36.5, 36.6, 39.8, 52.3, 52..7, 54.0, 57.2, 57.3, 60.3, 60.8, 67.1, 100.8, 101.1, 101.3, 104.6, 104.7, 110.5, 110.6, 110.8, 110.9, 130.5, 137.6, 137.7, 139.9, 159.7, 162.3, 172.3, 172.5; MS m/z 504.2 (M+1).

B 54

Example 64

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 6,8-Difluoro-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one to provide the title compound: Diast #1 (RT 12min) 14.2, 19.5, 2.9, 26.0, 28.2, 28.9, 29.7, 36.5, 52.9, 55.5, 58.9, 60.9, 67.5, 68.9, 101.1, 104.5, 110.7, 131.2, 137.4, 172.4; MS m/z 490.3 (M+1). Diast #2 (RT 18min)14.2, 19.6, 25.9, 26.0, 28.3, 28.9, 29.6, 36.5, 52.5, 55.5, 58.8, 60.4, 67.5, 68.9, 101.1, 104.5, 110.6, 131.2, 137.3, 172.2; MS m/z 490.3 (M+1). Chiral sep using a Kromasil TBB column, elute 95/5, heptane/ IPA,flow rate 85 ml/min.

Example 65

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-[1,1-dimethyl-2-(1-phenyl-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 1-phenyl-ethylamine to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.9, 18.9, 24.9, 25.9, 26.9, 36.0, 43.1, 53.1, 57.9, 58.5, 58.9, 102.6, 102.9, 103.1, 105.2, 112.3, 112.5, 112.6, 126.7, 127.1, 128.6, 131.7, 137.7, 138.7, 145.7, 161.9, 164.4, 164.5, 169.2; MS m/z 512.3 (M+1).

Example 66

2-(6,8-Dichloro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 6,8-Dichloro-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one to provide the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.2, 19.5, 25.9, 26.0, 28.5, 29.4, 34.0, 34.6, 36.5, 52.7, 53.4, 55.5, 58.9, 60.9, 67.5, 68.9, 104.6, 126.7, 127.2, 127.3, 131.2, 131.4, 131.8, 137.4, 139.9.

Example 67

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-4-methyl-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-4-methyl-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 6,8-Dichloro-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one to provide the title compound: MS m/z 448.4 (M+1).

Example 68

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-N-[1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionamide

2-Amino-N-[1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionamide was reacted with 6,8-Dichloro-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one to provide the title

compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 20.5, 24.2, 26.6, 28.2, 28.9, 29.0, 29.5, 29.7, 51.9, 52.3, 55.5, 56.0, 56.0, 59.1, 59.1, 67.2, 100.7, 101.0, 101.2, 104.8, 110.8, 110.8, 118.1, 131.1, 137.3, 139.9, 159.8, 162.3, 172.5, 172.6; MS m/z 446.2 (M+1).

Exemple 69

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(2-dimethylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with dimethyl amine to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.2, 19.5, 19.6, 26.2, 26.2, 26.3, 28.2, 28.3, 28.8, 29.6, 29.8, 36.6, 48.0, 52.3, 52.8, 58.9, 59.0, 60.3, 60.8, 70.0, 101.0, 104.6, 110.7, 131.2, 137.3, 159.8, 162.2, 172.4, 183.1, 183.9; MS m/z 448.4 (M+1).

Example 70

4-{4-[2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-benzoic acid methyl ester

4-[4-(2-Amino-pentanoylamino)-imidazol-1-yl]-benzoic acid methyl ester was reacted with 6,8-Difluoro-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one to provide the title compound: MS m/z 483.2 (M+1).

Example 71

2-(6,8-Difluoro-1,1-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 6,8-Difluoro-1,1-dimethyl-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.3, 19.4, 19.7, 22.5, 23.0, 24.3, 24.8, 26.3, 26.6, 27.4, 27.5, 29.7, 36.4, 37.1, 38.0, 45.8, 47.6, 56.0, 59.2, 60.7, 62.5, 63.0, 66.5, 67.3, 104.7, 104.8, 111.0, 110.2, 112.5, 131.1, 131.2, 137.2, 172.2; MS m/z 502.3. (M+1).

Example 72

2-(6-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-Amino-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide was reacted with 6-Isopropyl-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.1, 19.5, 19.6, 24.2, 26.6, 26.7, 28.2, 28.4, 29.6, 30.6, 33.9, 36.3, 36.5, 37.2, 53.4, 53.7, 56.0, 59.1, 60.3, 60.8, 67.3, 104.8, 124.1, 126.7, 126.8, 129.5, 129.6, 131.1, 132.1, 135.7, 136.0, 137.3, 146.7, 146.8, 172.4, 172.6; MS m/z 480.5 (M+1).

The following examples were prepared using General procedure I:

5A
55

Example 73

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-(4-[2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl)-2-methyl-propionic acid methyl ester was reduced using LAH to afford the title compound: mixture of diasteromers C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.1, 14.2, 14.4, 19.4, 19.5, 21.2, 22.7, 24.7, 24.8, 24.9, 28.1, 28.3, 28.8, 28.9, 29.6, 29.7, 36.4, 52.1, 52.7, 59.3, 60.0, 60.6, 60.7, 70.5, 100.8, 101.0, 101.3, 104.6, 110.5, 110.6, 110.7, 110.8, 117.9, 118.1, 118.4, 118.8, 131.2, 131.3, 137.3, 137.4, 139.5, 139.6, 139.7, 139.8, 139.9, 139.9, 159.7, 159.8, 159.9, 162.1, 162.2, 162.3, 172.4, 172.6; MS m/z 421.4 (M+1).

Example 74

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

(4-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino]-imidazol-1-yl)-acetic acid methyl ester was reduced using LAH to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 12.8, 19.0, 34.3, 41.6, 49.8, 53.6, 61.1, 101.6, 101.8, 102.1, 108.4, 111.9, 112.1, 112.1, 134.0, 136.6, 162.0, 164.5, 170.3, 171.4; MS m/z 381.1 (M+1).

Example 75

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-(4-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino]-imidazol-1-yl)-2-methyl-propionic acid methyl ester was reduced with LAH to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.9, 18.9, 24.7, 24.8, 35.5, 42.8, 53.2, 59.5, 70.1, 102.5, 102.8, 103.0, 105.6, 112.3, 112.4, 112.5, 112.6, 131.8, 137.1, 138.6, 138.7, 161.8, 161.9, 164.3, 164.4, 169.4, 169.8; MS 409.2 m/z (M+1).

Example 76

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(3-hydroxy-1,1-dimethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

3-(4-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino]-imidazol-1-yl)-3-methyl-butyric acid methyl ester was reduced to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.0, 18.9, 26.2, 28.8, 29.3, 36.1, 43.1, 44.9, 53.1, 57.5, 58.2, 103.1, 105.2, 112.3, 112.6, 131.5, 137.7, 168.9, 169.7; MS 423.2 m/z (M+1).

Example 77

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (1-piperidin-4-yl-1H-imidazol-4-yl)-amide

4-(4-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.1g, 2.1 mmole) was dissolved in 20 mL of methylene chloride and 1.6 mL of trifluoroacetic acid was added. Reaction stirred overnight, extrated with sodium bicarbonate, and used without further purification to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 12.8, 18.9, 29.9, 34.1, 41.5, 43.2, 52.4, 53.7, 101.8, 105.6, 111.9, 112.1, 132.0, 137.1, 170.4, 171.5; MS 420.1 m/z (M+1).

Example 78

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (1-piperidin-4-yl-1H-imidazol-4-yl)-amide (200 mg, 4.8 mmol) was dissolved in 5 mL of THF and 0.5 mL of water and 0.04 mL of 38% formaldehyde and 0.06 mL of formic acid was added. The reaction was heated for 12h at 80 °C. The solution was extracted with methylene chloride and sodium bicarbonate. The resultant organics were concentrated and purified by silica gel chromatography to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.9, 18.9, 33.3, 36.0, 43.1, 46.1, 53.0, 54.7, 55.3, 102.6, 102.9, 103.1, 105.9, 112.3, 112.6, 131.5, 137.7, 138.7, 162.0, 164.5, 169.2; MS 432.2 m/z (M+1).

Example 79

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1-acetyl-piperidin-4-yl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (1-piperidin-4-yl-1H-imidazol-4-yl)-amide (200 mg, 4.8 mmol) was dissolved in 5 mL of methylene chloride, charged with 0.08 mL of triethylamine, and 0.03 mL of acetylchloride at 0 °C. The reaction was stirred for 12h, quenched with sodium bicarbonate, extrated with methylene chloride and concentrated. The compound was purified by silica gel chromatography to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.9, 18.9, 21.6, 32.8, 33.7, 36.0, 40.7, 43.0, 45.4, 53.1, 55.5, 102.6, 102.8, 103.1, 105.6, 105.7, 112.3, 112.4, 112.5, 131.5, 137.8, 169.1, 169.3, 169.5; MS 462.25 m/z (M+1).

Example 80

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[1-(3,3-dimethyl-butyryl)-piperidin-4-yl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Following the procedure for Example 21; 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (1-piperidin-4-yl-1H-imidazol-4-yl)-amide was coupled with t-butylacetylchloride to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.9, 18.9,

30.2, 31.6, 33.0, 33.8, 36.0, 40.6, 43.0, 44.9, 45.7, 53.0, 55.7, 102.6, 102.8, 103.1, 105.8, 112.3, 112.4, 112.5, 112.6, 131.5, 137.8, 138.8, 138.9, 161.8, 162.0, 164.3, 164.5, 169.3, 169.5, 170.6; MS 518.30 m/z (M+1).

Example 81

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-[1-(3,3-dimethyl-butyl)-piperidin-4-yl]-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (1-piperidin-4-yl-1H-imidazol-4-yl)-amide (100 mg, 2.4 mmol) was charged with 1 mL of THF, 1 mL of Dichloroethane, 0.06 mL of triethyamine, 0.03 mL of 3,3-dimethylbutyraldehyde, and 63 mg of sodiumtriacetoxyborohydride. The reaction was stirred overnight, quenched with sodiumbicarbonate, extracted with methylene chloride, and the resultant oil purified by silica gel chromatography to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.9, 18.8, 29.7, 29.9, 33.3, 36.0, 40.9, 43.1, 52.9, 53.1, 54.5, 55.9, 102.8, 103.1, 105.9, 112.3, 112.4, 112.5, 112.6, 131.5, 137.6, 169.2; MS 504.3 m/z (M+1)

Example 82

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-[1-(2,2-dimethyl-propyl)-piperidin-4-yl]-1H-imidazol-4-yl]-amide

Following the procedure for Example 81; 2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (1-piperidin-4-yl-1H-imidazol-4-yl)-amide was reacted with trimethylacetaldehyde to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.0, 18.8, 27.8, 30.5, 33.3, 33.8, 36.0, 43.1, 53.1, 53.3, 55.9, 69.6, 102.6, 102.9, 103.1, 105.8, 112.3, 112.6, 131.5, 137.6, 138.7, 162.0, 164.4, 169.2; MS 490.3 m/z (M+1).

Example 83

2-[6-(4-Fluoro-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-(6-Bromo-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide (1 equiv) is dissolved in 3:1 dimethoxyethane:water and $Pd(PPh_3)_4$ (0.03 equiv.) and sodium carbonate (3 equiv) is added and the reaction heated at 90 °C overnight. The reaction is cooled, water added, and extracted with methylene chloride. The solvent is dried, concentrated and the residue purified by silica gel chromatography to provide the title compound: MS m/z 532.5 (M+1).

Example 84

2-[(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-methyl-amino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide (1 equiv) is dissolved in methanol and to the reaction is added formalin (4 equiv) and sodium cyanoborohydride (2.0 equiv).

The reaction is stirred at rt for 3h, quenched with water, and extracted with methylene chloride. The solvent is dried, concentrated and the residue purified by silica gel chromatography to provide the title compound: Diagnostic C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 55.9, 57.0, 57.1, 58.0, 65.1, 67.2, 101.0, 104.5, 110.5, 110.7, 131.1; MS m/z 468.4 (M+1).

Example 85

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [7-(2,2-dimethyl-propyl)-5,5-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl]-amide

{1-[1-(1,1-Dimethyl-2-oxo-ethyl)-1H-imidazol-4-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester (1 equiv) was combined with 2,2--dimethyl propyl amine (2 equiv), 4A molecular sieves, and methylene chloride. To the reaction is added sodium borohyrdride (1 equiv) and the reaction stirred for 3h, quenched with sodium bicarbonate, and extracted with methylene chloride. The solvent is dried, concentrated and the residue purified by silica gel chromatography to provide the title compound :

To the above amine (1 equiv) in 9:1 THF:water is added formalin (1.1 equiv) and formic acid (2 equiv) and the reaction heated to 80°C for 5h. The reaction was quenched with sodium bicarbonate and extracted with methylene chloride. The solvent is dried, concentrated and the residue purified by silica gel chromatography to provide {1-[7-(2,2-dimethyl-propyl)-5,5-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-1-ylcarbamoyl]-butyl}-carbamic acid tert-butyl ester.

Following general procedure D, deprotection afforded 2-Amino-pentanoic acid [7-(2,2-dimethyl-propyl)-5,5-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl]-amide

Following general coupling procedure A, 2-amino-pentanoic acid [7-(2,2-dimethyl-propyl)-5,5-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl]-amide is coupled with (3,5-difluoro-phenyl)-acetic acid to provide the title compound: Diagnostic C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 13.5, 18.9, 27.4, 28.1, 28.6, 33.5, 35.4, 43.1, 52.8, 53.2, 56.2, 65.7, 69.9, 102.9, 112.3, 112.6, 117.4, 129.2, 169.9; MS m/z 490.5 (M+1).

Example 86

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-amide

Combine L-norvaline methyl ester-hydrochloride (1 equiv) with 6,8-difluoro-3,4-dihydro-1H-naphthalen-2-one (1 equiv) in methylene chloride and stir 30 min. and add sodium triacetoxy borohydride (1.1 equiv) and stir at rt overnight. The reaction is quenched with aqueous sodium bicarbonate, extracted with methylene chloride, dried, and concentrated. The resultant material is purified by silica gel chromatography to afford the separated diastereomers of 2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid methyl ester: Diastereomer 1; 13C NMR (100 MHz, CDCl3) 14.0, 19.4, 27.7, 28.2, 29.5, 29.6, 36.3, 51.1, 58.7, 100.7, 100.9, 101.2, 110.5, 110.7, 110.8, 118.5, 118.6, 141.1, 159.7, 159.8,

162.1, 176.7; MS m/z 298.3 (M+1). Diastereomer 2; Diagnostic 13C NMR (100 MHz, CDCl3) 14.0, 19.3, 28.3, 28.4, 28.5, 30.3, 36.4, 51.1, 52.0, 58.5, 100.7, 100.9, 101.2, 110.5, 110.7, 176.8; MS m/z 298.3 (M+1).

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid methyl ester (1 equiv) is dissolved in THF:water (5:1) and LiOH (1.2 equiv) is added. The reaction is stirred overnight at rt, the solvent is removed, water added, and the pH is adjusted to 7 using 1N hydrochloric acid. The solid is filtered, washed with water and diethyl ether, and dried to afford 2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid; Acid derived from diastereomer 1: H1 NMR (400 MHz, CD3OD) 0.99 (t, 3H, J=7.5), 1.48 (m, 2H), 1.82 (m, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 6.80 (m, 2H); (MS m/z 284.3 (M+1). Acid derived from diastereomer 2: H1 NMR (400 MHz, CD3OD) 0.94 (t, 3H, J=7.8), 1.42 (m, 2H), 1.56 (m, 3H), 1.96 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.85 (m, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 6.64 (m, 2H); MS m/z 284.2 (M+1).

Combine 2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid (1 equiv) derived from diastereomer #2 above, TPTU (1 equiv), diisopropylethylamine (2 equiv) in DMF followed by 1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-ylamine (2 equiv) in methylene chloride. The reaction is stirred overnight at rt, quenched with aq. sodium bicarbonate, and extracted with methylene chloride. The solvent is dried, concentrated, and purified by silica gel chromatography to afford diastereomer #2 of the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.1, 19.5, 26.4, 27.8, 28.2, 28.9, 29.8, 32.1, 36.6, 38..8, 52.8, 59.1, 60.9, 61.3, 63.0, 100.8, 101.0, 101.3, 104.5, 110.6, 110.8, 110.9, 131.2, 137.6, 139.8, 159.8, 172.4; MS m/z 490.2 (M+1).

Combine 2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid (1 equiv) derived from diastereomer #1 above, TPTU (1 equiv), diisopropylethylamine (2 equiv) in DMF followed by 1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-ylamine (2 equiv) in methylene chloride. The reaction is stirred overnight at rt, quenched with aq. sodium bicarbonate, and extracted with methylene chloride. The solvent is dried, concentrated, and purified by silica gel chromatography to afford diastereomer #1 of the title compound.

Example 87

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-piperidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

Following the procedure for Example 86, 2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid (diastereomer 2) was reacted with 1-(1,1-Dimethyl-2-piperidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylamine to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.1, 19.5, 24.1, 25.8, 25.9, 26.7, 28.2, 28.9, 29.8, 36.6, 38.8, 52.8, 56.8, 59.1, 60.9,

89.1, 100.8, 101.0, 101.3, 104.6, 110.7, 110.8, 118.2, 131.3, 137.2, 139.9, 172.3; MS m/z 488.3 (M+1).

Example 88

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(2-dimethylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

Following the procedure for Example 86, 2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid (diastereomer 2) was reacted with 1-(2-Dimethylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-ylamine to afford the title compound: C13 NMR (100MHz, CDCl3) 14.1, 19.5, 26.2, 26.2, 28.8, 28.9, 29.8, 36.8, 48.0, 52.8, 59.0, 60.9, 70.0, 100.8, 101.1, 101.3, 104.6, 110.7, 110.8, 131.3, 137.4, 172.3; MS m/z 448.3 (M+1).

Example 89

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-[1,1-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-amide

Following the procedure for Example 86, 2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid (diastereomer 2) was reacted with 1-[1,1-Dimethyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-ylamine to afford the title compound: C13 MR (100 MHz, CDCl3) 14.1, 19.5, 26.0, 28.2, 28.8, 29.8, 36.8, 38.8, 50.5, 50.8, 51.1, 51.4, 52.7, 58.6, 58.7, 60.8, 100.8, 101.0, 101.3, 104.3, 110.7, 110.8, 110.9, 118.0, 118.1, 124.2, 127.0, 131.2, 138.0, 139.8, 159.9, 172.6; MS m/z 502.2 (M+1).

Example 90

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

Following the procedure for Example 86, 2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid (diastereomer 2) was reacted with 1-(1,1-Dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-4-nitro-1H-imidazole to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.2, 19.5, 24.3, 26.6, 28.2, 28.8, 28.9, 29.8, 36.6, 52.8, 56.0, 59.1, 60.9, 67.3, 100.8, 101.1, 101.3, 104.8, 110.7, 110.9, 112.5, 131.2, 137.3, 172.4; MS m/z 474.3 (M+1).

Example 91

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

Following the procedure for Example 86, 2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid (diastereomer 1) was reacted with 1-(1,1-Dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-4-nitro-1H-imidazole to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.2, 19.6, 24.3, 26.6, 28.2, 28.8, 29.6, 36.6, 51.9, 56.0, 59.3, 60.3, 67.2, 100.8, 101.0, 101.3, 104.9, 110.7, 112.5, 130.8, 172.6; MS m/z 474.3 (M+1).

Example 92

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(3-hydroxy-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

Following the procedure for Example 86, 2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid (diastereomer 2) was reacted with 3-(4-Amino-imidazol-1-yl)-cyclobutanol to afford the title compound: C13 NMR (1 00MHz, CDCl3) 14.1, 19.5, 28.2, 28.9, 29.7, 36.5, 40.2, 41.9, 43.4, 48.7, 52.9, 60.5, 60.9, 64.65, 100.8, 101.1, 101.3, 105.1, 105.3, 110.7, 110.9, 131.6, 131.9, 137.7, 139.8, 159.8, 162.3, 172.6; MS m/z 419.2 (M+1).

Example 93

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid {1-[2-(2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Following the procedure for Example 86, 2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid (diastereomer 2) was reacted with 1-[2-(2,6-Dimethyl-morpholin-4-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-ylamine to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.1, 19.1, 19.5, 25.9, 28.2, 28.9, 29.7, 36.6, 38.8, 53.0, 58.9, 61.0, 61.3, 68.5, 72.1, 74.4, 76.9, 77.3, 77.6, 100.8, 101.1, 101.3, 104.7, 110.7, 110.9, 117.9, 131.2, 137.3, 139.8, 159.8, 162.3, 172.3; MS m/z 518.2 (M+1).

Example 94

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid (1-{2-[(2,2-dimethyl-propyl)-methyl-amino]-1,1-dimethyl-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide

Following the procedure for Example 86, 2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid (diastereomer 2) was reacted with 1-{2-[(2,2-Dimethyl-propyl)-methyl-amino]-1,1-dimethyl-ethyl}-1H-imidazol-4-ylamine to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.2, 19.5, 26.8, 28.2, 28.8, 28.9, 29.8, 33.4, 36.6, 46.6, 52.8, 59.4, 59.5, 60.9, 72.4, 74.2, 101.1, 104.8, 108.9, 110.7, 110.9, 118.0, 131.1, 137.4, 139.3, 139.8, 162.2, 172.4, 194.6; MS m/z 504.4 (M+1).

Example 95

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid {1-[1,1-dimethyl-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide

Following the procedure for Example 86, 2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid (diastereomer 2) was reacted with 1-[1,1-Dimethyl-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-ylamine to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.2, 19.5, 25.8, 25.9, 28.2, 28.9, 29.7, 36.5, 46.1, 52.9, 55.0, 55.7, 59.0, 60.9, 68.2, 101.1, 101.3, 104.5, 110.9, 131.3, 137.3, 172.3; MS m/z 503.3 (M+1).

Example 96

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

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(2-hydroxy-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide (1 equiv) was dissolved in pyridine and treated with methanesulfonyl chloride (2.2 equiv) at 0°C. The reaction was warmed to rt and stirred for 4h, quenched with sodium bicarbonate, and extracted with methylene chloride. The extracts were dried and concentrated to provide methanesulfonic acid 2-(4-[2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethyl ester which was used without further purification.

Methanesulfonic acid 2-(4-[2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-ethyl ester (1 equiv) was dissolved in acetonitrile and treated with potassium carbonate (1.5 equiv) and morpholine (3 equiv). The reaction was heated to 65oC for 18h and quenched with water, extracted with methylene chloride, dried, and concentrated. The residue was purified by column chromatography to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.0, 18.9, 36.0, 43.1, 45.1, 53.1, 53.9, 58.9, 67.1, 102.6, 102.9, 107.9, 112.3, 112.6, 133.5, 137.6, 139.0, 161.0, 162.0, 169.3, 169.4; MS m/z 450.1 (M+1).

Example 97

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-amide

The title compound was prepared following the procedure shown for Example 96 using 2,2-dimethyl-propylamine to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.0, 18.8, 27.8, 31.8, 35.9, 43.1, 47.9, 50.9, 53.2, 62.0, 102.9, 107.7, 112.3, 112.6, 133.5, 137.7, 169.3; MS m/z 450.2 (M+1).

Example 98

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl]-amide

The title compound was prepared following the procedure shown for Example 96 using N-methyl piperazine to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.0, 18.9, 36.0, 43.1, 45.4, 46.1, 53.1, 53.4, 55.1, 58.4, 102.8, 107.9, 112.3, 112.6, 133.5, 137.5, 139.0, 162.0, 164.3, 169.3, 169.5; MS m/z 463.3. (M+1).

Example 99

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(2-hydroxy-1,1,2-trimethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

To a solution of 2-(4-[2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-2-methyl-propionic acid methyl ester (1 equiv) in tetrahydrofuran at –78 °C is added methyllithium-lithium bromide (5 equiv., 1.5 M in ether) dropwise. The reaction is stirred for 30 min., quenched with water, and extracted with methylene chloride. The solvent

is dried, concentrated, and purified by silica gel chromatography to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.0, 18.9, 24.3, 25.2, 26.0, 35.9, 42.9, 53.1, 64.7, 74.4, 102.8, 107.2, 112.4, 112.6, 133.3, 136.3, 169.0, 169.2; MS m/z 437.3 (M+1).

Example 100

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(3-hydroxy-1,1,3-trimethyl-butyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

Following the procedure of Example 99, 3-(4-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-3-methyl-butyric acid methyl ester was reacted with methyllithium-lithium bromide to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 14.0, 18.9, 29.9, 30.3, 31.5, 36.0, 43.1, 53.1, 53.7, 58.2, 70.9, 102.9, 105.6, 112.3, 112.6, 131.7, 137.5, 138.5, 164.4, 169.1, 169.3; MS m/z 451.2 (M+1)

Example 101

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(2-ethyl-2-hydroxy-1,1-dimethyl-butyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

To a solution of 2-(4-[2-[2-(3,5-difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-2-methyl-propionic acid methyl ester (1 equiv) in tetrahydrofuran at –0 °C is added ethyl lithium (5 equiv., 0.5 M benzene/cyclohexane) dropwise. The reaction is stirred for 30 min., quenched with water, and extracted with methylene chloride. The solvent is dried, concentrated, and purified by silica gel chromatography to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 9.0, 9.3, 14.0, 18.9, 24.5, 25.2, 27.3, 27.5, 36.0, 43.0, 53.1, 65.9, 102.5, 102.8, 103.0, 107.2, 112.4, 112.6, 112.7, 133.3, 136.3, 136.6, 164.3, 164.5, 169.0, 169.1; MS m/z 465.3 (M+1).

Example 102

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(3-ethyl-3-hydroxy-1,1-dimethyl-pentyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

Following the procedure of Example 101, 3-(4-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-3-methyl-butyric acid methyl ester was reacted with ethyl lithium to afford the title compound: C13 NMR (100 MHz, CDCl3) 7.9, 8.2, 14.0, 18.8, 29.9, 30.7, 31.5, 32.2, 36.0, 43.1, 49.2, 53.1, 58.2, 75.1, 102.9, 103.1, 105.5, 112.3, 112.6, 131.8, 137.4, 162.0, 168.9, 169.2; MS m/z 479.3 (M+1).

Example 103

The following compounds are prepared utilizing the procedures described above.

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (1-tert-butyl-1H-imidazol-4-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoic acid (1-tert-butyl-1H-imidazol-4-yl) –amide;

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (1-tert-butyl-1H-imidazol-4-yl)-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid (1-tert-butyl-1H-imidazol-4-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-N-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-yl)-propionamide;

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (1-isopropyl-1H-imidazol-4-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[2-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[1-(2,2-dimethyl-propyl)-azetidin-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[1-(2,2-dimethyl-propionyl)-azetidin-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(2-isopropoxy-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(5,7-Difluoro-chroman-3-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(4,6-Difluoro-tricyclo[6.2.2]dodeca-2(7),3,5-trien-9-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(Naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(Quinolin-3-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(1-Methyl-1H-indol-3-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2-trifluoromethyl-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2-fluoro-1H-imidazol-4-yl]-amide;

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

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

59
60

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-5-trifluoromethyl-1H-imidazol-4-yl]-amide;

5-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino]-3-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-3H-imidazole-4-carboxylic acid methyl ester;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (6,6-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (3,4-dihydro-2H-imidazo[5,1-b][1,3]oxazin-8-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (1H-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-ethylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-1-methyl-ethylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(3,5-Difluoro-benzylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

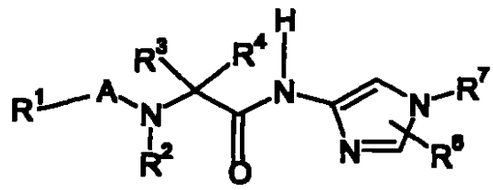
2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1-dimethylaminomethyl-cyclopentyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide; and

2-(6,8-Difluoro-1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

The invention described and claimed herein is not to be limited in scope by the specific embodiments herein disclosed, since these embodiments are intended as illustrations of several aspects of the invention. Any equivalent embodiments are intended to be within the scope of this invention. Indeed, various modifications of the invention in addition to those shown and described herein will become apparent to those skilled in the art from the foregoing description. Such modifications are also intended to fall within the scope of the appended claims.

What is claimed is:

1. A compound of the Formula I



I

wherein A is absent or is selected from  , -N-C-, -Z-C-, -Z-C- and SO_2;

Z is selected from $-CH_2$, -CH(OH), $-CH(C_1-C_8$ alkyl), $-CH(C_1-C_8$ alkoxy), $-CH(NR^9R^{10})$, $-CH(CH_2(OH))$, $-CH(CH(C_1-C_4$ alkyl)(OH)) and $-CH(C(C_1-C_4$ alkyl)(C_1-C_4alkyl)(OH));

R^1 is selected from C_1-C_{20} alkyl, C_2-C_{20} alkenyl, C_2-C_{20} alkynyl, C_1-C_{20} alkoxy, C_2-C_{20} alkenoxy, C_1-C_{20} hydroxyalkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, benzo(C_3-C_8 cycloalkyl), benzo(C_3-C_8 heterocycloalkyl), C_5-C_8 cycloalkenyl, (C_8-C_{11})bi- or tricycloalkyl, benzo(C_8-C_{11})bi- or tricycloalkyl, (C_7-C_{11})bi- or tricycloalkenyl, (3-8 membered) heterocycloalkyl, C_6-C_{14} aryl and (5-14 membered) heteroaryl, wherein each hydrogen atom of said alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy and alkenoxy is optionally independently replaced with halo, and wherein said cycloalkyl, benzo(C_3-C_8 cycloalkyl), cycloalkenyl, (3-8 membered) heterocycloalkyl, C_6-C_{14} aryl and (5-14 membered) heteroaryl is optionally independently substituted with from one to four substituents independently selected from C_1-C_{10} alkyl optionally substituted with from one to three halo atoms, C_1-C_{10} alkoxy optionally substituted with from one to three halo atoms, C_1-C_{10} hydroxyalkyl, halo, -OH, -CN, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, C_3-C_8 cycloalkyl and (3-8 membered) heterocycloalkyl;

R^2 is selected from H, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_3-C_8 cycloalkyl and C_3-C_8 cycloalkenyl, wherein R^2 is optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from C_1-C_4 alkyl optionally substituted with from one to three halo atoms, C_1-C_4 alkoxy optionally substituted with from one to three halo atoms, halo and -OH;

or R^1 and R^2 together with the A group when present and the nitrogen atom to which R^2 is attached, or R^1 and R^2 together with the nitrogen atom to which R^1 and R^2 are attached when A is absent, may optionally form a four to eight membered ring;

R^3 is selected from H, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_5-C_8 cycloalkenyl and (3-8 membered) heterocycloalkyl, wherein said alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl and heterocycloalkyl are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from C_1-C_4 alkoxy, halo, -OH,

60
61

-S(C_1-C_4)alkyl -O(C_1-C_4)alkyl and (3-8 membered) heterocycloalkyl;

R^4 is H, C_1-C_6 alkyl or halo;

or R^3 and R^4 may together with the carbon atom to which they are attached optionally form a moiety selected from cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, morpholino, piperidino, pyrrolidino, tetrahydrofuranyl and perhydro-2H-pyran, wherein said moiety formed by R^3 and R^4 is optionally substituted with from one to three substituents independently selected from C_1-C_6 alkyl optionally substituted with from one to three halo atoms, C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with from one to three halo atoms, halo, -OH, -CN and allyl;

R^6 is selected from H, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkylene, C_1-C_6 alkoxy, halo, -CN, C_3-C_{12} cycloalkyl, C_4-C_{12} cycloalkenyl (5-10 membered) heteroaryl and C_6-C_{10} aryl, wherein said alkyl, alkylene and alkoxy of R^6 are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from halo and –CN, and wherein said cycloalkyl, cycloalkenyl, heteroaryl and aryl of R^6 are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from C_1-C_4 alkyl optionally substituted with from one to three halo atoms, C_1-C_4 alkoxy optionally substituted with from one to three halo atoms, halo and –CN;

R^7 is selected from H, C_1-C_{20} alkyl, C_1-C_{20} alkoxy, C_1-C_{20} hydroxyalkyl, C_3-C_{12} cycloalkyl, C_4-C_{12} cycloalkenyl, (C_8-C_{20}) bi- or tricycloalkyl, (C_7-C_{20})bi- or tricycloalkenyl, (3-12 membered) heterocycloalkyl, (7-20 membered) heterobi- or heterotricycloalkyl, C_6-C_{14} aryl and (5-15 membered) heteroaryl, wherein R^7 is optionally independently substituted with from one to four substituents independently selected from C_1-C_{20} alkyl optionally substituted with from one to three halo atoms, C_1-C_{20} alkoxy, -OH, -CN, -NO_2, -NR^9R^{10}, -C(=O)NR^9R^{10}, -C(=O)R^{11}, –C(=O)OR^{11}, -S(O)$_n$$NR^9R^{10}$, -S(O)$_n$$R^{11}$, C_3-C_{12} cycloalkyl, (4-12 membered) heterocycloalkyl optionally substituted with from one to three OH or halo groups, (4-12 membered) heterocycloalkoxy, C_6-C_{14} aryl, (5-15 membered) heteroaryl, C_6-C_{12} aryloxy and (5-12 membered) heteroaryloxy;

or R^6 and R^7 may together with the carbon and nitrogen atoms to which they are respectively attached optionally form a (5-8 membered) heterocycloalkyl ring, a (5-8 membered) heterocycloalkenyl ring or a (6-8 membered) heteroaryl ring, wherein said heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl and heteroaryl rings are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from halo, C_1-C_6 alkyl, optionally substituted with from one to three halo atoms, C_1-C_6 alkoxy optionally substituted with from one to three halo atoms, C_1-C_6 hydroxyalkyl, -OH, -$(CH_2)_{zero-10}NR^9R^{10}$, -$(CH_2)_{zero-10}$C(=O)$NR^9R^{10}$, -$SO_2NR^9R^{10}$ and C_3-C_{12} cycloalkyl;

R^9 and R^{10} are each independently selected from H, C_1-C_{10} alkyl wherein each hydrogen atom of said C_1-C_{10} alkyl is optionally independently replaced with a halo atom, C_2-C_{10} alkenyl, C_2-C_{10} alkynyl, C_1-C_6 alkoxy wherein each hydrogen atom of said C_1-C_6 alkoxy is

optionally independently replaced with a halo atom, C_2-C_8 alkenoxy, C_2-C_8 alkynoxy, -C(=O)R^{11}, -S(O)$_n$$R^{11}$, C_3-C_8 cycloalkyl, C_4-C_8 cycloalkenyl, (C_8-C_{11})bi- or tricycloalkyl, (C_7-C_{11})bi- or tricycloalkenyl, (3-8 membered) heterocycloalkyl, C_6-C_{14} aryl and (5-14 membered) heteroaryl, wherein said alkyl and alkoxy are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from halo and –OH, and wherein said cycloalkyl, cycloalkenyl, bi-or tricycloalkyl, bi- or tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from halo, -OH, C_1-C_8 alkyl optionally independently substituted with from one to six halo atoms, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkenyl, C_1-C_8 alkoxy, C_2-C_8 alkenoxy, C_2-C_8 alkynoxy and C_1-C_8 hydroxyalkyl;

or NR^9R^{10} may form a (4-7 membered) heterocycloalkyl, wherein said heterocycloalkyl optionally comprises from one to two further heteroatoms independently selected from N, O and S, and wherein said heterocycloalkyl optionally contains from one to three double bonds, and wherein said heterocycloalkyl is optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from C_1-C_8 alkyl optionally substituted with from one to six halo atoms, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkenyl, C_1-C_8 alkoxy, C_2-C_8 alkenoxy, C_2-C_8 alkynoxy, C_1-C_8 hydroxyalkyl, C_2-C_8 hydroxyalkenyl, C_2-C_8 hydroxyalkenyl, halo, -OH, -CN, -NO_2, -C(=O)R^{11}, -C(=O)OR^{11}, -S(O)$_n$$R^{11}$ and -S(O)$_n$$NR^9R^{10}$;

R^{11} is selected from H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, C_4-C_8 cycloalkenyl, (C_8-C_{11})bi- or tricycloalkyl, -(C_7-C_{11})bi- or tricycloalkenyl, (3-8 membered) heterocycloalkyl, C_6-C_{10} aryl and (5-14 membered) heteroaryl, wherein said alkyl of R^{11} is optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from –OH, -CN and C_3-C_8 cycloalkyl, and wherein each hydrogen atom of said alkyl is optionally independently replaced with a halo atom, and wherein said cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl and heteroaryl of R^{11} are each optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from halo, C_1-C_8 alkyl optionally substituted with from one to three halo atoms, -OH, -CN and C_3-C_8 cycloalkyl; and

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

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein A is absent or is ; Z is –CH_2, –CH(OH) or –CH(C_1-C_8 alkyl); R^1 is C_1-C_{10} alkyl, C_6-C_{10} aryl, (6-10 membered) heteroaryl or benzo(C_5-C_8 cycloalkyl), wherein when R^1 is C_6-C_{10} aryl, C_6-C_{10} heteroaryl or benzo(C_5-C_8 cycloalkyl), R^1 is optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from C_1-C_8 alkyl, halo and OH; R^2 is H or C_1-C_8 alkyl; R^3 is H, –$CH_2CH_2SCH_3$ -O(C_1-C_4)alkyl or C_1-C_8 alkyl; R^4 is H or C_1-C_8 alkyl; R^5 is H or C_1-C_8 alkyl; R^7 is C_1-C_{10} alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl or (4-10 membered) heterocycloalkyl, wherein R^7 is

optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, OH, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ and (4-6 membered) heterocycloalkyl optionally substituted with from one to three OH or halo groups; and R^9, R^{10} and R^{11} are each independently selected from H and C_1-C_8 alkyl, wherein each hydrogen atom of said C_1-C_8 alkyl is optionally independently replaced with a halo atom.

3. A compound according to claim 2, wherein A is absent; R^1 is benzo(C_5-C_8 alkyl) optionally substituted with from one to three substituents independently selected from C_1-C_8 alkyl, halo and OH; R^2 is H or C_1-C_8 alkyl; R^3 is H, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$ or C_1-C_8 alkyl; R^4 is H or C_1-C_8 alkyl; R^5 is H or C_1-C_8 alkyl; R^7 is C_1-C_{10} alkyl, wherein R^7 is optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from C_1-C_8 alkoxy, OH, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ and (4-6 membered) heterocycloalkyl .

4. A compound according to claim 3, wherein R^7 is optionally substituted with $-NR^9R^{10}$, morpholino, pyrrolidinyl or piperidinyl.

5. A compound according to claim 3, wherein R^4 is H and R^3 is methyl, ethyl butyl, isobutyl, propyl, isopropyl, $-CH_2CH_2SCH_3$ or $-CH_2CH_2OCH_3$.

6 · A compound according to claim 3, wherein R^1 is 1, 2, 3, 4-tetrahydronaphthalene or indanyl optionally substituted with 1 to 3 fluorine or chlorine atoms.

7. A compound according to claim 2, wherein A is ; Z is $-CH_2$, $-CH(OH)$ or $-CH(C_1$-C_8 alkyl); R^1 is C_1-C_{10} alkyl, C_6-C_{10} aryl or (6-10 membered) heteroaryl, wherein said alkyl, aryl and heteroaryl are optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from C_1-C_8 alkyl, halo and OH; R^2 is H or C_1-C_8 alkyl; R^3 is H or C_1-C_8 alkyl; R^4 is H or C_1-C_8 alkyl; R^5 is H or C_1-C_8 alkyl; R^7 is C_1-C_{10} alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl or (4-10 membered) heterocycloalkyl, wherein R^7 is optionally independently substituted with from one to three substituents independently selected from C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, OH, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ and (4-6 membered) heterocycloalkyl optionally substituted with from one to three OH or halo groups.

8. A compound according to claim 7, wherein the (4-10 membered) heterocycloalkyl group of R^7 is azetidinyl, pyrrolidinyl or piperidinyl; and the (4-6 membered) heterocycloalkyl substituent of R^7 is morpholino, pyrrolidinyl or piperidinyl.

9. A compound according to claim 7, wherein R1 is aryl, A is ; Z is $-CH_2$.

10. A compound according to claim 9, wherein and R^7 is a C_1-C_8 alkyl optionally substituted with $-NR^9R^{10}$, morpholino, pyrrolidinyl or piperidinyl.

11. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of: 3-(4-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-butyric acid methyl ester;

3-(4-[2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl)-3-methyl-butyric acid methyl ester;

3-(4-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-3-methyl-butyric acid methyl ester;

3-(4-[2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl)-3-methyl-butyric acid methyl ester;

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [1-(1-ethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

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

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1-ethyl-propyl)-1H-imidazol-amide

2-(4-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-2-methyl-propionic acid methyl ester;

2-(4-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino}-pentanoylamino)-imidazol-1-yl)-2-methyl-propionic acid methyl ester;

2-(4-[2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-2-methyl-propionic acid methyl ester;

2-(4-[2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-2-methyl-propionic acid methyl ester;

3-(4-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-propionylamino}-imidazol-1-yl)-3-methyl-butyric acid methyl ester;

3-{4-[2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-propionylamino]-imidazol-1-yl}-3-methyl-butyric acid methyl ester;

4-(4-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester;

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

2-[2-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3-Trifluoromethoxy-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

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

62
63

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

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

2-[2-(4-Phenyl-thiazol-2-yl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3-Trifluoromethyl-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

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

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

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

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-N-[1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionamide;

(4-{2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-acetic acid methyl ester;

2-(4-{2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-2-methyl-imidazol-1-yl)-2-methyl-propionic acid methyl ester;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(2-methoxy-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

4-(4-{2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-imidazol-1-yl)-benzoic acid methyl ester;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[1-(2,2-dimethyl-propyl)-pyrrolidin-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

3-{4-[2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-butyric acid methyl ester;

2-{4-[2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-2-methyl-propionic acid methyl ester;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1-ethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

3-{4-[2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-3-methyl-butyric acid methyl ester;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(2-isopropylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

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

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(2-benzylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

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

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[1,1-dimethyl-2-(1-phenyl-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-3-morpholin-4-yl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(5-Chloro-indan-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H--imidazol-4-yl]-amide;

2-(Indan-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6-Fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6-Chloro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Dichloro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(5,7-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(2-Fluoro-phenyl)-1-methyl-ethylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[1-Methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(5,7-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6-Bromo-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-ethylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-1-methyl-ethylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1-ethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-3-morpholin-4-yl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[1,1-dimethyl-2-(1-phenyl-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-(6,8-Dichloro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-4-methyl-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-N-[1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-propionamide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(2-dimethylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

4-{4-[2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoylamino]-imidazol-1-yl}-benzoic acid methyl ester;

2-(6,8-Difluoro-1,1-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6-Isopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

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

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

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(3-hydroxy-1,1-dimethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

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

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1-methyl-piperidin-4-yl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1-acetyl-piperidin-4-yl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

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

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[1-(3,3-dimethyl-butyryl)-piperidin-4-yl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[1-(3,3-dimethyl-butyl)-piperidin-4-yl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[1-(2,2-dimethyl-propyl)-piperidin-4-yl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-[6-(4-Fluoro-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-yl)-methyl-amino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [7-(2,2-dimethyl-propyl)-5,5-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyrazin-1-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid {1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-piperidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(2-dimethylamino-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid {1-[1,1-dimethyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethylamino)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(3-hydroxy-cyclobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid {1-[2-(2,6-dimethyl-morpholin-4-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid (1-{2-[(2,2-dimethyl-propyl)-methyl-amino]-1,1-dimethyl-ethyl}-1H-imidazol-4-yl)-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid {1-[1,1-dimethyl-2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

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

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[2-(2,2-dimethyl-propylamino)- ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

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

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(2-hydroxy-1,1,2-trimethyl-propyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(3-hydroxy-1,1,3-trimethyl-butyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(2-ethyl-2-hydroxy-1,1-dimethyl-butyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(3-ethyl-3-hydroxy-1,1-dimethyl-pentyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (1-tert-butyl-1H-imidazol-4-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentanoic acid (1-tert-butyl-1H-imidazol-4-yl) -amide;

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (1-tert-butyl-1H-imidazol-4-yl)-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid (1-tert-butyl-1H-imidazol-4-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-N-(1-isopropyl-1H-imidazol-4-yl)-propionamide;

2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentanoic acid (1-isopropyl-1H-imidazol-4-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[2-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-1,1-dimethyl-ethyl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[1-(2,2-dimethyl-propyl)-azetidin-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid {1-[1-(2,2-dimethyl-propionyl)-azetidin-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(2-isopropoxy-1,1-dimethyl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methano-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(5,7-Difluoro-chroman-3-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(4,6-Difluoro-tricyclo[6.2.2]dodeca-2(7),3,5-trien-9-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(Naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(Quinolin-3-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(1-Methyl-1H-indol-3-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-morpholin-4-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2-trifluoromethyl-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2-fluoro-1H-imidazol-4-yl]-amide;

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

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

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-5-trifluoromethyl-1H-imidazol-4-yl]-amide;

5-[2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoylamino]-3-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-3H-imidazole-4-carboxylic acid methyl ester;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (6,6-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-a]pyridin-1-yl)-amide;

65
66

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (3,4-dihydro-2H-imidazo[5,1-b][1,3]oxazin-8-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-acetylamino]-pentanoic acid (1H-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-ethylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-2-hydroxy-ethylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-[2-(3,5-Difluoro-phenyl)-1-methyl-ethylamino]-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

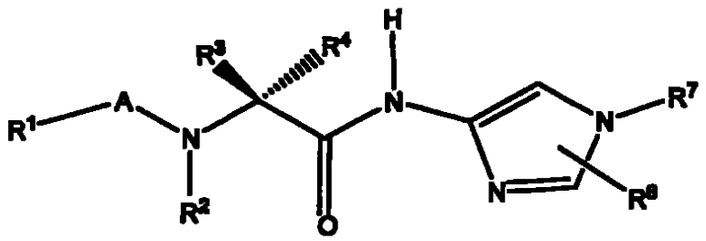
2-(3,5-Difluoro-benzylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1-dimethylaminomethyl-cyclopentyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide; and

2-(6,8-Difluoro-1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-2-ylamino)-pentanoic acid [1-(1,1-dimethyl-2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-imidazol-4-yl]-amide

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

12. A compound of claim 1, wherein the stereochemistry of the R^3 and R^4 substituents are shown below:



13. A compound of claim 12, wherein R^4 and R^2 are -H.

14. A pharmaceutical composition for treating a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, a prion-mediated disease, inclusion body myositis, stroke, multiple sclerosis, head trauma, mild cognitive impairment and Down's Syndrome in a mammal, comprising an amount of the compound according to claim 1 that is effective in inhibiting Aβ-peptide production or treating such disease or condition, and a pharmaceutically acceptable carrier.

15. A method of inhibiting Aβ-peptide production in a mammal, comprising administering to said mammal an amount of the compound according to claim 1 that is effective in inhibiting Aβ-production.

16. A method of treating a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, a prion-mediated disease, inclusion body myositis, stroke, multiple sclerosis, head trauma, mild cognitive impairment and Down's Syndrome in a mammal, comprising administering to said mammal an amount of the compound according to claim 1 that is effective in inhibiting Aβ-production or treating such disease or condition.

17. A method of treating a disease or condition associated with Aβ-peptide production in a mammal, comprising administering to said mammal (a) the compound according to claim 1; and (b) a memory enhancement agent, antidepressant, anxiolytic, antipsychotic agent, sleep disorder agent, anti-inflammatory agent, anti-oxidant agent, cholesterol modulating agent, a Histamine (H2) antagonist or anti-hypertensive agent; wherein the active agents "a" and "b" above are present in amounts that render the composition effective in treating such disease or condition.

18. A method of treating a disease or condition selected from the group consisting of Alzheimer's disease, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, a prion-mediated disease, inclusion body myositis, stroke, multiple sclerosis, head trauma, mild cognitive impairment and Down's Syndrome, in a mammal, comprising administering to said mammal (a) the compound according to claim 1; and (b) a memory enhancement agent, antidepressant, anxiolytic, antipsychotic agent, sleep disorder agent, anti-inflammatory agent, anti-oxidant agent, cholesterol modulating agent, a Histamine (H2) antagonist or anti-hypertensive agent; wherein the active agents "a" and "b" above are present in amounts that render the composition effective in treating such disease or condition.

19. A pharmaceutical composition for treating a disease or condition associated with the modulation of the Notch signaling pathway comprising the compound of Formula I according to claim 1, or their pharmaceutically acceptable salts.

20. The composition of claim 19, wherein the disease or condition is selected from the group consisting of cancer, arteriosclerosis, diabetic retinopathy, rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease, inflammation, asthma, graft rejection, graft versus host disease, autoimmune disease and transplant rejection.

21. The composition of claim 20, wherein the disease or condition is selected from the group consisting of cancer.

22. A method of treating a disease or condition selected from the group consisting of cancer, arteriosclerosis, diabetic retinopathy, rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease, inflammation, asthma, graft rejection, graft versus host disease,

66
67

autoimmune disease and transplant rejection, comprising administering to said mammal an amount of the compound according to claim 1 that is effective in modulating Notch signaling pathway or treating such disease or condition.

COMPUESTOS DE IMIDAZOL PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS

Referencia cruzada a solicitud relativa

La presente solicitud reivindica el beneficio del documento U. S. S. N. 60/555.623 presentado el 23 de marzo de 2004.

Campo de la invención

La presente invención se refiere al tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos, tal como enfermedad de Alzheimer, en mamíferos, incluyendo seres humanos. Esta invención también se refiere a la inhibición, en mamíferos, incluyendo seres humanos, de la producción de Aβ - péptidos que pueden contribuir a la formación de depósitos neurológicos de la proteína amiloide. Más particularmente, esta invención se refiere a compuestos de imidazol, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y procedimientos de uso de tales compuestos, es decir, para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos, tales como enfermedad de Alzheimer, relacionados con la producción de Aβ - péptidos.

Antecedentes de la invención

La demencia se produce a partir de una amplia diversidad de procesos patológicos distintos. Los procesos patológicos más comunes que producen demencia son enfermedad de Alzheimer (AD), angiopatía amiloide cerebral (CAA) y enfermedades mediadas por priones. La AD afecta a casi la mitad de todas las personas que pasan la edad de 85 años, la parte que más rápidamente está creciendo de la población de Estados Unidos. Como tal, el

número de pacientes de AD en los Estados Unidos se espera que se incremente entre aproximadamente 4 millones a aproximadamente 14 millones a mediados del próximo siglo.

El tratamiento de la AD típicamente es el soporte proporcionado por un miembro de la familia de asistencia. Los ejercicios de memoria estimulados en base regular se ha mostrado que reducen, pero no detienen, la pérdida de memoria. Unos pocos fármacos, por ejemplo, Aricept ™, proporcionan tratamiento de la AD.

Un sello de la AD es la acumulación en el cerebro de depósitos insolubles extracelulares llamados placas amiloides y lesiones anormales dentro de las células neuronales llamadas marañas neurofibrilares. El incremento de la formación de las placas está asociado a un incremento de riesgo de la AD. De hecho la presencia de placas amiloides, junto con marañas neurofibrilares, es la base para la diagnosis patológica definitiva de la AD.

Los componentes principales de las placas amiloides son los Aβ - péptidos amiloides, también llamados Aβ - péptidos, que constan de varias proteínas incluyendo 38, 40, 42 ó 43 aminoácidos, denominados $A\beta_{1-38}$, $A\beta_{1-40}$, $A\beta_{1-42}$ y $A\beta_{1-43}$ péptidos respectivamente. Los Aβ - péptidos se cree que producen la destrucción de las células nerviosas, en parte, debido a que son tóxicos para las neuronas *in vitro* e *in vivo*.

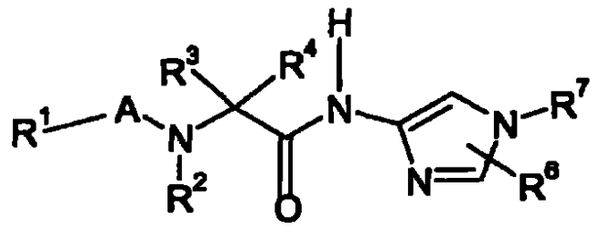
Los Aβ - péptidos se derivan de proteínas precursoras amiloides (proteínas APP) mayores, que constan de cuatro proteínas que contienen 695, 714, 751 ó 771 aminoácidos, denominadas APP_{695}, APP_{714}, APP_{751} y APP_{771} respectivamente. Las proteasas se cree que producen los Aβ - péptidos mediante la escisión de secuencias de aminoácidos específicas dentro de las

diversas proteínas APP. Las proteasas se llaman "secretasas" debido a que los Aβ - péptidos que producen se secretan por las células en el entorno extracelular. Estas secretasas se denominan cada una según la (s) escisión (es) que realice (n) para producir los Aβ - péptidos. La secretasa que forma el extremo amino terminal de los Aβ - péptidos se llama la beta - secretasa. La secretasa que forma el extremo carboxi terminal de los Aβ - péptidos se llama gamma - secretasa.

La invención se refiere a compuestos novedosos que inhiben la producción de Aβ - péptidos, a las composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, y a los procedimientos de uso de tales compuestos para tratar trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos.

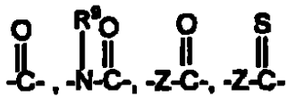
Resumen de la invención

La presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I



I

en la que A está ausente o se selecciona entre



y SO_2;

Z se selecciona entre $-CH_2$, -CH(OH), -CH(alquilo C_1 - C_8), -CH(alcoxi C_1 - C_8), $-CH(NR^9R^{10})$, $-CH(CH_2(OH))$, -CH(CH(alquilo C_1 - C_4)(OH)) y -

CH(C(alquilo C_1 - C_4)(alquilo C_1 - C_4)(OH)), por ejemplo -CH(C(CH_3)(CH_3)OH)) o - CH(C(CH_3)(CH_2CH_3)OH));

R^1 se selecciona entre alquilo C_1 - C_{20}, alquenilo C_2 - C_{20}, alquinilo C_2 - C_{20}, alcoxi C_1 - C_{20}, alquenoxi C_2 - C_{20}, hidroxialquilo C_1 - C_{20}, cicloalquilo C_3 - C_8, benzo (cicloalquilo C_3 - C_8), benzo (heterocicloalquilo C_3 - C_8), cicloalquenilo C_4 - C_8, bi- o tricicloalquilo (C_5 - C_{11}), benzo bi- o tricicloalquilo (C_5 - C_{11}), bi- o tricicloalquenilo (C_7 - C_{11}), heterocicloalquilo de (entre 3 y 8 eslabones), arilo C_6 - C_{14} y heteroarilo de (entre 5 y 14 eslabones), en el que cada átomo de hidrógeno de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi y alquenoxi se reemplaza opcional e independientemente con halo, y en el que dicho cicloalquilo, benzo (cicloalquilo C_3 - C_8), cicloalquenilo, heterocicloalquilo de (entre 3 y 8 eslabones, arilo C_6 - C_{14}, y heteroarilo de (entre 5 a 14 eslabones) está opcional e independientemente sustituido con entre uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1 - C_{10} opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos halo, alcoxi C_1 - C_{10} opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos halo, hidroxialquilo C_1 - C_{10}, halo, preferiblemente flúor, -OH, -CN, -NR^9R^{10}, -C(=O)NR^9R^{10}, -C(=O)R^{11}, cicloalquilo C_3 - C_8 y heterocicloalquilo de (entre 3 y 8 eslabones);

R^2 se selecciona entre H, alquilo C_1 - C_6, alquenilo C_2 - C_6, cicloalquilo C_3 - C_8 y cicloalquenilo C_5 - C_8, en el que R^2 se sustituye opcional e independientemente con entre uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos halo, alcoxi C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos halo, halo y -OH.

o R^1 y R^2 junto con el grupo A cuando está presente y el átomo de

nitrógeno al que R^2 está unido, o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que R^1 y R^2 están unidos cuando A está ausente, pueden opcionalmente formar un anillo de cuatro a ocho eslabones;

R^3 se selecciona entre H, alquilo C_1 - C_8, alquenilo C_2 - C_8, alquinilo C_2 - C_8, cicloalquilo C_3 - C_8, cicloalquenilo C_5 - C_8 y heterocicloalquilo de (entre 3 y 8 eslabones), en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y heterocicloalquilo están cada uno de ellos opcional e independientemente sustituido con entre uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_1 - C_4, halo, -OH, -S alquilo (C_1 - C_4) y heterocicloalquilo de (entre 3 y 8 eslabones);

R^4 es H, alquilo C_1 - C_8 o halo;

o R^3 y R^4 pueden junto con el átomo de carbono al que están unidos opcionalmente formar un resto seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolino, piperidino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo y perhidro-2H-pirano, en el que dicho resto formado por R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido con entre uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1 - C_8 opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos halo, alcoxi C_1 - C_8 opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos halo, halo, -OH, -CN y alilo;

R^6 se selecciona entre H, alquilo C_1 - C_8, alquileno C_2 - C_8, alcoxi C_1 - C_8, halo, -CN, cicloalquilo C_3 - C_{12}, cicloalquenilo C_4 - C_{12} y arilo C_6 - C_{10}, heteroarilo de (entre 5 y 10 eslabones), en el que dicho alquilo, alquileno y alcoxi de R^6 están cada uno de ellos opcional e independientemente sustituidos con entre uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo y -CN, y en el que dicho cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo y heteroarilo de

R^6 están cada uno de ellos opcional e independientemente sustituidos con entre uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos halo, alcoxi C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos halo, halo y -CN;

R^7 se selecciona entre H, alquilo C_1 - C_{20}, alcoxi C_1 - C_{20}, hidroxialquilo C_1 - C_{20}, cicloalquilo C_3 - C_{12}, cicloalquenilo C_4 - C_{12}, bi- o tricicloalquilo (C_8 - C_{20}), bi- o tricicloalquenilo (C_7 - C_{20}), heterocicloalquilo de (entre 3 y 12 eslabones), heterobi- o heterotricicloalquilo de (entre 7 y 20 eslabones), arilo C_6 - C_{14} y heteroarilo de (entre 5 y 15 eslabones), en el que R^7 se sustituye opcional e independientemente con entre uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1 - C_{20} opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos halo, alcoxi C_1 - C_{20}, -OH, -CN, -NO_2, -NR^9R^{10}, - $C(=O)NR^9R^{10}$, -$C(=O)R^{11}$, -$C(=O)OR^{11}$, -$S(O)_nNR^9R^{10}$, -$S(O)_nR^{11}$, cicloalquilo C_3 - C_{12}, heterocicloalquilo de (entre 4 y 12 eslabones) opcionalmente sustituido con entre uno a tres grupos OH o halo, heterocicloalcoxi de (entre 4 y 12 eslabones), arilo C_6 - C_{14}, heteroarilo de (entre 5 y 15 eslabones), ariloxi C_6 - C_{12} y heteroariloxi de (entre 5 y 12 eslabones);

o R^6 y R^7 pueden junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están respectivamente unidos opcionalmente formar un anillo heterocicloalquilo de (entre 5 y 8 eslabones), un anillo heterocicloalquenilo de (entre 5 y 8 eslabones) o un anillo heteroarilo de (entre 6 y 10 eslabones) , en el que dichos anillos heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo y heteroarilo están opcional e independientemente sustituidos cada uno con entre uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_1 - C_6, opcionalmente

sustituido con entre uno a tres átomos halo, alcoxi C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos halo, hidroxialquilo C_1 - C_6, -OH, -$(CH_2)_{cero-10}NR^9R^{10}$, -$(CH_2)_{cero-10}C(=O)NR^9R^{10}$, -$SO_2NR^9R^{10}$ y cicloalquilo C_3 - C_{12};

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno de ellos independientemente entre H, alquilo C_1 - C_{10} en el que cada átomo de hidrógeno de dicho alquilo C_1 - C_{10} se reemplaza opcional e independientemente con un átomo haló, preferiblemente un átomo de flúor, alquenilo C_2 - C_{10}, alquinilo C_2 - C_{10}, alcoxi C_1 - C_6 en el que cada átomo de hidrógeno de dicho alcoxi C_1 - C_6 se reemplaza opcional e independientemente con un átomo halo, alquenoxi C_2 - C_6, alquinoxi C_2 - C_6, -$C(=O)R^{11}$, -$S(O)_nR^{11}$, cicloalquilo C_3 - C_8, cicloalquenilo C_4 - C_8, bi- o tricicloalquilo C_5 - C_{11}, bi- o tricicloalquenilo C_7 - C_{11}, heterocicloalquilo de (entre 3 y 8 eslabones), arilo C_6 - C_{14} y heteroarilo de (entre 5 y 14 eslabones), en el que dicho alquilo y alcoxi están cada uno de ellos opcional e independientemente sustituido con entre uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo y -OH, y en el que dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituyen cada uno de ellos opcional e independientemente con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -OH, alquilo C_1 - C_6 opcional e independientemente sustituidos con entre uno a seis átomos halo, alquenilo C_2 - C_6, alquinilo C_2 - C_6, alcoxi C_1 - C_6, alquenoxi C_2 - C_6, alquinoxi C_2 - C_6 e hidroxialquilo C_1 - C_6;

o NR^9R^{10} puede formar un heterocicloalquilo de (entre 4 y 7 eslabones), en el que dicho heterocicloalquilo opcionalmente comprende entre uno y dos

heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S, y en el que dicho heterocicloalquilo opcionalmente contiene entre uno y tres dobles enlaces, y en el que dicho heterocicloalquilo está opcional e independientemente sustituido con entre uno y tres sustituyente seleccionados independientemente entre alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con entre uno y seis átomos halo, alquenilo C_2 - C_6, alquinilo C_2 - C_6, alcoxi C_1 - C_6, alquenoxi C_2 - C_6, alquinoxi C_2 - C_6, hidroxialquilo C_1 - C_6, hidroxialquenilo C_2 - C_6, hidroxialquinilo C_2 - C_6, halo, -OH, -CN, -NO_2, -$C(=O)R^{11}$, -$C(=O)OR^{11}$, -$S(O)_nR^{11}$ y -$S(O)_nNR^9R^{10}$;

R^{11} se selecciona entre H, alquilo C_1 - C_6, cicloalquilo C_3 - C_8, cicloalquenilo C_4 - C_8, bi- o tricicloalquilo (C_5 - C_{11}), bi- o tricicloalquenilo (C_7 - C_{11}), heterocicloalquilo de (entre 3 y 8 eslabones), arilo C_6 - C_{10} y heteroarilo de (entre 5 y 14 eslabones), en el que dicho alquilo de R^{11} está opcional e independientemente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, - CN y cicloalquilo C_3 - C_6, y en el que cada átomo de hidrógeno de dicho alquilo está opcional e independientemente reemplazado con un átomo halo, preferiblemente un átomo de flúor, y el que dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo de R^{11} están cada uno de ellos opcional e independientemente sustituido con entre uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos halo, -OH, -CN y cicloalquilo C_3 - C_6;

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

y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

Los compuestos de la fórmula I pueden tener centros ópticos y por lo tanto pueden aparecer en diferentes configuraciones enantioméricas y diastereoméricas. La presente invención incluye todos los enantiómeros, diastereómeros, y otros estereoisómeros de tales compuestos de la fórmula I, así como compuestos racémicos y las mezclas racémicas y otras mezclas de estereoisómeros de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen las sales de adición de ácidos y básicas de los mismos.

Las sales de adición de ácidos adecuados se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mandelatos, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, piroglutamato, salicilato, sacarato, estearato, succinato, sulfonato, estannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, las sales de aluminio, de arginina, de benzatina, de calcio, de colina, de dietilamina, de diolamina, de glicina, de lisina, de magnesio, de meglumina, de olamina, de potasio, de sodio, de trometamina y de cinc.

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo,

hemisulfatos y sales de hemicalcio.

Para una revisión sobre las sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use por Stahl y Wermuth (Wiley - VCH, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante uno o más de tres procedimientos:

(i) hacer reaccionar el compuesto de fórmula I con el ácido o base deseado;

(ii) retirar un grupo protector lábil a ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de fórmula I o mediante la apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o base deseado; o

(iii) convertir una sal del compuesto de fórmula I en otra mediante reacción con un ácido o base apropiado o mediante una columna de intercambio iónico adecuado.

Típicamente las tres reacciones se llevan a cabo en solución. La sal resultante puede precipitar y recogerse por filtración o se puede recuperar mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar entre completamente ionizada y casi no ionizada.

Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo estado sólido que varía entre totalmente amorfo hasta totalmente cristalino. El término 'amorfo' se refiere a un estado en el que el material carece de ordenación de alto rango a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente tales materiales no proporcionan patrones de difracción de rayos X característicos y, aunque

muestran las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras calentamiento, se produce un cambio de las propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ('transición al estado vítreo"). El término 'cristalino' se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y proporciona un patrón de difracción de rayos X característico con picos definidos. Tales materiales cuando se calientan suficientemente también mostrarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden ('punto de fusión').

Los compuestos de la invención también pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término 'solvato' se usa en esta memoria descriptiva para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Un sistema de clasificación actualmente aceptado para hidratos orgánicos es uno que define hidratos de sitio aislado, hidratos canal, o hidratos coordinados a ion metálico - véase Polymorphism en Phamaceutical Solids por K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua se aíslan del contacto directo entre sí mediante moléculas orgánicas que intervienen. En los hidratos de canales, las moléculas de agua se encuentran en canales reticulares donde están cerca de otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados a iones metálicos, las moléculas de agua se unen al ion metálico.

Cuando el disolvente o agua está estrechamente unido, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o agua está débilmente unido, como en solvatos de canales y compuestos higroscópicos, el contenido en agua/disolvente dependerá de la humedad y condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el verdadero estado cristalinoy el verdadero estado líquido (bien fundido o solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio en la temperatura se describe como 'termotrópico' y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como 'liotrópico'. Los compuestos que tienen el potencial para formar mesofases liotrópicas se describen como 'anfifílicos' y constan de moléculas que poseen un grupo principal polar iónico (tal como $-COO^-Na^+$, $-COO^-K^+$, o $-SO_3^-Na^+$) o no iónico (tal como $-N^-N^+(CH_3)_3$). Para más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope por N. H. Hartshorne y A. Stuart, edición 4ª (Edward Arnold, 1970).

De aquí en adelante todas las referencias a los compuestos de la fórmula I incluyen las referencias a sales, solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos de los mismos y a solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos de las sales de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen los compuestos de la fórmula I como se ha definido en esta memoria descriptiva anteriormente, incluyendo todos los polimorfismos y hábitos cristalinos de los mismos, profármacos e

isómeros de los mismos (incluyendo los isómeros ópticos, geométricos y tautómeros de los mismos) como se define en esta memoria descriptiva posteriormente y los compuestos marcados isotópicamente de la fórmula I.

Salvo que se indique otra cosa, como se usa en esta memoria descriptiva, el término "A está ausente" significa un enlace directo entre el nitrógeno y R^1 (es decir -N-R^1).

Salvo que se indique otra cosa, como se usa en esta memoria descriptiva, el término "alquilo" incluye radicales hidrocarburos monovalentes saturados que tienen restos lineales o ramificados. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, y *t*-butilo.

Salvo que se indique otra cosa, como se usa en esta memoria descriptiva, el término "alquenilo" incluye restos alquilo que tienen al menos un doble enlace carbono - carbono en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo y propenilo.

Salvo que se indique otra cosa, como se usa en esta memoria descriptiva, el término "alquinilo" incluye restos alquilo que tienen al menos un triple enlace carbono - carbono en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo y 2-propinilo.

Salvo que se indique otra cosa, como se usa en esta memoria descriptiva, el término "alcoxi", significa "alquilo-O-", en el que "alquilo" es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos "alcoxi" incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi y aliloxi.

Salvo que se indique otra cosa, como se usa en esta memoria descriptiva, el término "alquenoxi", significa "alquenilo-O-", en el que "alquenilo" es como se ha definido anteriormente.

Salvo que se indique otra cosa, como se usa en esta memoria descriptiva, el término "cicloalquilo" incluye restos alquilo cíclicos saturados no aromáticos en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Grupos "bicicloalquilo" y "tricicloalquilo" son grupos carbocíclicos saturados no aromáticos constituidos por dos o tres anillos respectivamente, en los que dichos anillos comparten al menos un átomo de carbono. Salvo que se indique otra cosa, para los propósitos de la presente invención, grupos bicicloalquilo incluyen grupos espiro y grupos de anillos condensados. Los ejemplos de grupos bicicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo-[2.2.1]hep-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 se conocen en la técnica, y tales grupos están abarcados por las definiciones de "cicloalquilo", "bicicloalquilo" y "tricicloalquilo" en esta memoria descriptiva.

"Cicloalquenilo", "bicicloalquenilo", y "tricicloalquenilo" se refieren a restos no aromáticos carbocíclicos cicloalquilo, bicicloalquilo, y tricicloalquilo como se han definido anteriormente, excepto que comprenden uno o mas dobles enlaces carbono - carbono que conectan los miembros de los anillos de carbono (un enlace doble "endocíclico") y/o uno o más dobles enlaces carbono - carbono que conectan un miembro del anillo de carbono y un carbono

adyacente que no es de anillo (un enlace doble "exocíclico"). Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopentenilo, ciclobutenilo, y ciclohexenilo, y un ejemplo no limitante de un grupo bicicloalquenilo es norbornenilo. Otros grupos cicloalquenilo, bicicloalquenilo, y tricicloalquenilo se conocen en la técnica, y tales grupos se incluyen dentro de las definiciones de "cicloalquenilo", "bicicloalquenilo" y "tricicloalquenilo" en esta memoria descriptiva.

Los grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, bicicloalquilo, y bicicloalquenilo también incluyen grupos que están sustituidos con uno o más restos oxo. Los ejemplos de tales grupos con restos oxo son oxociclopentilo, oxociclobutilo, oxociclopentenilo, y norcanforilo.

Como se usa en esta memoria descriptiva, el término "benzocicloalquilo" incluye, sin limitación, restos tales como tetrahidronaftilo, indanilo, 1,2-benzocicloheptanilo y similares.

Salvo que se indique otra cosa, como se usa en esta memoria descriptiva, el término "arilo" incluye un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático mediante la eliminación de un hidrógeno, tal como fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, y fluorenilo. "Arilo" abarca grupos de anillos condensados en los que al menos un anillo es aromático.

Salvo que se indique otra cosa, como se usa en esta memoria descriptiva, los términos "heterocíclico" y "heterocicloalquilo" se refieren a grupos cíclicos no aromáticos que contienen uno o más heteroátomos, *preferiblemente entre uno a cuatro heteroátomos*, cada uno de ellos seleccionados entre O, S y N. Los grupos "heterobicicloalquilo" son grupos cíclicos de dos anillos no aromáticos, en los que dichos anillos comparten uno

o dos átomos, y en los que al menos uno de los anillos contiene un heteroátomo (O, S, N). Los grupos heterobicicloalquilo para los propósitos de esta invención, y salvo que se indique otra cosa, incluyen grupos espiro y grupos de anillos condensados. Los grupos "heterotricicloalquilo" son grupos cíclicos de tres anillos no aromáticos, en los que dichos anillos están condensados a otro o forman 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 grupos heterotricicloalquilo de los compuestos de la presente invención pueden incluir uno o más heteroátomos O, S y/o N. En otra realización, cada anillo en el heterobicicloalquilo o heterotricicloalquilo contiene hasta cuatro heteroátomos (es decir, cero a cuatro heteroátomos, con tal que al menos un anillo contenga al menos un heteroátomo). Los grupos heterocicloalquilo, heterobicicloalquilo y heterotricicloalquilo de la presente invención pueden también incluir sistemas de anillos sustituidos con uno o más restos oxo. Los grupos heterocíclicos, que incluyen los grupos heterobicíclicos y heterotricíclicos, pueden comprender enlaces dobles o triples, por ejemplo heterocicloalquenilo, heterobicicloalquenilo, y heterotricicloalquenilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepinilo, piperazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, quinolizinilo,

quinuclidinilo, 1,4-dioxaspiro[4.5]decilo, 1,4-dioxaspiro[4.4]nonilo, 1,4-dioxaspiro[4.3]octilo, y 1,4-dioxaspiro[4.2]heptilo.

Salvo que se indique otra cosa, como se usa en esta memoria descriptiva "heteroarilo" se refiere a los grupos aromáticos que contienen uno o más heteroátomos (O, S, o N) preferiblemente entre uno a cuatro heteroátomos. Un grupo multicíclico que contiene uno o más heteroátomos en los 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. Los ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo, piridazinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, isoindolilo, 1-oxoisoindolilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, dihidroquinolilo, tetrahidroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, benzofurilo, furopiridinilo, pirrolopirimidinilo, y azaindolilo.

Como aprecian los expertos en la técnica, el uso de la fórmula I es una conveniencia, y la invención se entiende que vislumbra y abarca cada una y todas las especies de más adelante como no obstante se identifican individualmente y se exponen en esta memoria descriptiva. Así pues, la presente invención contempla cada especie separadamente y cualquiera y todas las combinaciones y permutaciones de especies que caen dentro de la fórmula I.

Los grupos anteriores, por derivarse de los compuestos enumerados anteriormente, pueden estar unidos por C o unidos por N cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por N) o pirrol-3-ilo (unido por C). Los términos que se refieren a los grupos también abarcan todos los tautómeros posibles.

Como se ha indicado, los llamados 'profármaco' de los compuestos de fórmula I también están dentro del ámbito de la invención. Así pues ciertos derivados de los compuestos de fórmula I que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por ellos mismos pueden, cuando se administran en el interior o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de fórmula I que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan 'profármacos'. Información adicional sobre el uso de profármacos se puede encontrar en Pro - drugs as Novel Delivery Systems, vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la invención pueden, por ejemplo, producirse reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la fórmula I con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como 'pro - restos' como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Algunos ejemplos de profármacos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a,

(i) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, un

compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad de ácido carboxílico del compuesto de la fórmula (I) se reemplaza por alquilo (C_1 - C_8);

(ii) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que el hidrógeno de la funcionalidad de alcohol de compuesto de la fórmula I se reemplaza por alcanoil (C_1 - C_8) oximetilo; y

(iii) cuando el compuesto de fórmula I contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH_2 o -NHR donde R ≠ H), una amida del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que, como puede ser el caso, uno o ambos hidrógenos de la funcionalidad amino del compuesto de la fórmula I se reemplaza/n por alcanoílo (C_1 - C_{10}).

Los ejemplos adicionales de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos se pueden encontrar en las referencias anteriormente mencionadas.

Además, ciertos compuestos de fórmula I pueden por ellos mismos actuar como profármacos de otros compuestos de fórmula I.

También incluidos dentro del ámbito de la invención están los metabolitos de los compuestos de fórmula I, esto es los compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a,

(i) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetilo del mismo (-CH_3 -> -CH_2OH);

(ii) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo alcoxi, un derivado hidroxi del mismo (-OR -> -OH);

(iii) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amino terciario, un derivado amino secundario del mismo ($-NR^1R^2$ -> $-NHR^1$ o $-NHR^2$);

(iv) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo ($-NHR^1$ -> $-NH_2$);

(v) cuando el compuesto de fórmula I contiene un resto fenilo, un derivado fenol del mismo (-Ph -> -PhOH); y

(vi) cuando el compuesto de fórmula I contiene un grupo amida, un derivado ácido carboxílico del mismo ($-CONH_2$ -> -COOH).

Los compuestos de fórmula I que contienen uno o más átomos de carbonos asimétricos pueden existir en forma de dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de fórmula I contiene un grupo alquenilo o alquenileno, son posibles los isómeros geométricos *cis/trasn* (o Z/E). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles mediante una barrera de baja energía, se puede producir isomería tautomérica ("tautomería"). Esto puede tomar la forma de tautomería de protón en compuestos de fórmula I que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto, u oxima, o también llamada tautomería de valencia en los compuestos que contienen un resto aromático. A esto sigue que un compuesto individual puede mostrar más de un tipo de isomería.

Incluidos dentro del ámbito de la presente invención están todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautómeras de los compuestos de fórmula I, que incluyen los compuestos que muestran más de un tipo de isomería, y las mezclas de uno o más de los mismos. También se

incluyen las sales de adición de ácidos o básicas en las que el contraion es ópticamente activo, por ejemplo, *d*-lactato o *l*-lisina, o racémico, por ejemplo, *dl*-tartrato o *dl*-arginina.

Los isómeros *cis/trans* se pueden separar mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC).

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que el compuesto de la fórmula I contenga un resto ácido o base, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos de los diastereoisómeros para convertirse en el (los) correspondiente (s) enantiómero (s) puros mediante medios bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) se pueden obtener en forma enatioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, o una resina asimétrica con una fase móvil constituida por un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene entre 0 y 50% en volumen de isopropanol, típicamente entre 2% y 20%, y entre 0 y 5% en volumen de una alquilamina, típicamente dietilamina al 0,1%. La

concentración del eluato produce la mezcla enriquecida.

Cuando cualquier racemato cristaliza, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (verdadero racemato) mencionado anteriormente en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares cada una comprendiendo un enantiómero individual.

Aunque ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener diferentes propiedades físicas comparadas con el verdadero racemato. Las mezclas racémicas se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica - véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds por E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994).

La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de fórmula I en los que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, isótopos de hidrógeno, tal como ^{2}H y ^{3}H, carbono, tal como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C, cloro, tal como ^{36}Cl, flúor, tal como ^{18}F, yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I, nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N, oxígeno, tal como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O, fósforo tal como ^{32}P, y azufre, tal como ^{35}S.

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula I, por ejemplo,

los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono - 14, es decir ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su fácil incorporación y fácil medio de detección.

Las sustitución con isótopos más pesados tal como deuterio, es decir, ^{2}H, pueden producir ciertas ventaja terapéuticas que se producen de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación, y por lo tanto se pueden preferir en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en los estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores de sustratos.

Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula I se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes que usan un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización se pueden sustituir isotópicamente, por ejemplo D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

También dentro del ámbito de la invención están compuestos intermedios de fórmula II como se han definido en esta memoria descriptiva anteriormente, todas las sales, solvatos y complejos de los mismos y todos los solvatos y los complejos de sales de los mismos como se han definido en esta

memoria descriptiva anteriormente para los compuestos de fórmula I. La invención incluye todos los polimorfismos de las especies anteriormente mencionadas y los hábitos cristalinos de los mismos.

Cuando se preparan compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención, está abierto a una persona experta en la técnica seleccionar rutinariamente la forma de un compuesto de fórmula II que proporcione la mejor combinación de las características para este propósito. Tales características, incluyen, pero no se limitan a, el punto de fusión, solubilidad, procesabilidad y rendimiento de la forma intermedia y la facilidad resultante con la que el producto se puede purificar al aislarlo.

En un aspecto, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I en la que A está ausente o es $-Z-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-$; Z es $-CH_2$, -CH(OH) o -CH(alquilo C_1 - C_6); R^1 es alquilo C_1 - C_{10}, arilo C_6 - C_{10}, heteroarilo de (entre 6 y 10 eslabones) o benzo (cicloalquilo C_5 - C_8), en el que cuando R^1 es arilo C_6 - C_{10}, heteroarilo C_6 - C_{10} o benzo (cicloalquilo C_5 - C_8), R^1 está opcional e independientemente sustituido con entre uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1 - C_6, halo, preferiblemente flúor, y OH; R^2 es H o alquilo C_1 - C_6; R^3 es H, $-CH_2CH_2SCH_3$, -O alquilo C_1 - C_4 o alquilo C_1 - C_6; R^4 es H o alquilo C_1 - C_6; R^5 es H o alquilo C_1 - C_6; R^7 es alquilo C_1 - C_{10}, cicloalquilo C_3 - C_8 o heterocicloalquilo de (entre 4 y 10 eslabones), en el que R^7 está opcional e independientemente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1 - C_6, alcoxi C_1 - C_6, OH, $-NR^9R^{10}$, - $C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ y heterocicloalquilo de (entre 4 y 6 eslabones) opcionalmente sustituido con entre

uno a tres grupos OH o halo; y R^9, R^{10} y R^{11} están cada uno de ellos independientemente seleccionados entre H y alquilo C_1 - C_8, en el que cada átomo hidrógeno de dicho alquilo C_1 - C_8 está opcional e independientemente reemplazado con un átomo de halo, preferiblemente un átomo de flúor.

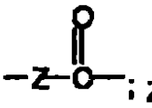
En otro aspecto, A está ausente o es  ; Z es $-CH_2$ o -CH(OH); R^1 es alquilo C_1 - C_{10}, arilo C_6 - C_{10} o benzo (cicloalquilo C_5 - C_8), en el que cuando R^1 es arilo C_6 - C_{10} o benzo (cicloalquilo C_5 - C_8), R^1 está opcional e independientemente sustituido con entre uno a tres sustituyentes halo seleccionados independientemente, preferiblemente flúor; R^2 es H o alquilo C_1 - C_8; R^3 es H, o alquilo C_1 - C_8; R^4 es H o alquilo C_1 - C_8; R^6 es H o alquilo C_1 - C_8; R^7 es alquilo C_1 - C_{10} o heterocicloalquilo de (entre 4 y 10 eslabones), en el que R^7 está opcional e independientemente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1 - C_8, alcoxi C_1 - C_8, OH, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ y heterocicloalquilo de (entre 4 y 6 eslabones) opcionalmente sustituido con entre uno a tres grupos OH; y R^9, R^{10} y R^{11} están cada uno de ellos independientemente seleccionados entre H y alquilo C_1 - C_8, en el que cada átomo hidrógeno de dicho alquilo C_1 - C_8 está opcional e independientemente reemplazado con un átomo de halo, preferiblemente un átomo de flúor.

En otro aspecto, la presencia invención se refiere a compuestos de la fórmula I en la que A está ausente; R^1 es benzo (alquilo C_5 - C_8) opcionalmente sustituido con entre uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1 - C_8, halo, preferiblemente flúor y OH; R^2 es H o alquilo C_1 - C_8; R^3 es H, o alquilo C_1 - C_8; R^4 es H o alquilo C_1 - C_8; R^6 es

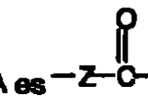
H o alquilo C_1 - C_6; R^7 es alquilo C_1 - C_{10}, en el que R^7 está opcional e independientemente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_1 - C_6, OH, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$ y $-C(=O)OR^{11}$.

En otro aspecto, A está ausente; R^1 es benzo (alquilo C_5 - C_6) opcionalmente sustituido con entre uno a tres sustituyentes halo seleccionados independientemente, preferiblemente flúor; R^2 es H o alquilo C_1 - C_6; R^3 es H, $-CH_2CH_2SCH_3$, -O alquilo C_1 - C_4 o alquilo C_1 - C_6; R^4 es H o alquilo C_1 - C_6; R^6 es H o alquilo C_1 - C_6; R^7 es alquilo C_1 - C_{10}, en el que R^7 está opcional e independientemente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_1 - C_6, OH, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$ y $-C(=O)OR^{11}$ y heterocicloalquilo de (entre 4 y 6 eslabones).

En otro aspecto, R^1 es 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftaleno o indanilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor o cloro.

En otro aspecto la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I en la que A es  ; Z es $-CH_2$, -CH(OH) o -CH(alquilo C_1 - C_6); R^1 es alquilo C_1 - C_{10}, arilo C_6 - C_{10} o heteroarilo de (entre 6 a 10 eslabones), en el que dicho alquilo, arilo y heteroarilo están opcional e independientemente sustituidos con entre uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1 - C_6, halo, preferiblemente flúor, y OH; R^2 es H o alquilo C_1 - C_6; R^3 es H, o alquilo C_1 - C_6; R^4 es H o alquilo C_1 - C_6; R^6 es H o alquilo C_1 - C_6; R^7 es alquilo C_1 - C_{10}, cicloalquilo C_3 - C_8 o heterocicloalquilo de (entre 4 y 10 eslabones), en el que R^7 está opcional e independientemente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente

entre alquilo C_1 - C_8, alcoxi C_1 - C_8, OH, $-NR^9R^{10}$, - $C(=O)NR^9R^{10}$, - $C(=O)R^{11}$ y - $C(=O)OR^{11}$ y heterocicloalquilo de (entre 4 y 6 eslabones) opcionalmente sustituido con entre uno y tres grupos OH o halo.

En otro aspecto, A es  ; Z es $-CH_2$ o -CH(OH); R^1 es alquilo C_1 - C_{10} o arilo C_6 - C_{10}, en el que dicho alquilo y arilo están opcional e independientemente sustituidos con entre uno a tres sustituyentes halo seleccionados independientemente, preferiblemente flúor; R^2 es H o alquilo C_1 - C_8; R^3 es H o alquilo C_1 - C_8; R^4 es H o alquilo C_1 - C_8; R^5 es H o alquilo C_1 - C_8; R^7 es alquilo C_1 - C_{10} o heterocicloalquilo de (entre 4 y 10 eslabones), en el que R^7 está opcional e independientemente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1 - C_8, alcoxi C_1 - C_8, OH, $-NR^9R^{10}$, - $C(=O)R^{11}$ y $-C(=O)OR^{11}$ y heterocicloalquilo de (entre 4 y 6 eslabones) opcionalmente sustituido con entre uno y tres grupos OH.

En otro aspecto, el grupo heterocicloalquilo de (entre 4 y 10 eslabones) de R^7 es azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo; y el sustituyente heterocicloalquilo de (entre 4 y 6 eslabones) de R^7 es morfolino, pirrolidinilo o piperidinilo.

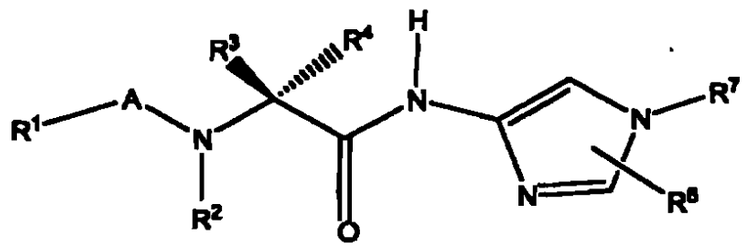
En otro aspecto, R^7 es un alquilo C_1 - C_8 opcionalmente sustituido con - NR^9R^{10}, morfolino, pirrolidinilo o piperidinilo.

En otro aspecto, de R^4 es H y R^3 es metilo, etil butilo, isobutilo, propilo, isopropilo, $-CH_2CH_2SCH_3$ o $-CH_2CH_2OCH_3$.

En otro aspecto, en el que R1 es arilo, A es ; Z es $-CH_2$ y R^7 es alquilo C_1 - C_8 opcionalmente sustituido con $-NR^9R^{10}$, morfolino, pirrolidinilo o

piperidinilo.

En otro aspecto, el compuesto de fórmula I tiene la siguiente estructura, en la que la estereoquímica de los sustituyentes R^3 y R^4 se muestra a continuación:



En otro aspecto, la estructura de estereoquímica anterior, R^4 y R^2 son hidrógeno.

Las realizaciones específicas de la presente invención incluyen los siguientes compuestos de fórmula I, todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los complejos de los mismos, y los derivados de los mismos que se convierten en un compuesto farmacéuticamente activo tras administración:

Éster metílico del ácido 3-(4-[2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino]imidazol-1-il)butírico;

Éster metílico del ácido 3-[4-[2-(2-hidroxi-3-metilbutirilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il]-3-metilbutírico;

Éster metílico del ácido 3-(4-[2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino]imidazol-1-il)-3-metilbutírico;

Éster metílico del ácido 3-(4-[2-(2-hidroxi-3,3-

dimetilbutirilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}-3-metilbutírico;

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoico;

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazolamida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]pentanoico;

Éster metílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)-2-metilpropiónico;

Éster metílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)-2-metilpropiónico;

Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}-2-metilpropiónico;

Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(2-hidroxi-3-metilbutirilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}-2-metilpropiónico;

Éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]propionilamino}imidazol-1-il)-3-metilbutírico;

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)propionilamino]imidazol-1-il}-3-metilbutírico;

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)piperidina-1-carboxílico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3-trifluorometilfenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3-trifluorometoxifenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]pentanoico;

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(4-feniltiazol-2-il)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3-trifluorometilfenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(2-hidroxi-3-metilbutirilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(2-hidroxi-3-metilbutirilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]-4-metilpentanoico;

2-[2-(3,5-Difluorofenil)acetilamino]-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-

1H-imidazol-4-il]propionamida;

Éster metílico del ácido (4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)acético;

Éster metílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}-2-metilimidazol-1-il)-2-metilpropiónico;

[1-(2-Metoxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

Éster metílico del ácido 4-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)benzoico;

{1-[1-(2,2-Dimetilpropil)pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}butírico;

Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}-2-metilpropiónico;

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}-3-metilbutírico;

[1-(2-Isopropilamino-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-metilaminoetil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(2-Bencilamino-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[2-(2,2-Dimetilpropilamino)-1,1-dimetiletil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[1,1-Dimetil-2-(1-feniletilamino)etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-3-morfolin-4-ilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-3-pirrolidin-1-ilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2- (3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(5-cloroindan-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(indan-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-

(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6-isopropil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(2-fluorofenil)-1-metiletilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[1-metil-2-(3-trifluorometilfenil)etilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)etilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilamino]pentanoico;

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-3-morfolin-4-ilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8- difluoro-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2- (6,8-difluoro-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

{1-[1,1-Dimetil-2-(1-feniletilamino)etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2- (6,8-dicloro-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8- difluoro-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-ilamino)-4-metilpentanoico;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]propionamida;

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8- difluoro-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

Éster metílico del ácido 4-[4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il]benzoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,1-dimetil-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6-isopropil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(2-Hidroxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(2-Hidroxietil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(2-Hidroxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(3-Hidroxi-1,1-dimetilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(1-(Piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1-Metilpiperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1-Acetilpiperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-

difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(1-(Piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[1-(3,3-Dimetilbutiril)piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5- difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[1-(3,3-Dimetilbutil)piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5- difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[1-(2,2-Dimetilpropil)piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5- difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[6-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[(6,8- difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metilamino]pentanoico;

[7-(2,2-Dimetilpropil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[2-(2,2-Dimetilpropilamino)-1,1-dimetiletil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-piperidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8- difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

{1-[1,1-Dimetil-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(3-Hidroxiciclobutil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

{1-[2-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)-1,1-dimetiletil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-(6,8- difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

(1-{2-[(2,2-Dimetilpropil)metilamino]-1,1-dimetiletil}-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

{1-[1,1-Dimetil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-(6,8- difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(2-Morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[2-(2,2-Dimetilpropilamino)etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[2-(4-Metilpiperazin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(2-Hidroxi-1,1,2-trimetilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(3-Hidroxi-1,1,3-trimetilbutil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(2-Etil-2-hidroxi-1,1-dimetilbutil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(3-Etil-3-hidroxi-1,1-dimetilpentil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2- (3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(1-*terc*-Butil-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(1-*terc*-Butil-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]pentanoico;

(1-*terc*-Butil-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoico;

(1-*terc*-Butil-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

2-[2-(3,5-Difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]-N-(1-isopropil-1-H-imidazol-4-il)propionamida;

(1-Isopropil-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoico;

{1-[2-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)-1,1-dimetiletil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[1-(2,2-Dimetilpropil)azetidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[1-(2,2-Dimetilpropionil)azetidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(2-Isopropoxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(5,7-difluoro-croman-3-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(4,6-

difluoro-triciclo-[6.2.2]dodeca-2(7),3,5-trien-9-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(naftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(quinolin-3-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(1-metil-1H-indol-3-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-2-trifluorometil-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-2-fluoro-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-2-fenil-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-5-fenil-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-5-trifluorometil-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

Éster metílico del ácido 5-[2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}-3-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-3-H-imidazol-4-carboxílico;

(6,6-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-1-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(6-Metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(3,4-Dihidro-2H-imidazo[5,1-b][1,3]oxazin-8-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-

difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(1H-Imidazo[1,2-a]piridin-3-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)etilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxietilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(3,5-difluorobencilamino)pentanoico;

[1-(1-Dimetilaminometilciclopentil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico; y

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico.

Los compuestos de la fórmula I de esta invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables, tienen propiedades farmacéuticas y medicinales útiles. Los compuestos de fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables inhiben la producción de Aβ-péptido (así pues, actividad gamma-secretasa) en mamíferos, incluyendo seres humanos. Los compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, son por lo tanto capaces de funcionar como agentes terapéuticos en el tratamiento de los trastornos y enfermedades neurodegenerativos y/o neurológicos enumerados representativamente más adelante, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, en un mamífero afligido, incluyendo un ser humano.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para inhibir la producción de Aβ-péptidos en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en la inhibición de la Aβ-producción, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo constituido por enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad mediada por priones, miositis por cuerpos de inclusión, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, trauma cefálico, alteración cognitiva suave y síndrome de Down en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en la inhibición de la producción de Aβ- péptidos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo constituido por enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en la inhibición de la producción de Aβ- péptidos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o afección seleccionada entre el

grupo constituido por enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad mediada por priones, miositis por cuerpos de inclusión, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, trauma cefálico, alteración cognitiva suave y síndrome de Down en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de tal enfermedad o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo constituido por enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de tal enfermedad o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de inhibición de la producción de Aβ-péptidos en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en la inhibición de la Aβ-producción.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad mediada por priones, miositis por cuerpos de inclusión, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, trauma cefálico,

alteración cognitiva suave y síndrome de Down en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en la inhibición de la Aβ-producción.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en la inhibición de la Aβ-producción.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad mediada por priones, miositis por cuerpos de inclusión, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, trauma cefálico, alteración cognitiva suave y síndrome de Down en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de tal afección.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de tal afección.

Los compuestos de fórmula I se pueden usar solos o usarse en combinación con cualquier otro fármaco, incluyendo, pero no se limitan a, cualquier agente potenciador de memoria, por ejemplo, Aricept ™ y/o Namenda ™, agente antidepresivo, por ejemplo, Zoloft ™, ansiolítico, agente antipsicótico, por ejemplo, Geodon ™, agente de trastorno del sueño, agente anti - inflamatorio, por ejemplo, Celebrex ™, Bextra ™, etc., agente antioxidante, agente modulador de colesterol (por ejemplo, un agente que reduce LDL o incrementa HDL), por ejemplo, Lipitor ™, Caduet ™, etc., antagonista de Histamina (H2), por ejemplo, Cimetadina ™, y agente anti - hipertensivo, por ejemplo, Norvasc ™, Caduet ™, etc. De acuerdo a lo anterior, la presente invención también se refiere a las siguientes composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento que comprenden un compuesto de la fórmula I en combinación con otros fármacos, tales como los del tipo descrito anteriormente.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o afección asociada a la producción de Aβ-péptidos en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende (a) un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) un agente potenciador de memoria, por ejemplo, Aricept ™ y/o Namenda ™, antidepresivo, por ejemplo, Zoloft ™, ansiolítico, agente antipsicótico, por ejemplo, Geodon ™, agente de trastorno del sueño, agente anti - inflamatorio, por ejemplo, Celebrex ™, Bextra ™, etc., agente antioxidante, agente modulador de colesterol (por ejemplo, un agente que reduce LDL o incrementa HDL), por ejemplo, Lipitor ™, Caduet ™, etc., antagonista de Histamina (H2), por ejemplo, Cimetadina ™, y agente anti - hipertensivo, por ejemplo, Norvasc

™, Caduet ™, etc; y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable; en el que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen la composición eficaz en el tratamiento de tal enfermedad o afección.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo constituido por enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad mediada por priones, miositis por cuerpos de inclusión, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, trauma cefálico, alteración cognitiva suave y síndrome de Down en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende (a) un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) un agente potenciador de memoria, por ejemplo, Aricept ™ y/o Namenda ™, antidepresivo, por ejemplo, Zoloft ™, ansiolítico, agente antipsicótico, por ejemplo, Geodon ™, agente de trastorno del sueño, agente anti - inflamatorio, por ejemplo, Celebrex ™, Bextra ™, etc., agente antioxidante, agente modulador de colesterol (por ejemplo, un agente que reduce LDL o incrementa HDL), por ejemplo, Lipitor ™, Caduet ™, etc., antagonista de Histamina (H2), por ejemplo, Cimetadina ™, y agente anti - hipertensivo, por ejemplo, Norvasc ™, Caduet ™, etc; y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable; en el que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen la composición eficaz en el tratamiento de tal enfermedad o afección.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo constituido por enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down en un

mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende (a) un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) un agente potenciador de memoria, por ejemplo, Aricept ™ y/o Namenda ™, antidepresivo, por ejemplo, Zoloft ™, ansiolítico, agente antipsicótico, por ejemplo, Geodon ™, agente de trastorno del sueño, agente anti - inflamatorio, por ejemplo, Celebrex ™, Bextra ™, etc., agente antioxidante, agente modulador de colesterol (por ejemplo, un agente que reduce LDL o incrementa HDL), por ejemplo, Lipitor ™, Caduet ™, etc., antagonista de Histamina (H2), por ejemplo, Cimetadina ™, y agente anti - hipertensivo, por ejemplo, Norvasc ™, Caduet ™, etc; y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable; en el que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen la composición eficaz en el tratamiento de tal enfermedad o afección.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección asociado con producción de Aβ-péptidos en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende la administración a dicho mamífero de (a) un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) un agente potenciador de memoria, por ejemplo, Aricept ™ y/o Namenda ™, antidepresivo, por ejemplo, Zoloft ™, ansiolítico, agente antipsicótico, por ejemplo, Geodon ™, agente de trastorno del sueño, agente anti - inflamatorio, por ejemplo, Celebrex ™, Bextra ™, etc., agente antioxidante, agente modulador de colesterol (por ejemplo, un agente que reduce LDL o incrementa HDL), por ejemplo, Lipitor ™, Caduet ™, etc., antagonista de Histamina (H2), por ejemplo, Cimetadina ™, y agente anti - hipertensivo, por ejemplo, Norvasc ™, Caduet ™, etc; en el que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen la

composición eficaz en el tratamiento de tal enfermedad o afección.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo constituido por enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad mediada por priones, miositis por cuerpos de inclusión, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, trauma cefálico, alteración cognitiva suave y síndrome de Down en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende la administración a dicho mamífero de (a) un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un agente potenciador de memoria, por ejemplo, Aricept ™ y/o Namenda ™, antidepresivo, por ejemplo, Zoloft ™, ansiolítico, agente antipsicótico, por ejemplo, Geodon ™, agente de trastorno del sueño, agente anti - inflamatorio, por ejemplo, Celebrex ™, Bextra ™, etc., agente antioxidante, agente modulador de colesterol (por ejemplo, un agente que reduce LDL o incrementa HDL), por ejemplo, Lipitor ™, Caduet ™, etc., antagonista de Histamina (H2), por ejemplo, Cimetadina ™, y agente anti - hipertensivo, por ejemplo, Norvasc ™, Caduet ™, etc; en el que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen la composición eficaz en el tratamiento de tal enfermedad o afección.

La presente invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo constituido por enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down, en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende la administración a dicho mamífero de (a) un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) un agente potenciador de memoria, por ejemplo,

Aricept ™ y/o Namenda ™, antidepresivo, por ejemplo, Zoloft ™, ansiolítico, agente antipsicótico, por ejemplo, Geodon ™, agente de trastorno del sueño, agente anti - inflamatorio, por ejemplo, Celebrex ™, Bextra ™, etc., agente antioxidante, agente modulador de colesterol (por ejemplo, un agente que reduce LDL o incrementa HDL), por ejemplo, Lipitor ™, Caduet ™, etc., antagonista de Histamina (H2), por ejemplo, Cimetadina ™, y agente anti - hipertensivo, por ejemplo, Norvasc ™, Caduet ™, etc; en el que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen la composición eficaz en el tratamiento de tal enfermedad o afección.

Los compuestos de fórmula I, o cualquiera de las combinaciones descritas en los párrafos inmediatamente precedentes, se pueden opcionalmente usar junto con un inhibidor de la P-glicoproteína conocido, tal como verapamil.

Las referencias en esta memoria descriptiva a enfermedades y afecciones "asociadas a la producción de Aβ-péptidos" se refieren a las enfermedades o afecciones que se producen, al menos en parte, por Aβ-péptidos y/o la producción de los mismos. Así pues, el Aβ-péptido es un factor contribuyente, pero no necesariamente el único factor contribuyente, a "una enfermedad o afección asociada a la producción de Aβ-péptidos".

Los compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden usar para modular o inhibir la ruta de señalización de Notch en organismos, incluyendo seres humanos.

La ruta de señalización de Notch es un mecanismo evolutivamente conservado utilizado por organismos, que varían entre gusanos y seres humanos, para regular la determinación del destino de diversas líneas

celulares. Notch pertenece a la familia de los genes homeóticos del tipo del factor de crecimiento epidérmico, que codifica las proteínas transmembrana con números variables de repeticiones del tipo de factor de crecimiento epidérmico en el dominio extracelular. Existe una creciente evidencia de un papel de la ruta de Notch en las enfermedades humanas. Todos los componentes de la ruta se tienen que identificar todavía, pero entre los identificados hasta la fecha, las mutaciones que afectan a su interacción entre sí pueden conducir a una diversidad de síndromes y afecciones patológicas.

Por ejemplo, la señalización de Notch está típicamente asociada a la decisión de predestinación de la célula. El hallazgo de que la activación de Notch estimula el crecimiento de capilaridad sugiere que los receptores de Notch se deben activar para permitir que este proceso se produzca. Por lo tanto, la modulación de Notch proporciona un procedimiento para regular la angiogénesis. Específicamente, la modulación de la señalización de Notch se puede usar para modular la angiogénesis (por ejemplo, bloqueo de la señalización de Notch para bloquear la angiogénesis). Esta inhibición de angiogénesis *in vivo* se puede usar como un medio terapéutico para tratar una diversidad de enfermedades, incluyendo pero sin limitación cáncer, retinopatía diabética, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino y arteriosclerosis.

La ruta de Notch también está implicada en el desarrollo y maduración de las células T, como se describe en Radtke, F. y col., Immunity 10: 547 - 558, 1999. Los compuestos de fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables son por lo tanto candidatos útiles para modular el sistema inmune, incluyendo el tratamiento de inflamación, asma, rechazo de injertos,

enfermedad de injerto frente a huésped, enfermedad autoinmune y rechazo de transplantes.

Además, numerosos estudios publicados entre 2002 y 2004 han proporcionado evidencia convincente de que la señalización de Notch está frecuentemente elevada en una diversidad de tumores humanos (incluyendo, pero sin limitación a mama, próstata, páncreas y leucemia linfoblástica aguda de células T). Un estudio clave proporciona una fuerte asociación genética al papel de Notch en los tipos importantes de tumores. Específicamente, Weijzen y col., demostró que la señalización de Notch mantiene el fenotipo neoplásico en las células transformadas Ras humanas. Weijzen y col., (2002) *Nature Med* 8: 979. Debido a que el 30% de las malignidades humanas pueden llevar mutaciones activadoras en al menos una de las tres isoformas de Ras, este hallazgo aumenta la posibilidad de que los inhibidores de Notch fueran una potente adición para la terapia anti - cáncer. Otros hallazgos de los estudios soportan un papel central de la señalización de Notch aberrante en la patogénesis de la leucemia/linfoma linfoblástica aguda de células T humanas. Pear y col., *Current Opinión in Hematology* (2004), 11 (6), 426 - 433.

De acuerdo a lo anterior, los compuestos de fórmula I, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden usar para tratar una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo constituido por cáncer, arteriosclerosis, retinopatía diabética, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación, asma, rechazo de injertos, enfermedad de injerto frente a huésped, enfermedad autoinmune y rechazo de transplantes.

Como se usa en esta memoria descriptiva, el término "tratando" se refiere a invertir, aliviar o inhibir el progreso de una enfermedad, trastorno o

afección, o uno o más síntomas de tal enfermedad, trastorno o afección, a la que tal término se aplica. Como se usa en esta memoria descriptiva, "tratar" también se puede referir a la disminución de la probabilidad o incidencia de la aparición de una enfermedad, trastorno o afección en un mamífero comparado a una población control no tratada, o comparado con el mismo mamífero antes de tratamiento. Por ejemplo, como se usa en esta memoria descriptiva, "tratar" se puede referir a la prevención de una enfermedad, trastorno o afección, y puede incluir retraso o prevención de la aparición de una enfermedad, trastorno o afección, o retraso o prevención de los síntomas asociados a una enfermedad, trastorno o afección. Como se usa en esta memoria descriptiva, "tratar" también se puede referir a la reducción de la gravedad de una enfermedad, trastorno o afección o los síntomas asociados a tal enfermedad, trastorno o afección antes de una aflicción del mamífero con la enfermedad, trastorno o afección. Tal prevención o reducción de la gravedad de una enfermedad, trastorno o afección antes de la aflicción se refiere a la administración de la composición de la presente invención, como se describe en esta memoria descriptiva, a un sujeto que no está en el momento de administración aquejado con la enfermedad, trastorno o afección. Como se usa en esta memoria descriptiva "tratar" también se puede referir a la prevención de la recurrencia de una enfermedad, trastorno o afección o de uno o más síntomas asociados con tal enfermedad, trastorno o afección. Los términos "tratamiento" y "terapéuticamente", como se usan en esta memoria descriptiva, se refieren al acto de tratar tal como "tratar" se ha definido anteriormente.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de fórmula I, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar como se describe en los esquemas de reacción y descripción siguientes. Salvo que se indique otra cosa, como se indica en los esquemas de reacción y descripción que siguen, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, A, Z y n son como se han definido anteriormente.

Los compuestos de fórmula I pueden tener átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden existir en forma de mezclas racémicas, diastereómeros, o isómeros ópticos individuales.

La separación de una mezcla de isómeros de compuestos de fórmula I en isómeros individuales se puede llevar a cabo según los procedimientos convencionales conocidos en la técnica.

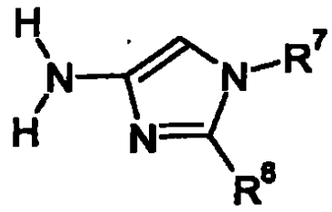
Los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante los procedimientos descritos más adelante, junto con los procedimientos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica, o las modificaciones y derivatizaciones que son familiares para los expertos en la técnica. Los procedimientos preferidos incluyen, pero no se limitan, a los descritos más adelante.

Las reacciones descritas más adelante se realizan en disolventes que son apropiados para los reactivos y materiales empleados y que son adecuados para uso en las reacciones descritas. En la descripción de los procedimientos descritos más adelante, también se entiende que todas las condiciones de reacción, tanto reales como propuestas, incluyendo la elección del disolvente, temperatura de reacción, tiempo de duración de la reacción, presión de la reacción, y otras condiciones de la reacción (tales como condiciones anhidras, en argón, en nitrógeno, etc.), y procedimientos de

tratamientos complementarios, son condiciones que son las habituales para la reacción, como reconocerían fácilmente los expertos en la técnica. También se pueden usar procedimientos alternativos.

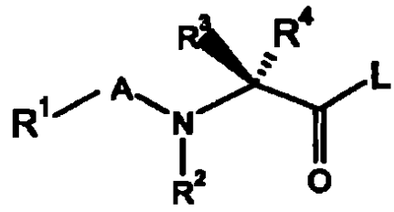
Los compuestos de la fórmula II en la que R^7 contiene un resto de alcohol se puede oxidar usando un procedimiento de oxidación convencional conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, reactivos Dess - Martin, oxidación de Swern, o uso de SO_3-piridina, CrO_3, para proporcionar compuestos de fórmula II en la que R^7 contiene una cetona o aldehído. Los compuestos de fórmula II en la que R^7 es una cetona o aldehído se pueden convertir en los compuestos correspondientes de fórmula II en la que R^7 es una imina (mediante la reacción con una amina), olefina (mediante una reacción de Wittig), alcohol (mediante una reacción de Grignard), u otro derivado (mediante reacciones habituales).

Los compuestos de fórmula I de la presente invención y sus sales se pueden preparar mediante un procedimiento de reacción que comprende un compuesto de fórmula II.



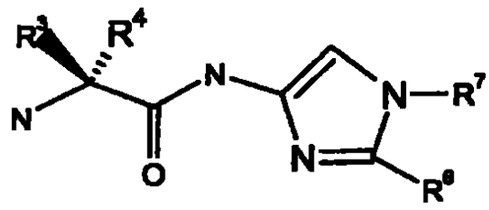
(II)

con un compuesto de fórmula III



(III)

o haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV



(IV)

con un compuesto de fórmula V



(V)

en la que R^1, R^3, R^4, R^6, R^7, y A son como se ha definido anteriormente y L es hidroxi o un grupo saliente adecuado. Si se desea, el derivado 4-amino-imidazol de fórmula I o un intermedio sintético de fórmula IV se puede convertir en una sal mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Los ejemplos de los compuestos específicos de fórmula III y V en las que L es hidroxi o un grupo saliente adecuado son aquellas en los que L representa un átomo de halógeno, tal como Cl, Br, o I, o A - L es un éster alquílico o arílico.

Los compuestos en la 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 II con un compuesto de fórmula VI.

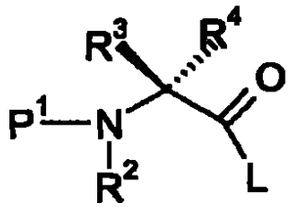
La reacción entre los compuestos de fórmula II y los compuestos de fórmula III, entre los compuestos de fórmula IV y los compuestos de fórmula V, y entre los compuestos de fórmula II y los compuestos de fórmula VI, se pueden llevar a cabo mediante procedimientos habituales. Por ejemplo, cuando L es un grupo hidroxi, estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de un agente de acplamiento o un agente de acoplamiento soportado por un polímero, tal como, por ejemplo, carbodiimida, es decir 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), N-ciclohexilcarbodiimida, o N'-metilpoliestireno en presencia o ausencia de HOBt, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un disolvente individual o una combinación de varios disolventes seleccionados entre 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 entre aproximadamente -10°C y aproximadamente reflujo, durante un tiempo adecuado controlado por cromatografía o CL - EM. Un procedimiento alternativo en el que L es OH se lleva a cabo convirtiendo OH en un grupo saliente mediante la reacción con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o un procedimiento de mezcla de anhídridos, usando un cloroformiato de alquilo, tal como cloroformiato de

alquilo C_1 - 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 entre aproximadamente -30ºC y aproximadamente temperatura ambiente.

Como alternativa, se puede lograr un acoplamiento de aminoimidazol como sigue. Un compuesto de fórmula I se puede preparar acoplando un aminoimidazol II con III en los 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 entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente temperatura de reflujo, o en un reactor sellado (tal como un tubo sellado o viales enroscados). De manera similar, el compuesto IV se puede preparar haciendo reaccionar un aminoimidazol II, trimetilaluminio y N-Boc de un éster de alfa - aminoácido, seguido de la eliminación del grupo Boc usando procedimientos habituales.

Los compuestos amino protegidos de fórmula VI, en la que P^1 es un grupo bloqueante tal como un grupo N-Boc, se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo los procedimientos descritos en el libro de Theodora W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis". Los compuestos de fórmula IV se pueden preparar en un procedimiento análogo como se ha descrito anteriormente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula VI, seguido del

desbloqueamiento del grupo P^1. La desprotección se puede lograr mediante procedimientos bien conocidos, por ejemplo cuando P^1 es N-Boc, mediante eliminación mediante cualquier procedimiento bien conocido en la bibliografía, por ejemplo HCl(g) en un disolvente apropiado tal como 1,4-dioxano, dietiléter o ácido trifluoroacético en cloruro de metileno. Se conocen muchos otros grupos aminoprotectores y también se pueden usar, tales como bencilo o *p*-metoxibencilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo, etc. Los procedimientos para desbloquear tales grupos también se conocen bien en la bibliografía y también se pueden usar.



(VI)

Los compuestos de fórmula II, III, IV, V y VI, en ciertas circunstancias, son compuestos conocidos o se pueden obtener según procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula III y V, en las que L es un grupo saliente como se ha definido anteriormente, se pueden obtener según procedimientos convencionales a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes de fórmula III en la que X es hidroxi.

Los compuestos de fórmula IV se pueden preparar haciendo reaccionar

un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula V usando procedimientos conocidos.

Un grupo éster de R^7 en los compuestos de fórmula I o II se pueden convertir en la amida correspondiente usando un procedimiento similar para la formación de enlace amida, preferiblemente empleando trimetilaluminio en un disolvente apropiado o una mezcla de disolventes, tales como THF/tolueno.

Un grupo ceto de R^7 en los compuestos de fórmula I o II se puede convertir en la correspondiente amina usando un procedimiento 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 Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro), y un agente reductor, tales como triacetoxi borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, o borohidruro de sodio, o $NaBH_4$ unido a polímero correspondiente, $NaBH_3CN$ unido a polímeros, o $NaB(OAc)_3H$ unido a polímeros, o cualquier agente reductor (por ejemplo, hidrogenación) que se conoce en la bibliografía para reducir un enlace imino a una amina, en un disolvente apropiado, tal como dicloroetano, cloroformo, THF, MeOH, etanol, isopropanol, *t*-butanol o tolueno, a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente reflujo, preferiblemente entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 65ºC.

Los compuestos en los que R^6 es un grupo halo se pueden generar haciendo reaccionar el material de partida en el que R^6 es H con NBS (N-bromosuccinamida), NCS (N-clorosuccinamida), o SO_2Cl_2, I_2, en un disolvente apropiado tal como cloruro de metileno, tetracloruro de carbono o cloroformo. El grupo halo se puede después reemplazar con otro grupo usando

procedimientos conocidos en la técnica, tal como intercambio halógeno - metal, seguido de la inactivación con un electrófilo, o usando condiciones de acoplamiento de Suzuki típicas que emplean 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 bórico.

El 4-aminoimidazol II se puede preparar mediante los siguientes procedimientos conocidos en la bibliografía química (por ejemplo, Tetrahedron, 1995, 51, 2875 - 2894; J. Chem. Soc. Perkin 1, 1987, 2819 - 2828; Bull. Chem. Soc. Fr. 1994, 131, 200 - 209; Tetrahedron Lett. 1996, 4423 - 4426; Tetrahedron 1996, 37, 4423 - 4426; Tetrahedron, 1994, 50, 5741 - 5752; Heterocycles, 1994, 37, 1511 - 1520; Tetrahedron Lett, 1999, 1623 - 1626; Organic Lett. 2002, 4, 4133 - 4134; Organic Lett. 2002, 2, 1233 - 1236; J. Med. Chem. 1990, 33, 1091 - 1097; o mediante los procedimientos descritos más adelante.

El esquema 1 ilustra los procedimientos adecuados para preparar compuestos aminoimidazol de fórmula I. Con relación al esquema 1, el tratamiento de una solución de 1,4-dinitroimidazol (*J. Phys. Chem.*. (1995) Vol. 99, pp. 5009 - 5015) en dimetilsulfóxido (DMSO), piridina - agua, agua, un alcohol, o un sistema de disolventes alcohol - agua, pero preferiblemente en un alcohol inferior tal como metanol, entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 50°C, preferiblemente entre aproximadamente -5°C y 35°C, con un alquil o aril amina primaria (NR^9R^{10}) produce 1-N-sustituido-4-nitroimidazoles de fórmula 2A. 1,4-Dinitroimidazol es una sustancia altamente energética, semiestable y se debe almacenar en un congelador siempre que no

se use. Las mediciones termodinámicas han mostrado que puede generar potencialmente suficiente energía a 35°C en condiciones adiabáticas para explotar violentamente. Se debe ejercer precaución extrema siempre que se use este material. La reducción del compuesto nitro de fórmula **2A** a la amina de fórmula **3A** se puede llevar a cabo exponiendo una mezcla de un compuesto de fórmula **2A** y un catalizador de metal noble, en un disolvente tal como acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, o una mezcla de los mismos, a una atmósfera de gas hidrógeno a una presión de aproximadamente 1 a 100 atmósferas (101,325 a 10132,5 kPa), donde una presión preferida de gas hidrógeno está entre aproximadamente una y aproximadamente diez atmósferas (101,325 a 1013,25 kPa). Paladio es el catalizador de metal noble preferido. El metal se puede suspender convenientemente en un soporte sólido inerte tal como carbón y filtrarse para proporcionar la amina de fórmula **3A**. Como alternativa, la conversión del grupo nitro de fórmula **2A** a la amina de fórmula **3A** se puede lograr exponiendo una mezcla de un compuesto de fórmula **2A** a cinc/HCl o hierro/HCl o con $NaBH_4/NiCl_2$ o con $NaBH_2S_3$.

La amina resultante de fórmula **3A** se hace reaccionar inmediatamente con un cloruro de ácido, anhídrido de ácido, o un derivado ácido carboxílico activado (definido por la fórmula **III**), en presencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, o 2,6-lutidina, entre aproximadamente 78°C y 40°C. La reacción entre compuestos de fórmula **3A** y los compuestos de fórmula **III** se puede llevar a cabo mediante procedimientos habituales. Por ejemplo, cuando L de fórmula **III** es un grupo hidroxi, estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de un agente de acoplamiento o un agente de acoplamiento soportado por polímeros, tal como por ejemplo, carbodiimida,

es decir, 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (EDC), N-ciclohexilcarbodiimida, o N'-metilpoliestireno en presencia o ausencia de HOBt, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un disolvente individual o una combinación de varios disolventes seleccionados entre 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 entre aproximadamente -10ºC y aproximadamente reflujo, durante un tiempo adecuado controlado por cromatografía o CL - EM. Un procedimiento alternativo en el que L es OH se lleva a cabo convirtiendo OH en un grupo saliente mediante la reacción con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o un procedimiento de mezcla de anhídrido, usando un cloroformiato de alquilo, tal como cloroformiato de alquilo C_1 - 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, clorformo, tetrahidrofurano (THF), tolueno, éter dietílico, acetonitrilo, 1,4-dioxano, N,N- dimetilformamida, dimetilsufóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), o xileno, a una temperatura de entre aproximadamente -30ºC y aproximadamente temperatura ambiente.

Como alternativa, se puede lograr un acoplamiento de aminoimidazol como sigue. Un compuesto de fórmula I se puede preparar acoplando un aminoimidazol 3A con un compuesto de fórmula III en los 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 entre aproximadamente temperatura

ambiente y aproximadamente temperatura de reflujo, o en un reactor sellado (tal como un tubo sellado o viales enroscados).

Como alternativa, la amina resultante de fórmula 3A se hace reaccionar inmediatamente con un cloruro de ácido, anhídrido de ácido, o un derivado ácido carboxílico activado (definido por la fórmula IV), en presencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, o 2,6-lutidina, entre aproximadamente -78ºC y 40ºC para formar un compuesto de fórmula 4A. La reacción entre los compuestos de fórmula 3A y los compuestos de fórmula IV se puede llevar a cabo mediante procedimientos habituales. Por ejemplo, cuando L de fórmula IV es un grupo hidroxi, estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de un agente de acoplamiento o un agente de acoplamiento soportado por polímeros, tal como por ejemplo, carbodiimida, es decir, 1,3- diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (EDC), N-ciclohexilcarbodiimida, o N'-metilpoliestireno en presencia o ausencia de HOBt, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un disolvente individual o una combinación de varios disolventes seleccionados entre 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 entre aproximadamente -10ºC y aproximadamente reflujo, durante un tiempo adecuado controlado por cromatografía o CL - EM. Un procedimiento alternativo en el que L es OH se lleva a cabo convirtiendo OH en un grupo saliente mediante la reacción con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o un procedimiento de mezcla de anhídrido, usando un cloroformiato de alquilo, tal como cloroformiato de alquilo C_1 - 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, dimetilsufóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), o xileno, a una temperatura de entre aproximadamente -30°C y aproximadamente temperatura ambiente.

Como alternativa, se puede lograr un acoplamiento de aminoimidazol como sigue. Un compuesto de fórmula 4A se puede preparar acoplando un aminoimidazol 3A con un compuesto de fórmula IV en los 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 entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente temperatura de reflujo, o en un reactor sellado (tal como un tubo sellado o viales enroscados). Los compuestos amino protegidos definidos como PG, tal como un compuesto con un grupo Boc, de fórmula IV se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo los procedimientos descritos en el libro de Theodora W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis".

Los compuestos definidos por la fórmula 5A se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula 4A desbloqueando el grupo PG. La desprotección se puede realizar mediante procedimientos bien conocidos, por ejemplo, cuando PG es N-Boc, por eliminación mediante cualquier procedimiento bien conocido en la bibliografía, por ejemplo HCl(g) en un disolvente apropiado tal como 1,4-dioxano, dietiléter o ácido trifluoroacético en cloruro de metileno. Se conocen muchos otros grupos amino protectores y

también se pueden usar, tales como bencilo o *p*-metoxibencilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo, etc. Los procedimientos para desbloquear tales grupos se conocen bien en la bibliografía y también se pueden usar.

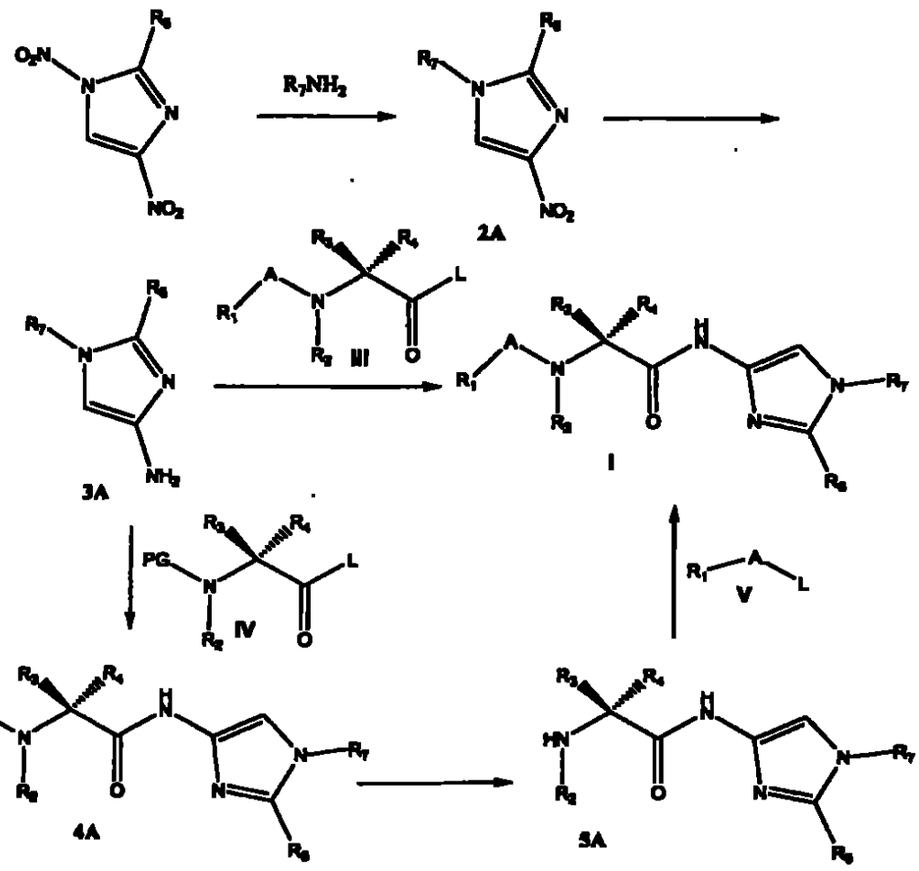
Los compuestos de la fórmula I se pueden formar mediante reacción entre compuestos de fórmula 5A y los compuestos de fórmula V y se pueden llevar a cabo mediante procedimientos habituales. Por ejemplo, cuando L es un grupo hidroxi, estas reacciones se pueden llevar a cabo en presencia de un agente de acoplamiento o un agente de acoplamiento soportado por polímeros, tal como por ejemplo, carbodiimida, es decir, 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodimida (EDC), N-ciclohexilcarbodiimida, o N'-metilpoliestireno en presencia o ausencia de HOBt, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, un disolvente individual o una combinación de varios disolventes seleccionados entre 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 entre aproximadamente -10ºC y aproximadamente reflujo, durante un tiempo adecuado controlado por cromatografía o CL - EM. Un procedimiento alternativo en el que L es OH se lleva a cabo convirtiendo OH en un grupo saliente mediante la reacción con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo o un procedimiento de mezcla de anhídridos, usando un cloroformiato de alquilo, tal como cloroformiato de alquilo C_1 - 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, dimetilsufóxido (DMSO), N-metilpirrolidinona (NMP), o xileno, a una temperatura de entre aproximadamente -30°C y aproximadamente temperatura ambiente.

Como alternativa, se puede lograr un acoplamiento de aminoimidazol como sigue. Un compuesto de fórmula I se puede preparar acoplando un aminoimidazol 5A con V donde 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 entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente temperatura de reflujo, o en un reactor sellado (tal como tubo sellado o viales enroscados).

Como alternativa los compuestos de fórmula I se pueden formar mediante reacción entre los compuestos de fórmula 5A y los compuestos de fórmula V cuando L es un aldehído o cetona usando un procedimiento de aminación reductora bien establecido haciendo reaccionar tal cetona o aldehído con una amina apropiada 5A, con o sin catalizador ácido/acetato de amonio/agentes de secado (tales como Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro), y un agente reductor, tales como triacetoxi borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, o borohidruro de sodio, o $NaBH_4$ unido a polímero correspondiente, $NaBH_3CN$ unido a polímero, o $NaB(OAc)_3H$ unido a polímero, o cualquier agente reductor (por ejemplo, hidrogenación) que se conoce en la bibliografía para reducir un enlace imino a una amina, en un disolvente apropiado, tal como dicloroetano, cloroformo, THF, MeOH, etanol, isopropanol, *t*-butanol o tolueno, a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente reflujo, preferiblemente entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 65°C.

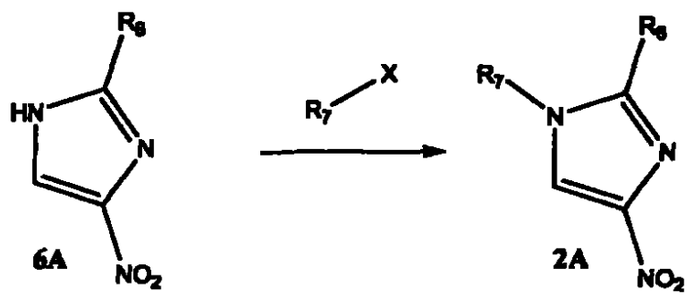
Esquema 1



El esquema 2 ilustra procedimientos adicionales para la síntesis de compuestos imidazol definidos por la fórmula 2A. El tratamiento del nitroimidazol 6A con una base tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, alquil litio, alcóxidos, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, cloruro de metileno, éter, preferiblemente dimetilformamida, entre aproximadamente -60°C y 40°C, donde se prefiere entre -10°C y 20°C, seguido de la adición de R7-X en el que X se define como Cl, Br, I, F, alquilsulfonato, o arilsulfonato seguido de calentamiento de la reacción entre

23°C y 150°C donde se prefiere 30 - 80°C, produce imidazoles de fórmula 2A. La reducción del compuesto nitro y reacción de acoplamiento se lleva a cabo de una manera similar a la descrita anteriormente y es útil para preparar los compuestos de fórmula I.

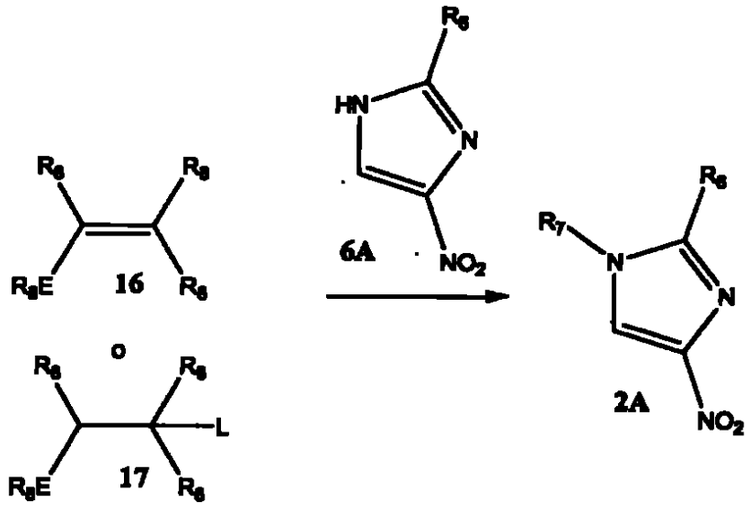
Esquema 2



El esquema 3 ilustra procedimientos adicionales para la síntesis de compuestos de nitroimidazol definidos por la fórmula 2A. Un material de partida clave para la síntesis es el compuesto de doble enlace (un compuesto de fórmula 16 ó 17) sustituido con el grupo ER8 y uno a tres grupos seleccionados entre R^8, donde ER8 se define como un grupo de retirada de electrones elegido entre $C(=O)R^9$, $C(=O)OR^9$, $C(=O)NR^9R^{10}$, $S(=O)_2R^9$, $S(=O)_2NR^9R^{10}$, $S(=O)_2OR^9$, ciano, y heteroarilo. Adicionalmente, los compuestos de fórmula 16 ó 17 se pueden definir en los que ER8 se conecta a uno de los grupos R^8 o directamente al doble enlace carbono - carbono para formar un anillo y así incluye compuestos tales como 2-ciclopenteno-1-ona y 2-ciclohexeno-1-ona. Como alternativa, los compuestos de fórmula 17 donde L se define como Cl, Br, I, $OC(=O)R^9$, o $OS(=O)_2R^9$ se pueden usar como materiales de partida; los

ejemplos de tales compuestos son 3-cloro-1-ciclopentanona, 3-acetoxi-1-ciclobutanona. Así pues, con relación al esquema 3, el tratamiento de 4-nitroimidazol **6A**, con una base tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de cesio, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o cloruro de tetralquilamonio, donde DBU es la base preferida, con los intermedios 16 ó 17 en un disolvente tal como acetonitrilo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, o cloroformo, donde acetonitrilo es el disolvente preferido, a una temperatura entre aproximadamente -60°C y aproximadamente 50°C, donde -20°C a 23°C es el intervalo preferido, produce los productos de adición de fórmula **2A**. La reducción del compuesto nitro y el acoplamiento para dar los compuestos de fórmula I se lleva a cabo de una manera similar a la descrita anteriormente.

Esquema 3

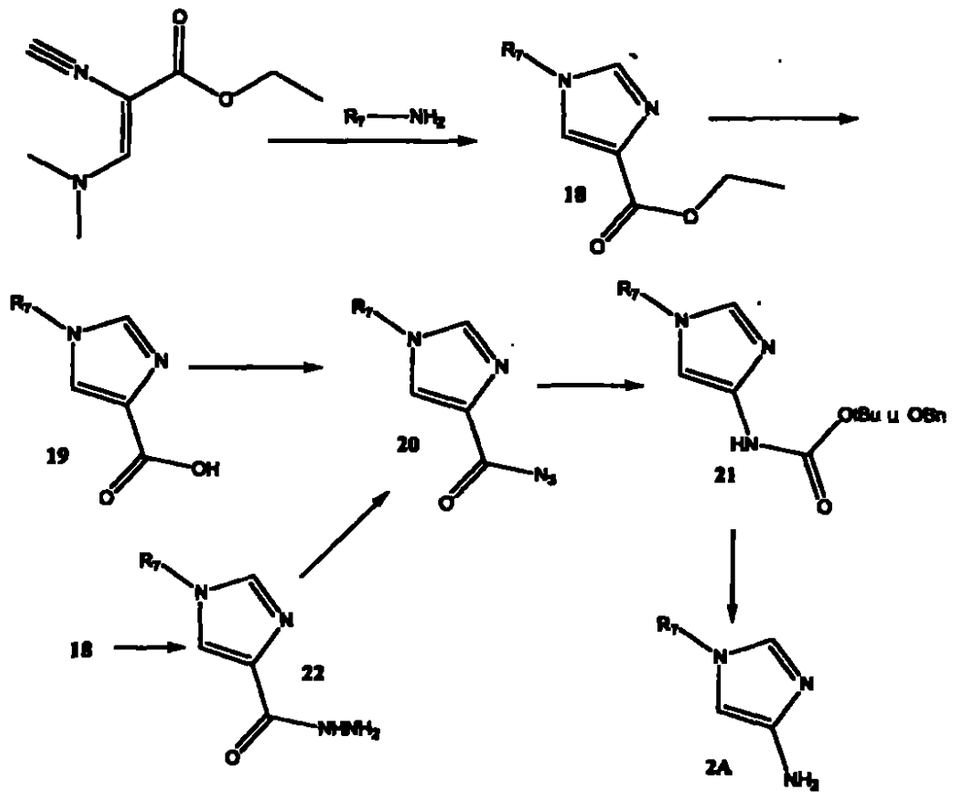


El esquema 4 más adelante ilustra procedimientos adicionales para la síntesis de compuestos amino - imidazol definidos por la fórmula **2A**. El tratamiento de etil-2-isociano-3-*N,N*-dimetilamino acrilato o bencil-2-isociano-3-

N-N-dimetilaminoacrilato con una amina primaria, R7-NH2, en un disolvente tal como *n*-butanol, *n*-propanol, *i*-propanol, o etanol, o en ausencia de disolvente, donde se prefiere *n*-propanol o ningún disolvente, entre aproximadamente 23°C y aproximadamente 200°C, donde se prefiere entre aproximadamente 60°C y 150°C, produce imidazoles de fórmula **18**. El tratamiento del éster **18** con una base tal como hidróxido de potasio, hidróxido de litio, o hidróxido de sodio en un disolvente tal como tetrahidrofurano, agua, metanol, etanol, propanol, en el que se prefiere metanol proporciona el ácido **19**. El ácido se convierte en la acilazida **20** usando los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica tal como el tratamiento del ácido **19** con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo entre -20°C y 50°C seguido de la eliminación del disolvente residual e inactivando con azida de sodio o azida de potasio en un disolvente tal como tolueno, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, dioxano. La azida **20** se somete a transposición de Curtis para obtener el Boc **21** mediante calentamiento entre 5°C y 200°C en un disolvente tal como *t*-butanol, alcohol bencílico, y etanol. Si se usa *t*-butanol, la desprotección del grupo protector N-Boc se puede llevar a cabo con HCl o ácido trifluoroacético en un disolvente tal como éter, tetrahidrofurano, donde se prefiere HCl en metanol produce los compuestos aminoimidazol preferidos de fórmula **2A**. Si se usa alcohol bencílico, la desprotección se puede llevar a cabo mediante el uso de un catalizador de metal noble, en un disolvente tal como acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, o una mezcla de los mismos, en una atmósfera de gas hidrógeno a una presión de aproximadamente 1 a 100 atmósferas (101,325 - 10132,5 kPa), donde una presión preferida de gas hidrógeno está entre aproximadamente una (101,325 kPa) y aproximadamente 10 atmósferas (1013,25 kPa) El

catalizador de metal noble preferido es el paladio que produce los compuestos de aminoimidazol deseados de fórmula 2A. Como alternativa, el éster 18 se puede tratar con hidracina en un disolvente tal como agua entre una temperatura de 50°C y 200°C donde se prefiere entre 80°C y 120°C y proporciona la hidracida 22. La hidracida 22 se puede convertir en la azilazida 20 usando nitrito de *t*-butilo en un disolvente o combinación de disolvente tal como éter, cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, donde se prefiere en éter/cloruro de metileno a una temperatura entre -50°C y 23°C donde se prefiere entre -30°C y 10°C. Después la acilazida se convierte en los compuestos de aminoimidazol de fórmula 2A como se ha descrito anteriormente. Hecho un cambio al esquema 4

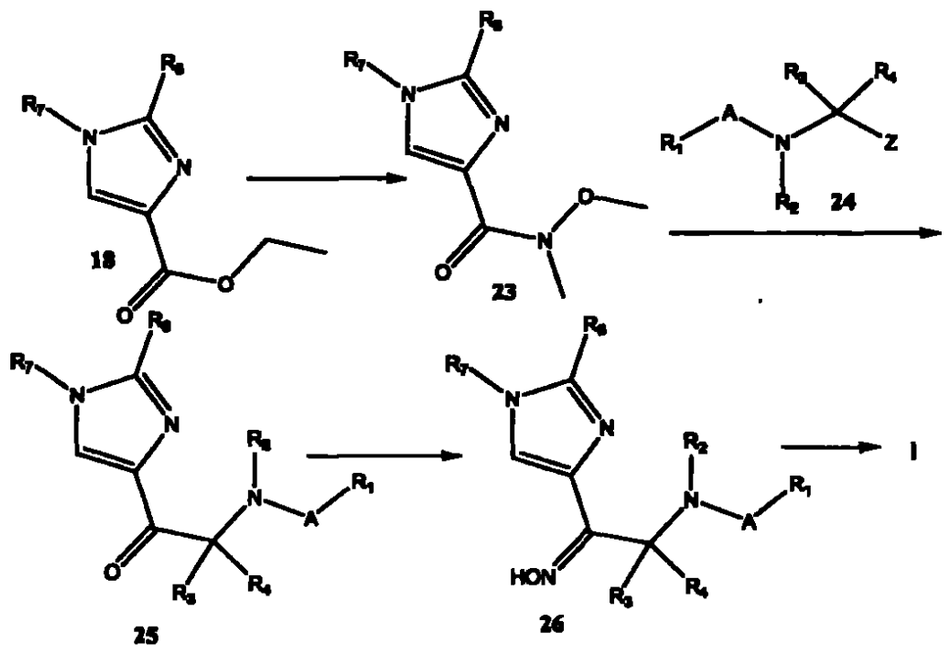
Esquema 4



El esquema 5 más adelante ilustra los procedimientos adicionales para la síntesis de compuestos de aminoimidazol definidos por la fórmula I. El tratamiento de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina con trimetilaluminio en 1,2- dicloroetano seguido de la adición del éster 18, preparado como se ha descrito anteriormente y calentando a entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 80°C, donde se prefiere una temperatura de aproximadamente 50°C, produce el imidazol 23. La adición de un reactivo organometálico 24 en el que Z se define como haluro de litio, haluro de magnesio, haluro de potasio, donde se prefiere haluro de litio, a una solución

de la amida **23** en un disolvente tal como tetrahidrofurano, cloruro de metileno, o éter dietílico, entre una temperatura de aproximadamente -78°C y aproximadamente 30°C, donde se prefiera un intervalo de entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 0°C produce **25**. La adición de **25** a una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina y acetato de potasio en un disolvente de alcohol inferior donde se prefiere etanol, a aproximadamente 23°C, produce la oxima **26** en forma de una mezcla de isómeros. El tratamiento de una solución en acetona de la oxima **26** a aproximadamente 0°C con hidróxido acuoso seguido de cloruro de paratoluenosulfonilo produce una mezcla del compuesto de O-sulfonilo siguiendo un tratamiento complementario de extracción. La disolución del material bruto en un disolvente no polar tal como benceno, hexanos, o tolueno, en el que se prefiere benceno, y la aplicación a una columna de alúmina seguido de elución con cloroformo - metanol (aproximadamente 10:1) después de aproximadamente cinco minutos proporciona un compuesto de fórmula I.

Esquema 5

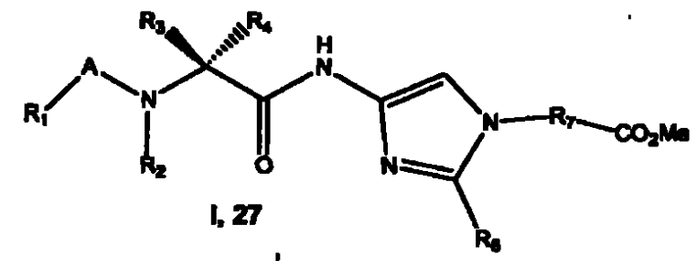


El esquema 6 ilustra los procedimientos adecuados para preparar compuestos de aminoimidazol de la fórmula I. El compuesto de fórmula I, 27 se puede preparar usando los procedimientos descritos anteriormente. La conversión de éster I, 27 a alcohol de los compuestos I, 28 se puede lograr mediante el tratamiento del éster I, 27. Los compuestos de fórmula I, 28, se pueden oxidar usando un procedimiento de oxidación habitual conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, reactivos de Dess - Martin, oxidación de Swern, o el uso de SO_3 - piridina, CrO_3, donde la oxidación de Swern se prefiere para proporcionar compuestos que contienen un aldehído. El aldehído se puede convertir en los compuestos de fórmula I, 29 usando un procedimiento de aminación reductora bien establecido haciendo reaccionar el aldehído con una

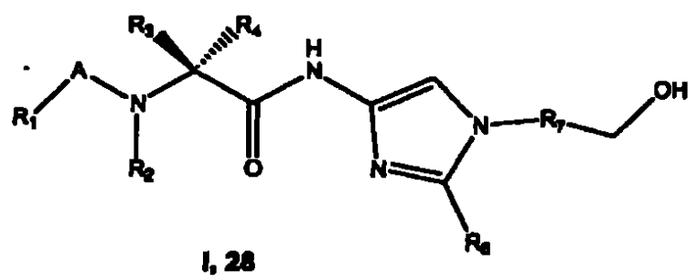
amina 5A apropiada, con o sin catalizador ácido/acetato de amonio/agentes de secado (tales como Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhidro), y un agente reductor, tal como triacetoxi borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, o borohidruro de sodio, o $NaBH_4$ unido a polímero correspondiente, $NaBH_3CN$ unido a polímero, o $NaB(OAc)_3H$ unido a polímero, o cualquier agente reductor (por ejemplo, hidrogenación) que se conoce en la bibliografía para reducir un enlace imino a una amina, en un disolvente apropiado, tal como dicloroetano, cloroformo, THF, MeOH, etanol, isopropanol, *t*-butanol o tolueno, a una temperatura entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente reflujo, preferiblemente entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 65°C. Como alternativa, el alcohol I, 28 se puede convertir en el correspondiente sulfonato de alquilo o arilo mediante tratamiento del alcohol con cloruro de alquilsulfonilo o arilsulfonilo (donde se prefiere en cloruro de mesilo) en un disolvente tal como cloruro de metileno, tetrahidrofurano, tolueno donde cloruro de metileno en presencia de una amida tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina, 2,6-lutidina, donde se prefiere trietilamina a una temperatura entre -50°C y 23°C en la que se prefiere -0°C a 30°C. Después el sulfonato de arilo o alquilo se hace reaccionar con una azida de metal alcalino (en el que se prefiere azida de sodio), en un disolvente polar tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, alcohol, en el que se prefiere etanol produce un compuesto que contiene una azida. Esta azida intermedia se puede reducir mediante la exposición de la azida a un catalizador de metal noble, en un disolvente tal como acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, o una mezcla de los mismos, en una atmósfera de gas hidrógeno a una pensión de aproximadamente 1 (101,325 kPa) a 100 atmósferas (10132,5 kPa), donde una

presión preferida de gas hidrógeno es de aproximadamente 1 (101,325 kPa) a aproximadamente 10 atmósferas (1013,25 kPa). Paladio es el catalizador de metal noble preferido y la reacción produce el grupo amina. El grupo amina se puede después convertir en los compuestos de fórmula 1, 29 usando las condiciones de aminación reductora descritas anteriormente.

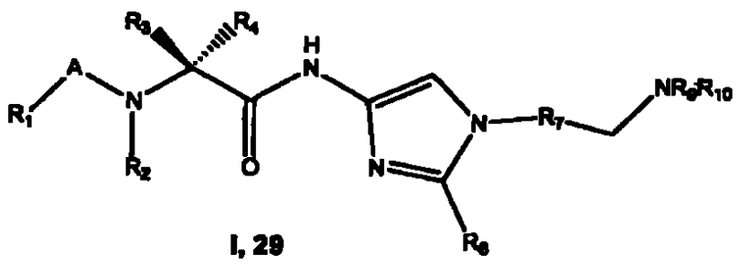
Esquema 6



I, 27



I, 28



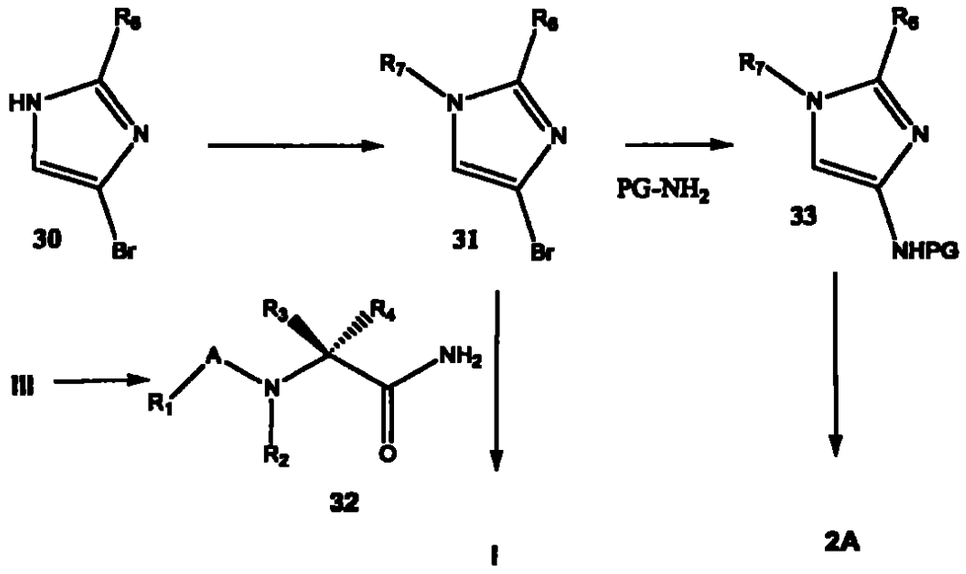
I, 29

Con relación al esquema 7, el tratamiento de una solución de bromoimidazol **30** con una base, tal como hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de litio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, diisopropilamiduro de litio, amiduro de sodio, hexametildisilazida de potasio, hexametildisilazida de sodio, *terc*-butóxido de sodio, o *terc*-butóxido de potasio, en un disolvente inerte de reacción tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *N,N*- dimetilformamida, dimetilsulfóxido, o tolueno, entre aproximadamente -20°C y 150°C, donde se prefiere entre 20°C y 100°C, en la ausencia o presencia de un catalizador de transferencia de fase, tal como cloruro de *tetra-n*-butilamonio, bromuro de *tetra-n*-butilamonio, yoduro de *tetra-n*-butilamonio, cloruro de benciltrimetilamonio, bromuro de benciltrimetilamonio, o fluoruro de benciltrimetilamonio, seguido de la adición de un cloruro, bromuro, yoduro de alquilo, alilo, o bencilo, sulfonato de alquilo, sulfonato o triflato de arilo, produce los imidazoles **31**.

El tratamiento de 1-sustituido-4-bromoimidazol (**31**) con un intermedio de fórmula **32** o PG-NH2 (donde PG se define como (C=O)alquilo o benzoílo) y un catalizador de paladio tal como acetato de paladio (II), dímero de cloruro de alilpaladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), aducto de cloroformo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), o cloruro de paladio (II), donde acetato de paladio (II), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), aducto de cloroformo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), son los preferidos, y un ligando fosfina, preferiblemente 9,9-dimetil-4,5- bis(difenilfosfino)xanteno (XANTPHOS) se prefiere, y una base, tal como carbonato de cesio, o fosfato de potasio (K_3PO_4), donde se prefiere fosfato de potasio, en un disolvente de reacción tal como tolueno, 1,4-dioxano, o tetrahidrofurano, entre aproximadamente 0°C y 150°C,

donde se prefiere de 20°C a 110°C, produce el producto acoplado 1. Como alternativa, el tratamiento de 1-sustituido-4-bromoimidazol (31) con un intermedio de la fórmula 32 o PG- NH2 (donde PG se define como (C=O)alquilo o benzoílo) y una diamina, tal como 1,2-etilendiamina, *N,N'*-dimetiletilendiamia, o cis-1,2-diaminociclohexano, preferiblemente *N,N'*-dimetiletilendiamia, y cloruro, bromuro o yoduro cuproso, preferiblemente yoduro cuproso, en presencia de una pequeña cantidad de agua, preferiblemente aproximadamente 1% a aproximadamente 4% de agua, en un disolvente inerte de reacción tal como 1,2-dimetoxietano, diglime, *t*-butilmetiléter, tetrahidrofurano, benceno o tolueno, preferiblemente tolueno, a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 150°C, preferiblemente aproximadamente 80°C a aproximadamente 120°C para producir el compuesto de fórmula I o los compuestos de fórmula 33. En el caso del compuesto 33, éste se puede convertir en los compuestos de fórmula 2A usando los procedimientos convencionales descritos anteriormente.

Esquema 7



Los materiales de partida usados en los procedimientos de los esquemas anteriores, la síntesis de los cuales no se describe anteriormente, están bien comercialmente disponibles, se conocen en la técnica o se obtienen fácilmente a partir de compuestos conocidos usando procedimientos que serán evidentes para los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula I, y los intermedios mostrados en los esquemas de reacción anteriores, se pueden aislar y purificar mediante procedimientos convencionales, tales como separación por recristalización o cromatográfica, tal como sobre gel de sílice, bien con un gradiente de elución de acetato de etilo/hexano, un gradiente de elución de cloruro de metileno/metanol, o un gradiente de elución de cloroformo/metanol. Como alternativa, se puede usar una técnica de separación de HPLC preparativa de fase inversa o de HPLC quiral.

En cada una de las reacciones descrita o ilustrada anteriormente, la

presión no es crítica salvo que se indique otra cosa. Las presiones entre aproximadamente 0,5 atmósferas y aproximadamente 5 atmóferas (50,663 kPa a 506,63 kPa) son generalmente aceptables, y presión ambiente, es decir, aproximadamente 1 atmósfera (101,325 kPa, se prefiere como una cuestión de conveniencia.

Un compuesto de fórmula I de la presente invención, la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar a mamíferos mediante cualquiera de las vías oral, parenteral (tal como técnicas subcutánea, intravenosa, intramuscular, intrasternal e infusión), rectal, intranasal, tópica o transdérmica (por ejemplo, mediante el uso de un parche). En general, estos compuestos se administran más deseablemente en dosis que varían entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 1000 mg al día, en dosis individuales o divididas (es decir, entre 1 a 4 dosis al día), aunque necesariamente se producirán variaciones dependiendo de la especie, peso, edad, y condición del sujeto que se está tratando, así como la vía particular de administración elegida. Sin embargo, un nivel de dosificación que está en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal al día, preferiblemente lo más deseablemente empleado está entre aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. No obstante, se pueden producir variaciones dependiendo de la especie de animal que se está tratando y su respuesta individual a dicho medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica elegida y el período de tiempo e intervalo al que tal administración se lleva a cabo. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo anteriormente mencionado pueden ser más que adecuados, mientras en otros casos todavía

dosis mayores se pueden emplear sin producir ningún efecto secundario perjudicial, con tal que tales niveles de dosificación más altos se dividan primero en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo del día. Se pueden hacer variaciones basándose en el intervalo de dosificación anteriormente mencionado por un médico de práctica ordinaria.

Un compuesto de fórmula I de la presente invención se puede administrar solo o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables mediante cualquiera de las vías indicadas anteriormente, y tal administración se puede llevar a cabo en dosis individuales o múltiples. Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o gargas sólidos, medio acuoso estéril y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, se pueden administrar después fácilmente en una diversidad de formas de dosificación tales como comprimidos, cápsulas, grageas, trociscos, caramelos duros, polvos, pulverizaciones, cremas, ungüentos, supositorios, gelatinas, geles, pastas, lociones, pomadas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes, y similares. Además, las composiciones farmacéuticas orales se pueden ser edulcorar y/o aromatizar adecuadamente.

Para la administración oral, los comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato de sodio, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicina se pueden emplear junto con diversos disgregantes tales como almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), metilcelulosa, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con

aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, a menudo son útiles agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco para propósitos de formación de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar se pueden emplear también como cargas en las cápsulas de gelatina. Los materiales preferidos a este respecto incluyen lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para la administración oral, el ingrediente activo se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materia colorante o tintes, y si se desea, agentes emulsionantes y/o de suspensión así como, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos.

Para la administración parenteral, se pueden emplear soluciones que contienen un compuesto de fórmula I de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en bien aceite de sésamo o de cacahuete, en soluciones acuosas de propilenglicol o en soluciones acuosas estériles. Las soluciones acuosas se deben tamponar adecuadamente (preferiblemente pH mayor que 8) si es necesario y el diluyente líquido primero se hace isotónico con solución salina suficiente o glucosa. Estas soluciones acuosas son adecuadas para propósitos de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas para propósitos de inyección intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente mediante técnicas farmacéuticas habituales bien conocidas por los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula I de la presente invención son útiles en la

inhibición de la producción de Aβ-péptidos (por lo tanto, actividad gamma - secretasa) en mamíferos, y por lo tanto son capaces de funcionar como agentes terapéuticos en el tratamiento de los trastornos y enfermedades anteriormente mencionados en un mamífero aquejado.

Un compuesto específico de la fórmula I se puede determinar para inhibir la producción de Aβ-péptidos usando ensayos biológicos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo los ensayos descritos más adelante.

La actividad de los compuestos de fórmula I de la presente invención en la inhibición de la actividad gamma - secretasa se determinó en una preparación de membranas solubilizadas generalmente según la descripción proporcionada en McLendon y col., *Cell-free assays for □-secretase activity,* The FASEB Journal (vol. 14, diciembre 2000, pp. 2383 - 2386). Usando tal ensayo, los compuestos de la presente invención se determinó que tenían una actividad de CI_{50} para inhibir la actividad gamma - secretasa de menos de aproximadamente 100 micromolar. Los compuestos preferidos de la invención son compuestos que se determinaron que tenían una actividad de CI_{50} para inhibir la actividad gamma - secretasa de menos de aproximadamente 1 micromolar.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. Sin embargo se entiende que la invención, como se describe completamente en esta memoria descriptiva y como se indica en las reivindicaciones, no pretende estar limitada por los detalles de los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Procedimiento general A:

Procedimiento de acoplamiento para formación de amidas

a) Procedimiento de acoplamiento con EDC/HOBt/trialquilamina

Una mezcla de un ácido carboxílico (1,0 eq.), amina (1,0 eq.), HOBt (1,1 - 1,5 eq.) EDC (1,2 - 1,8 eq.) y una trialquilamina (trietilamina o diisopropiletilamina) (3 - 6 eq.) en un disolvente apropiado o una mezcla de disolventes, por ejemplo cloruro de metileno, dicloroetano, THF, o DMF, se agitó a temperatura ambiente hasta la formación de producto o desaparición del material de partida. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se recogió en acetato de etilo (o disolvente seleccionado similar tal como cloruro de metileno o cloroformo) y agua. Se separó la fase orgánica, 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 sódico. Después el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto.

b) Procedimiento de acoplamiento con HATU/trialquilamina

Una mezcla de un ácido carboxílico (1,0 eq.), amina (1,0 eq.), HATU (1,1 - 1,5 eq.) y una trialquilamina (trietilamina o diisopropiletilamina) (3 - 6 eq.) en un disolvente apropiado o una mezcla de disolventes, por ejemplo cloruro de metileno, dicloroetano, THF, o DMF, se agitó a temperatura ambiente hasta la formación de producto o desaparición del material de partida. El disolvente se puede retirar a presión reducida, el residuo se recoge en acetato de etilo (o disolvente seleccionado similar tal como cloruro de metileno o cloroformo) y agua. Se separó la fase orgánica, 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 seca sobre sulfato sódico. Después el disolvente

se retiró a presión reducida para proporcionar el producto.

c) Procedimiento de acoplamiento con PyBOP/trialquilamina

Una mezcla de un ácido carboxílico (1,0 eq.), amina (1,0 eq.), PyBOP (1,1 - 1,5 eq.) y una trialquilamina (trietilamina o diisopropiletilamina) (3 - 6 eq.) en un disolvente apropiado o una mezcla de disolventes, por ejemplo cloruro de metileno, dicloroetano, THF, o DMF, se agitó a temperatura ambiente hasta la formación de producto o desaparición del material de partida. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se recogió en acetato de etilo (o disolvente seleccionado similar tal como cloruro de metileno o cloroformo) y agua. Se separó la fase orgánica, 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 sódico. Después el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto.

d) Procedimiento de acoplamiento con HBTU/trialquilamina

Una mezcla de un ácido carboxílico (1,0 eq.), amina (1,0 eq.), HBTU (1,1 - 1,5 eq.) y una trialquilamina (trietilamina o diisopropiletilamina) (3 - 6 eq.) en un disolvente apropiado o una mezcla de disolventes, por ejemplo cloruro de metileno, dicloroetano, THF, o DMF, se agitó a temperatura ambiente hasta la formación de producto o desaparición del material de partida. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se recogió en acetato de etilo (o disolvente seleccionado similar tal como cloruro de metileno o cloroformo) y agua. Se separó la fase orgánica, 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 sódico. Después el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto.

e) Procedimiento de acoplamiento con cloro - alquilformiato

Una mezcla de un ácido carboxílico (1,0 eq.) y trietilamina (eq.) se disolvió en un disolvente apropiado tal como DMF y se enfrió hasta -23ºC. Se añadió gota a gota formiato de *iso*-butilo (1 eq.) con agitación. Después de agitar durante un período de tiempo (entre 15 minutos y 2 horas), se añadió un 2-aminotiazol o una amina (1 eq.) y se continuó la agitación durante 30 minutos adicionales a -23ºC. Después la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente hasta la formación de amida (típicamente toda una noche). La mezcla se inactivó con agua y salmuera y se extrajo con un disolvente apropiado tal como adetato de etilo, cloruro de metileno o cloroformo. La fase orgánica se lavó con $NaHSO_4$ diluido, $NaHCO_3$ y salmuera y se retiró el disolvente a presión reducida para proporcionar el producto. Puede ser necesaria purificación.

f) Procedimiento de acoplamiento con trimetilaluminio

Una mezcla de una amina o un aminotiazol (1 - 2 eq.), trimetilaluminio 2 M se preparó en un disolvente adecuado, tal como THF, tolueno, xileno, cloruro de metileno, o dicloroetano, o una mezcla de disolventes tales como THF tolueno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos a 2 horas, después se añadió un éster (1 eq.). La mezcla resultante se agitó a temperatura entre temperatura ambiente y reflujo hasta la formación de producto. Se inactivó cuidadosamente la mezcla con sal de Rochelle y se extrajo con un disolvente apropiado tal como acetato de etilo o cloruro de metileno, se filtra a través de celita. La fase orgánica se lavó con HCl diluido, se neutralizó con bicarbonato sódico saturado, y se lavó con salmuera. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para proporcionar la amida deseada. Puede ser necesaria purificación.

Procedimiento general B:

Procedimiento de aminación reductora

a) Triacetoxiborohidruro de sodio

Una amina (1 - 4 eq.) en dicloroetano o THF se añadió a una solución de una cetona (1 eq.), $NaBH(OAc)_3$ (1 - 3 eq.) y ácido acético (1 - 3 eq.) en diclorometano o THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la formación de producto o desaparición del material de partida. La mezcla se inactivó con base diluida, se extrajo con cloruro de metileno u otro disolvente apropiado tal como cloroformo o acetato de etilo. Se separó la fase orgánica, se secó y se concentró para proporcionar la amida deseada. Puede ser necesaria purificación.

b) Cianoborohidruro de sodio

Una mezcla de cetona o aldehído (1 eq.), una amina (1 - 20 eq.), cianoborohidruro de sodio (1 - 5 eq.), ácido acético (1 - 3 eq.), acetato de sodio (1 - 3 eq.), sulfato sódico anhidro en dicloroetano o THF se agitó a temperatura ambiente hasta 60ºC, preferiblemente se calentó a 35 - 50ºC hasta la formación de producto. La mezcla se inactivó con base diluida, se extrajo con cloruro de metileno u otro disolvente apropiado tal como cloroformo o acetato de etilo. Se separó la fase orgánica, se secó y se concentró para proporcionar la amida deseada. Puede ser necesaria purificación.

c) Formiato de potasio y acetato de paladio

Una solución de un aldehído o una cetona (1 eq.) y una amina (1 eq.) en DMF seca se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, en presencia de tamices moleculares. A 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°C hasta que se completó la reacción (TLC) y después de enfriar se diluyó con agua de hielo. La mezcla se extrajo con disolvente apropiado (tal como cloruro de metileno, acetato de etilo, o cloroformo). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para proporcionar la amida deseada. Puede ser necesaria purificación.

Procedimiento general C:

Reducción de cetona o aldehído con borohidruro de sodio

Una mezcla deun aldehído o cetona (1 eq.) y borohidruro de sodio (1 - 10 eq.) en un disolvente apropiado (metanol o etanol) se agitó a 0°C hasta temperatura ambiente durante 10 minutos hasta que se completa la reacción (TLC). La mezcla se concentró hasta un pequeño volumen, se inactivó con agua, se extrajo con un disolvente apropiado (tal como cloruro de metileno, acetato de etilo, o cloroformo). La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para proporcionar la amida deseada. Puede ser necesaria purificación.

Procedimiento general D:

Procedimiento de desprotección de N-tBOC

A una solución de compuesto N-tBOC en 1,4-dioxano (0,03 - 0,09 M) se añadió HCl 4 N en 1,4 dioxano o gas HCl anhidro en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 - 24 horas hasta que se consumió todo el material de parida (TLC). La solución se concentró y se bombeó en vacío. La sal final de HCl de la correspondiente amina se usó típicamente sin purificación adicional.

Procedimiento general E:

Adición conjugada a nitroimidazol

A una suspensión de 4-nitroimidazol (2,0 eq.) en acetonitrilo se añade DBU (1,0 equiv.) seguido de enona (1,0 equiv.). La reacción se calienta durante 12 - 24 horas y el disolvente se retira a vacío. Los sólidos resultantes se retiran mediante filtración con cloruro de metileno y el aceite resultante se concentra y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el nitroimidazol deseado.

Procedimiento general F:

Alquilación de nitroimidazol

A una suspensión de 4-nitroimidazol (1,0 eq.) en dimetilformamida a TA en atmósfera de nitrógeno se añade hidruro de sodio (1,2 equiv.) por partes. La reacción se agita durante 15 - 30 minutos. Y después se añade el haluro de alquilo o mesilato de alquilo adecuado. La mezcla se agita durante 12 - 24 horas a 50ºC, se enfría a 0ºC, y se inactiva con agua. La fase acuosa se extrae con cloruro de metileno, se seca, y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el nitroimidazol deseado.

Procedimiento general G:

Reducción de nitroimidazol

A una solución del nitroimidazol (1,0 eq.) en acetato de etilo se añade paladio sobre carbono (0,25 % en p/p). La reacción se hidrogena @ 40 - 60 psi (275,86 kPa - 413,79 kPa) durante 2 - 6 horas y se filtra sobre una capa de celita usando acetato de etilo. La mayoría de acetato de etilo se retira a vacío y la solución de la amina en el acetato de etilo restante se usa sin posterior purificación.

Procedimiento general H:

Reducción de éster de nitroimidazol seguido de aminación reductora

A una solución de éster metílico del ácido 3-metil-3-(4-nitroimidazol- 1-il)butírico (1,0 equiv.) en cloruro de metileno a -78ºC se añade gota a gota DIBAL (2 equiv.). La reacción se agita durante 1 hora, se inactiva con acetato de etilo, se retira del baño de enfriamiento, y se agita durante 10 minutos. A la reacción se añade agua y se deja calentar hasta TA y se agita durante 1 hora. La reacción se diluye con cloruro de metileno, se añade Na_2SO_4 y la reacción se filtra a través de celita. El disolvente se retira para proporcionar 2-metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propionaldehído que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de 2-metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propionaldehído (1 equiv.) en cloruro de metileno se añade una amina apropiada (2 equiv.) y tamices moleculares de 4 A. La reacción se agita durante 4 - 6 y se añade un agente de reducción tipo hidruro apropiado tal como triacetoxiborohidruro de sodio (2 equiv.). La reacción se agita durante 6 - 24 horas, se inactivó con bicarbonato sódico, y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno. Se retira el disolvente y se purifica el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el nitroimidazol deseado.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el procedimiento general E:

<u>Éster metílico del ácido 3-(4-nitroimidazol-1-il)butírico</u>

4-Nitroimidazol se hizo reaccionar con metil-3-metilacrilato para proporcionar el compuesto del título: 1H RMN (CDCl3, 400 MHz) 1,62 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 2,81 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 3,66 (s, 3H), 4,78 (m, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 1,6 Hz); EM m/z 214,1 (M + 1).

<u>Éster metílico del ácido 3-metil-3-(4-nitroimidazol-1-il)butírico</u>

4-Nitroimidazol se hizo reaccionar con metil-3,3-dimetilacrilato para proporcionar el compuesto del título: 1H RMN (CDCl3, 400 MHz) 1,74 (s, 6H), 2,81 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 7,57 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 1,6 Hz); EM m/z 228,2 (M + 1).

Los siguientes compuestos se obtuvieron mediante procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el procedimiento general F:

Éster metílico del ácido 2-metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propiónico

4-Nitroimidazol se alquiló con el éster metílico del ácido 2-bromo-2-metilpropiónico para proporcionar el compuesto del título: 1H RMN (CDCl3, 400 MHz) 1,89 (s, 6H), 3,78 (s, 3H), 7,59 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 1,7 Hz); EM m/z 214,1 (M + 1).

1-(1-Etilpropil)-4-nitro-1H-imidazol

4-Nitroimidazol se alquiló con 3-bromopentano para proporcionar el compuesto del título: 1H RMN (CDCl3, 400 MHz) 0,84 - 0,90 (m, 6H), 1,71 - 1,82 (m, 2H), 1,86 - 1,96 (m, 2H), 3,79 (p, 1H, J = 4,8 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 1,3 Hz); EM m/z 184,2 (M + 1).

Éster terc- butílico del ácido 4-(4-nitroimidazol-1-il)piperidina-1-carboxílico

4-Nitroimidazol se alquiló con el éster terc- butílico del ácido 4-metanosulfoniloxipiperidina-1-carboxílico para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 28,5, 33,2, 42,7, 56,8, 80,7, 117,5, 134,4, 154,5; EM 297,1 m/z (M + 1).

Éster metílico del ácido (4-nitroimidazol-1-il)acético

4-Nitroimidazol se alquiló con el éster metílico del ácido bromoacético para proporcionar el compuesto del título: 1H RMN (400 MHz) 3,82 (s, 1H),

4,80 (s, 2H), 7,47 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 1,7 Hz); cg/em m/z 185 (M).

Éster metílico del ácido 2-metil-2-(2-metil-4-nitroimidazol-1-il)propiónico

2-metil-4-nitroimidazol se alquiló con éster metílico del ácido bromoacético para proporcionar el compuesto del título: EM m/z 228,2 (M + 1).

1-(2-Metoxi-1,1-dimetiletil)-4-nitro-1H-imidazol

Éster metílico del ácido 2-metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propiónico se redujo usando borohidruro de sodio en metanol y el alcohol resultante se alquiló con yoduro de metilo usando hidruro de sodio como base para proporcionar el compuesto del título: 1H RMN (CDCl3, 400 MHz) 1,53 (s, 6H), 3,25 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,88 (s, 1H).

Éster metílico del ácido 4-(4-nitroimidazol-1-il)benzoico

4-Nitroimidazol (1 equiv.) se combinó con 4-yodometilbenzoato (1,2 equiv.), carbonato de cesio (1,0 equiv.), triflato de cobre (I) (0,05 equiv), en DMF y se calentó a 100°C durante toda una noche. El sólido se filtró y se lavó con cloruro de metileno, el disolvente resultante se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título: EM m/z 248,2 (M + 1).

(2,2-Dimetilpropil)metil-[2-metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propil]amina

(2,2-Dimetilpropil)-[2-metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propil]amina se trató con formalina y ácido fórmico a 85°C durante 5 horas, se inactivó con bicarbonato sódico acuoso, se extrajo con cloruro de metileno, se secó, se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía para producir el compuesto del título: 1H RMN (CDCl3, 400 MHz) 0,74 (s, 9H), 1,52 (s, 6H), 2,2 (s, 2H), 2,8 (s, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,9 (s, 1H); EM m/z 255,3 (M + 1).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento general H descrito anteriormente:

4-[2-Metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propil]morfolina

2-Metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propionaldehído se hizo reaccionar con morfolina para proporcionar el compuesto del título: EM m/z 255,1 (M + 1).

1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-4-nitro-1H-imidazol

2-Metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propionaldehído se hizo reaccionar con pirrolidina para proporcionar el compuesto del título: 1H RMN (CDCl3, 400 MHz) 1,56 (s, 6H), 1,61 (m, 4H), 2,35 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 7,60 (s, 1H), 7,92 (s, 1H); EM m/z 239,2 (M + 1).

(2,2-Dimetilpropil)-[2-metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propil]amina

2-Metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propionaldehído se hizo reaccionar con 2,2-dimetilpropilamina para proporcionar el compuesto del título: 1H RMN (CDCl3, 400 MHz) 0,74 (s, 9H), 1,52 (s, 6H), 2,2 (s, 2H), 2,8 (s, 4H), 7,6 (s, 1H), 7,9 (s, 1H); EM m/z 255,3 (M + 1).

[2-Metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propil]-(2,2,2-trifluoroetil)amina

2-Metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propionaldehído se hizo reaccionar con 2,2,2-trifluoroetilamina para proporcionar el compuesto del título: 1H RMN (CDCl3, 400 MHz) 1,59 (s, 6H), 2,98 (s, 2H), 3,10 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,90 (s, 1H); EM m/z 267,3 (M + 1).

1-[2-Metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propil]piperidina

2-Metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propionaldehído se hizo reaccionar con piperidina para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 23,8, 25,6, 26,6, 57,0, 60,9, 69,2, 118,3, 134,4; EM m/z 253,3 (M + 1).

2,6-Dimetil-4-[2-metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propil]morfolina

2-Metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propionaldehído se hizo reaccionar con dimetilamina para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 19,0, 25,7, 60,8, 61,5, 68,5, 72,0, 118,0, 134,5; EM m/z 283,2 (M + 1).

Dimetil-[2-metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propil]amina

2-Metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propionaldehído se hizo reaccionar con cis-2,6-dimetilmorfolina para proporcionar el compuesto del título: 1H RMN (CDCl3, 400 MHz) 1,50 (s, 6H), 2,00 (s, 6H), 2,40 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).

1-Metil-4-[2-metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propil]piperazina

2-Metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propionaldehído se hizo reaccionar con N-metilpiperazina para proporcionar el compuesto del título: EM m/z 268,2 (M + 1).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento general G descrito anteriormente:

Éster metílico del ácido 2-(4-aminoimidazol-1-il)-2-metilpropiónico

Éster metílico del ácido 2-metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propiónico se hidrogenó para proporcionar el compuesto del título: EM m/z 184,1 (M + 1).

1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-ilamina

1-(1-Etilpropil)-4-nitro-1H-imidazol se hidrogenó para proporcionar el compuesto del título: EM m/z 154,1 (M + 1).

Éster metílico del ácido 3-(4-aminoimidazol-1-il)butírico

Éster metílico del ácido 3-(4-nitroimidazol-1-il)butírico se hidrogenó para proporcionar el compuesto del título: EM m/z 184,2 (M + 1).

Éster metílico del ácido 3-(4-aminoimidazol-1-il)-3-metilbutírico

Éster metílico del ácido 3-metil-3-(4-nitroimidazol-1-il)butírico se

hidrogenó para proporcionar el compuesto del título: EM m/z 198,1 (M + 1).

Éster terc-butílico del ácido 4-(4-aminoimidazol-1-il)piperidina-1-carboxílico

Éster terc-butílico del ácido 4-(4-nitroimidazol-1-il)piperidina-1-carboxílico se hidrogenó para proporcionar el compuesto del título.

1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-ilamina

4-[2-Metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propil]morfolina se hidrogenó para proporcionar el compuesto del título; EM m/z 225,3 (M + 1).

1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-ilamina

1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-4-nitro-1H-imidazol se hidrogenó para proporcionar el compuesto del título; EM m/z 209,1 (M + 1).

1-[2-(2,2-Dimetilpropilamino)-1,1-dimetiletil]-1H-imidazol-4-ilamina

(2,2-Dimetilpropil)-[2-metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propil]amina se hidrogenó para proporcionar el compuesto del título; EM m/z 253,3 (M + 1).

1-[1,1-Dimetil-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil]-1H-imidazol-4-ilamina

[2-Metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propil]-(2,2,2-trifluoroetil)amina se hidrogenó para proporcionar el compuesto del título; EM m/z 237,2 (M + 1).

1-(1,1-Dimetil-2-piperidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-ilamina

1-[2-Metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propil]piperidinamina se hidrogenó para proporcionar el compuesto del título; EM m/z 223,2 (M + 1).

1-[2-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)-1,1-dimetiletil]-1H-imidazol-4-ilamina

2,6-Dimetil-4-[2-metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propil]morfolina se hidrogenó para proporcionar el compuesto del título; EM m/z 253,2 (M + 1).

1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-ilamina

Dimetil-[2-metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propil]amina se hidrogenó para

proporcionar el compuesto del título; EM m/z 183,3 (M + 1).

Éster metílico del ácido (4-aminoimidazol-1-il)acético

Éster metílico del ácido (4-nitroimidazol-1-il)acético se hidrogenó para proporcionar el compuesto del título; CG/EM m/z = 185 (TR = 3,49 min.).

Éster metílico del ácido 2-(4-amino-2-metilimidazol-1-il)-2-metilpropiónico

Éster metílico del ácido 2-metil-2-(2-metil-4-nitroimidazol-1-il)propiónico se hidrogenó para proporcionar el compuesto del título.

1-(2-Metoxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-ilamina

1-(2-Metoxi-1,1-dimetiletil)-4-nitro-1H-imidazol se hidrogenó para proporcionar el compuesto del título: EM m/z 170,2 (M + 1).

Éster metílico del ácido 4-(4-aminoimidazol-1-il)benzoico

El éster metílico del ácido 4-(4-nitroimidazol-1-il)benzoico se hidrogenó para proporcionar el compuesto del título: EM m/z 218,2 (M + 1).

1-{2-[(2,2-Dimetilpropil)metilamino]-1,1-dimetiletil}-1H-imidazol-4-ilamina

(2,2-Dimetilpropil)metil-[2-metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propil]amina se hidrogenó para proporcionar el compuesto del título; EM m/z 239,2 (M + 1).

1-[1,1-Dimetil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-ilamina

1-Metil-4-[2-metil-2-(4-nitroimidazol-1-il)propil]piperazina se hidrogenó para proporcionar el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante procedimientos análogos a los descritos anteriormente para el procedimiento general A, procedimiento general de acoplamiento (e):

Éster metílico del ácido 2-[4-(2-terc-butoxicarbonilaminopentanoilamino)-imidazol-1-il]-2-metilpropiónico

Éster metílico del ácido 2-(4-aminoimidazol-1-il)-2-metilpropiónico se

acopló con (L)-N-Boc norvalina para proporcionar el compuesto del título; EM m/z 353,3 (M + 1).

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1-etilpropil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]butil}carbámico

1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-ilamina se acopló con (L)-N-Boc norvalina para proporcionar el compuesto del título; EM m/z 383,1 (M + 1).

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonilaminopentanoilamino)imidazol-1-il]butírico

El éster metílico del ácido 3-(4-aminoimidazol-1-il)butírico se acopló con (L)-N-Boc norvalina para proporcionar el compuesto del título; EM m/z 383,3 (M + 1).

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonilaminopentanoilamino)imidazol-1-il]-3-metilbutírico

El éster metílico del ácido 3-(4-aminoimidazol-1-il)-3-metilbutírico se acopló con (L)-N-Boc norvalina para proporcionar el compuesto del título; 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,9, 19,0, 28,1, 28,5, 36,1, 47,2, 51,9, 54,4, 56,3, 79,7, 104,8, 131,3, 138,0, 155,6, 169,8, 170,0; EM m/z 397,3 (M + 1).

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonilaminopropionilamino)imidazol-1-il]-3-metilbutírico

El éster terc-butílico del ácido 4-(4-aminoimidazol-1-il)piperidina-1-carboxílico se acopló con (L)-N-Boc alanina para proporcionar el compuesto del título; 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 19,9, 28,1, 28,2, 28,5, 47,1, 50,1, 51,9, 56,3, 79,7, 104,8, 131,1, 138,1, 155,4, 170,0, 170,2; EM m/z 369,1 (M + 1).

Éster metílico del ácido 2-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)imidazol-1-il]-2-metilpropiónico

El éster metílico del ácido 2-(4-aminoimidazol-1-il)-2-metilpropiónico se acopló con (L)-N-Boc isoleucina para proporcionar el compuesto del título:

Éster metílico del ácido 2-[4-(2-terc-butoxicarbonilaminopropionilamino)imidazol-1-il]-2-metilpropiónico

El éster metílico del ácido 2-(4-aminoimidazol-1-il)-2-metilpropiónico se acopló con (L)-N-Boc alanina para proporcionar el compuesto del título.

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]butil}carbámico

1-(2-Metoxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-ilamina se acopló con (L)-N-Boc alanina para proporcionar el compuesto del título: EM m/z 369,3 (M + 1).

Procedimiento General I

Reducción éster

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]butil}carbámico

A una solución del éster metílico del ácido 2-[4-(2-terc-butoxicarbonilaminopentanoilamino)imidazol-1-il]-2-metilpropiónico (9,6 g, 25,2 mmoles) en 100 ml de éter dietílico a 0ºC se añade hidruro de litio y aluminio 1,0 M (37,9 ml, 37,9 mmoles) en dietiléter gota a gota durante 1 hora. La reacción se agita a 0ºC durante 15 minutos y se calienta a TA durante 1 h. La reacción se inactiva lentamente con 200 ml de agua y acetato de etilo (200 ml). La reacción se filtró y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó, y se concentró. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (5,8 g); EM m/z 355,3 (M + 1).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante procedimientos

análogos al procedimiento general I descrito anteriormente:

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)-1H-imidazol-4- ilcarbamoil]butil}carbámico

El éster metílico del ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonilaminopentanoilamino)imidazol-1-il]-3-metilbutírico se redujo para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,0, 18,9, 28,6, 28,9, 29,2, 36,5, 44,9, 54,1, 57,4, 58,3, 79,9, 105,0, 131,4, 138,0, 155,7, 169,6; EM m/z 369,2 (M + 1).

[1-(1,1-Dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluoropentil)acetilamino]pentanoico

La [1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico se redujo para proporcionar el compuesto del título: EM m/z 353,3 (M + 1).

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}carbámico

El éster metílico del ácido 2-[4-(2-terc-butoxicarbonilamino-4-metilpentanoilamino)imidazol-1-il]-2-metilpropiónico se redujo para proporcionar el compuesto del título.

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]etil}carbámico

El éster metílico del ácido 2-[4-(2-terc-butoxicarbonilaminopropionilamino)imidazol-1-il]-2-metilpropiónico se redujo para proporcionar el compuesto del título.

Procedimiento general J

Oxidación de Swern

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]butil}carbámico

A una solución de cloruro de oxalilo (1,2 ml, 14,1 mmoles) en 110 ml de cloruro de metileno a -78ºC se añade DMSO (2,2 ml, 30,6 mmoles) gota a gota. La reacción se agita durante 20 minutos y se añade éster terc-butílico del ácido {1-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]butil}carbámico (4,2 g, 11,8 mmoles) en 10 ml de cloruro de metileno. La reacción se agita durante 1 hora, se añade trietilamina (8,2 ml, 58,9 mmoles), y la reacción se calienta a 0ºC durante 20 minutos. La reacción se inactiva con 100 ml de bicarbonato sódico, se extrae con cloruro de metileno, se seca, y se concentra para producir el compuesto del título (4,5 g): EM m/z 353,2 (M + 1).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento general J descrito anteriormente:

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-3-oxopropil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]butil}carbámico

La oxidación del éster terc-butílico del ácido {1-[1-(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]butil}carbámico produjo el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,9, 19,0, 28,5, 28,6, 35,9, 54,5, 55,0, 56,1, 79,8, 104,6, 126,1, 131,1, 131,2, 135,4, 155,6, 170,0, 199,0; EM m/z 367,2 (M + 1).

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}carbámico

La oxidación del éster terc-butílico del ácido {1-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}carbámico produjo el compuesto del título.

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]etil}carbámico

La oxidación del éster terc-butílico del ácido {1-[1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]etil}carbámico produjo el compuesto del título.

[1-(1,1-Dimetil-3-oxopropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

La oxidación de la [1-(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico produjo el compuesto del título.

[1-(1,1-Dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico produjo el compuesto del título. EM m/z 419,4 (M + 1).

La oxidación del éster metílico del ácido 2-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}-2-metilpropiónico.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento general B descrito anteriormente:

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]butil}carbámico

La aminación reductora del éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]butil}carbámico con pirrolidina produjo el compuesto del título: EM m/z 408,3 (M + 1).

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]butil}carbámico

La aminación reductora del éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-

2-oxoetil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]butil}carbámico con morfolina produjo el compuesto del título: EM m/z 424,3 (M + 1).

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-3-pirrolidin-1-ilpropil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]butil}carbámico

La aminación reductora del éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-3-oxopropil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]butil}carbámico con pirrolidina produjo el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,9, 19,0, 28,5, 28,6, 35,9, 54,5, 55,0, 56,1, 79,8, 104,6, 126,1, 131,1, 131,2, 135,4, 155,6, 170,0, 199,0; EM m/z 367,2 (M + 1).

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-3-morfolin-4-ilpropil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]butil}carbámico

La aminación reductora del éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-3-oxopropil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]butil}carbámico con morfolina produjo el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,0, 19,0, 28,3, 28,5, 28,7, 36,3, 39,7, 53,9, 54,3, 57,3, 67,1, 79,5, 105,0, 131,3, 138,0, 155,6, 169,8; EM m/z 438,2 (M + 1).

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]etil}carbámico

La aminación reductora del éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]etil}carbámico con pirrolidina produjo el compuesto del título.

Éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}carbámico

La aminación reductora del éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}carbámico con

pirrolidina produjo el compuesto del título.

Éster terc-butílico del ácido {1-[7-(2,2-dimetilpropil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazol[1,5-a]pirazin-1-ilcarbamoil]butil}carbámico

La aminación reductora del éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]butil}carbámico con 2,2-dimetilpropilamina produjo el éster terc-butílico del ácido (1-{1-[2-(2,2-dimetilpropilamino)-1,1-dimetiletil]-1H-imidazol-4-ilcarbamoil}butil)carbámico: EM m/z 424,5 (M + 1). El tratamiento de la amina anterior con formalina y ácido fórmico a 85°C seguido de purificación produjo el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento general D descrito anteriormente:

Éster metílico del ácido 2-[4-(2-aminopentanoilamino)imidazol-1-il]-2-metilpropiónico

El éster metílico del ácido 2-[4-(2-terc-butoxicarbonilaminopentanoilamino)imidazol-1-il]-2-metilpropiónico se desprotegió para producir el compuesto del título: EM m/z 283,1 (M + 1).

[1-(1-etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico

El éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1-etilpropil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]butil}carbámico se desprotegió para producir el compuesto del título: EM m/z 253,1 (M + 1).

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-aminopentanoilamino)imidazol-1-il]butírico

El éster metílico del ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonilaminopentanoilamino)imidazol-1-il]butírico se desprotegió para producir el compuesto del título: EM m/z 283,2 (M + 1).

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-aminopentanoilamino)imidazol-1-il]-3-metilbutírico

El éster metílico del ácido 3-[4-(2-terc-butoxicarbonilaminopentanoilamino)imidazol-1-il]-3-metilbutírico se desprotegió para producir el compuesto del título: EM m/z 297,2 (M + 1).

Éster metílico del ácido 3-[4-(2-aminopropionilamino)imidazol-1-il]-3-metilbutírico

El éster metílico del ácido 3-4-(2-terc-butoxicarbonilaminopropionilamino)imidazol-1-il]-3-metilbutírico se desprotegió para producir el compuesto del título: EM m/z 269,2 (M + 1).

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico

El éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]butil}carbámico se desprotegió para producir el compuesto del título: EM m/z 308,3 (M + 1).

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico

El éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]butil}carbámico se desprotegió para producir el compuesto del título: EM m/z 324,3 (M + 1).

[1-(1,1-Dimetil-3-pirrolidin-1-ilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico

El éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-3-pirrolidin-1-ilpropil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]butil}carbámico se desprotegió para producir el compuesto del título: EM m/z 322,2 (M + 1).

[1-(1,1-Dimetil-3-morfolin-4-ilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico

El éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-3-morfolin-4-ilpropil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]butil}carbámico se desprotegió para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,9, 19,0, 28,4, 28,5, 31,4, 36,8, 39,6, 53,9, 54,9, 57,4, 66,9, 104,9, 130,8, 137,6, 172,1; EM m/z 338,2 (M + 1).

[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-amino-4-metilpentanoico

El éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]-3-metilbutil}carbámico se desprotegió para producir el compuesto del título.

2-Amino-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]propionamida

El éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]etil}carbámico se desprotegió para producir el compuesto del título.

[1-(2-Metoxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico

El éster terc-butílico del ácido {1-[1-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-ilcarbamoil]butil}carbámico se desprotegió para producir el compuesto del título: EM m/z 269,3 (M + 1).

[7-(2,2-Dimetilpropil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazol[1,5-a]pirazin-1- il]amida del ácido 2-aminopentanoico

El éster terc-butílico del ácido {1-[7-(2,2-dimetilpropil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-

tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-ilcarbamoil]butil}carbámico se desprotegió para producir el compuesto del título: EM m/z 336,4 (M + 1).

Los siguientes ejemplos se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento general A descrito anteriormente, procedimiento de acoplamiento (a):

Ejemplo 1

Éster metílico del ácido 3-(4-[2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)butírico

El éster metílico del ácido 3-[4-(2-aminopentanoilamino)imidazol-1-il]butírico se acopló con el ácido (3,5-difluorofenil)acético para proporcionar el compuesto del título: Mezcla de diastereómeros, EM m/z 437,2 (M + 1). Los diastereómeros se separaron usando una columna ChiralOD, elución heptano: etanol 85:15; caudal 85 ml/min. Diastereómero nº 1 (TR = 9,39 minutos) 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,9, 18,9, 19,2, 21,5, 21,6, 28,3, 30,5, 35,9, 41,9, 42,2, 43,0, 50,6, 50,7, 52,1, 53,1, 102,7, 104,9, 112,3, 112,5, 132,2, 138,0, 169,2, 169,6, 170,7; EM m/z 437,2 (M + 1). Diastereómero nº 2 (TR 13,6 minutos) 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,9, 18,9, 21,6, 35,8, 42,0, 43,1, 50,8, 52,1, 53,1, 102,9, 104,8, 112,3, 112,6, 132,4, 137,9, 169,3, 170,6; EM m/z 437,2 (M + 1).

Ejemplo 2

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3-metilbutirilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}-3-metilbutírico

El éster metílico del ácido 3-[4-(2-aminopentanoilamino)imidazol-1-il]-3-metilbutírico se acopló con el ácido (S)-2-hidroxi-3-metilbutírico para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,9, 16,0, 19,1, 19,4, 28,1, 32,2, 35,5, 47,1, 51,9, 52,7, 56,4, 105,1, 131,1, 137,6, 169,6, 170,0, 174,0.

Ejemplo 3

Éster metílico del ácido 3-(4-[2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino)imidazol-1-il)-3-metilbutírico

El éster metílico del ácido 3-[4-(2-aminopentanoilamino)imidazol-1- il]-3-metilbutírico se acopló con el ácido (3,5-difluorofenil)acético para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,9, 19,0, 27,9, 28,1, 35,9, 42,7, 46,8, 51,8, 53,1, 56,3, 102,2, 102,5, 102,7, 105,1, 112,2, 112,3, 112,4, 112,5, 131,3, 137,9, 139,2, 161,8, 164,2, 164,3, 169,4, 169,9, 170,0; EM 451,2 m/z (M + 1).

Ejemplo 4

Éster metílico del ácido 3-[4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il]-3-metilbutírico

El éster metílico del ácido 3-[4-(2-aminopentanoilamino)imidazol-1-il]-3-metilbutírico se acopló con el ácido (S)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutírico para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,9, 19,1, 26,3, 28,1, 35,2, 35,3, 47,1, 51,9, 52,7, 56,4, 79,9, 105,0, 131,0, 137,6, 169,3, 170,1, 173,1; EM m/z 411,1 (M + 1).

Ejemplo 5

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-

dimetilbutirilamino)pentanoico

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se acopló con el ácido (S)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutírico para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 10,8; 13,9; 19,0, 26,3, 28,8, 35,3, 35,6, 52,7, 62,9, 79,8, 104,8, 132,7, 137,9, 169,2, 172,9; EM 367,1 m/z (M + 1).

Ejemplo 6

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se acopló con el ácido (3,5-difluorofenil)acético para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 10,7, 10,8, 13,9, 18,9, 28,8, 36,1, 43,0, 53,0, 62,9, 102,5, 102,7, 103,3, 104,5, 112,3, 112,4, 112,5, 112,6, 132,9, 138,0, 138,9, 161,9, 164,3, 164,5, 169,2, 169,5; EM 407,23 m/z (M + 1).

Ejemplo 7

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]pentanoico

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se acopló con el ácido (3,5-difluorofenil)hidroxiacético para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 10,7, 13,7, 13,7, 19,0, 19,1, 35,5, 35,7, 52,9, 53,2, 62,9, 73,4, 73,5, 103,4, 103,7, 105,0, 105,2, 109,6, 109,8, 109,9, 110,1, 132,5, 132,6, 137,4, 137,5, 144,1, 161,7, 161.9, 164,3, 169,2, 169,6, 171,8, 172,0; EM 423,21 m/z (M + 1).

Ejemplo 8

Éster metílico del ácido 2-(4-[2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)-2-metilpropiónico

El éster metílico del ácido 2-[4-(2-aminopentanoilamino)imidazol-1-il]-2-metilpropiónico se acopló con el ácido (3,5-difluorofenil)acético para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,9, 18,9, 26,1, 26,2, 35,9, 43,0, 53,1, 53,3, 61,2, 102,5, 102,8, 103,0, 106,1, 112,3, 112,4, 112,5, 112,6, 132,0, 137,6, 138,8, 161,8, 162,0, 164,3, 164,4, 169,3, 169,4, 172,6; EM 437,20 m/z (M + 1).

Ejemplo 9

Éster metílico del ácido 2-(4-[2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxiiacetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)-2-metilpropiónico

El éster metílico del ácido 2-[4-(2-aminopentanoilamino)imidazol-1-il]-2-metilpropiónico se acopló con el ácido (3,5-difluorofenil)hidroxiacético para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,7, 13,8, 19,0, 19,1, 26,0, 35,3, 35,7, 53,0, 53,2, 53,3, 61,2, 61,3, 73,3, 73,4, 103,5, 103,7, 106,1, 106,3, 109,6, 109,8, 110,1, 131,6, 131,8, 137,0, 137,1, 144,0, 161,9, 164,3, 169,3, 169,6, 171,9, 172,0, 172,5; EM 453,20 m/z (M + 1).

Ejemplo 10

Éster metílico del ácido 2-(4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il)-2-metilpropiónico

El éster metílico del ácido 2-[4-(2-aminopentanoilamino)imidazol-1-il]-2-metilpropiónico se acopló con el ácido (S)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutírico para

proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,9, 19,1, 26,1, 26,2, 26,3, 35,3, 35,5, 52,6, 53,3, 61,1, 79,6, 106,1, 131,9, 137,5, 169,6, 172,7, 173,1; EM 397,23 m/z (M + 1).

Ejemplo 11

Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(2-hidroxi-3-metilbutirilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}-2-metilpropiónico

El éster metílico del ácido 2-[4-(2-aminopentanoilamino)imidazol-1-il]-2-metilpropiónico se acopló con el ácido (S)-2-hidroxi-3-metilbutírico para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,8, 15,9, 19,1, 19,4, 26,1, 26,2, 32,1, 35,5, 52,6, 53,3, 61,2, 76,4, 106,1, 131,9, 137,5, 169,6, 172,6, 173,9; EM 383,2 m/z (M + 1).

Ejemplo 12

Éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]propionilamino}imidazol-1-il)-3-metilbutírico

El éster metílico del ácido 3-[4-(2-aminopropionilamino)imidazol-1-il]-3-metilbutírico se acopló con el ácido (3,5-difluorofenil)acético para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 19,6, 28,1, 28,2, 3,0, 46,9, 49,1, 51,9, 56,4, 102,5, 102,8, 103,0, 105,1, 112,3, 112,5, 112,6, 131,0, 137,9, 138,7, 164,3, 169,1, 170,0; EM 423,2 m/z (M + 1).

Ejemplo 13

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)propionilamino]imidazol-1-il}-3-metilbutírico

El éster metílico del ácido 3-[4-(2-aminopropionilamino)imidazol-1-il]-3-metilbutírico se acopló con el ácido (S)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutírico para

proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 19,2, 26,2, 28,1, 28,2, 35,2, 47,1, 48,6, 51,9, 56,4, 79,7, 105,1, 112,4, 131,0, 137,7, 169,7, 170,0, 173,0; EM 383,3 m/z (M + 1).

Ejemplo 14

Éster terc-butílico del ácido 4-(4-[2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)piperidina-1-carboxílico

El éster terc-butílico del ácido 4-(4-aminoimidazol-1-il)piperidina-1-carboxílico se acopló con el ácido (L)-2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,9, 18,9, 28,6, 33,1, 36,0, 43,1, 53,0, 55,8, 80,2, 102,6, 102,9, 105,7, 112,3, 112,5, 112,6, 131,4, 137,8, 154,6, 169,1, 169,4; EM 520,2 m/z (M + 1).

Ejemplo 15

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida éster del ácido 2-aminopentanoico se acopló con el ácido (3,5-difluorofenil)acético para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,0, 18,9, 24,3, 24,8, 25,2, 26,6, 35,8, 35,9, 43,2, 53,2, 56,0, 59,4, 67,2, 102,6, 102,9, 103,1, 105,5, 112,4, 112,4, 112,5, 112,6, 131,6, 137,4, 138,7, 138,8, 161,9, 162,1, 164,4, 164,5, 169,2, 169,2; EM 462,2 m/z (M + 1).

Ejemplo 16

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-

(3-trifluorometilfenil)acetilamino]pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida éster del ácido 2-aminopentanoico se acopló con el ácido (3-trifluorometilfenil)acético para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,9, 18,9, 24,2, 26,5, 35,9, 43,2, 53,1, 55,9, 59,3, 67,1, 105,4, 124,1, 126,2, 129,2, 131,5, 132,9, 136,2, 137,4, 169,3, 169,7; EM 494,38 m/z (M + 1).

Ejemplo 17

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3-trifluorometoxifenil)acetilamino]pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida éster del ácido 2-aminopentanoico se acopló con el ácido (3-trifluorometoxifenil)acético para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,8, 18,8, 24,2, 26,5, 35,7, 43,2, 53,1, 55,9, 59,3, 67,1, 105,4, 119,7, 122,0, 127,9, 130,2, 131,3, 137,3, 137,4, 169,2, 169,7; EM 510,3 m/z (M + 1).

Ejemplo 18

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se acopló con el ácido (3,5-difluorofenil)acético para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,0, 19,0, 25,8, 35,7, 43,1, 53,3, 55,5, 59,7, 67,4, 68,6, 102,9, 105,4, 112,4, 112,6, 130,9, 136,7, 169,4, 169,5; EM 478,2 m/z (M + 1).

Ejemplo 19

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se acopló con el ácido (3,5-difluorofenil)hidroxiacético para producir el compuesto del título: EM m/z 478,3 (M + 1); se separaron los diastereoisómeros usando una columna S,S-Whelk-O1 (5 cm x 25 cm), eluyendo con heptano:iPrOH 70:30 a un caudal de 110 ml/minuto.

Ejemplo 20

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]pentanoico

La [1-(1-etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se acopló con el ácido (3,5-difluorofenil)hidroxiacético para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 10,7, 13,7, 13,7, 19,0, 19,1, 35,5, 35,7, 52,9, 53,2, 62,9, 73,4, 73,5, 103,4, 103,7, 105,0, 105,2, 109,6, 109,8, 109,9, 110,1, 132,5, 132,6, 137,4, 137,5, 144,1, 161,7, 161,9, 164,3, 169,2, 169,6, 171,8, 172,0; EM m/z 423,21 m/z (M + 1); se separaron los diastereoisómeros usando una columna Chiralpak AD, eluyendo con heptano:etanol 50:50 a un caudal de 275 ml/minuto.

Ejemplo 21

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(4-feniltiazol-2-il)acetilamino]pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se acopló con el ácido (4-feniltiazol-2-il)acético para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,9, 19,0, 24,2, 25,6, 26,6, 26,7, 35,2, 40,3, 53,6, 55,9, 59,1, 67,2, 105,3, 113,2, 126,5, 128,4, 129,0, 131,4, 134,2, 137,4, 155,5, 163,4, 167,3, 168,6; EM m/z 509,4 (M + 1).

Ejemplo 22

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3-trifluorometilfenil)acetilamino]pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se acopló con el ácido (3-trifluorometilfenil)acético para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,9, 18,9, 25,9, 35,9, 43,2, 53,1, 55,5, 59,2, 67,4, 68,8, 105,3, 112,5, 124,1, 124,2, 126,2, 126,3, 129,3, 131,7, 132,9, 136,1, 137,5, 169,3, 169,7; EM m/z 510,4 (M + 1).

Ejemplo 23

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(2-hidroxi-3-metilbutirilamino)pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se acopló con el ácido (S)-2-hidroxi-3-metilbutírico para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 12,7, 15,2, 18,4, 18,9, 22,8, 25,3, 31,8, 33,9, 53,0, 56,8, 60,7, 63,3, 75,8, 107,5, 130,8, 131,1, 171,7, 175,7; EM m/z 408,5 (M + 1).

Ejemplo 24

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se acopló con el ácido (S)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutírico para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 12,7, 18,9, 22,8, 25,2, 25,4, 33,9, 34,8, 53,0, 56,8, 60,5, 63,3, 79,0, 107,5, 131,2, 171,8, 174,8;

EM m/z 422,4 (M + 1).

Ejemplo 25

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(2-hidroxi-3-metilbutirilamino)pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se acopló con el ácido (S)-2-hidroxi-3-metilbutírico para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,9, 16,1, 19,1, 19,4, 25,9, 32,3, 35,4, 52,8, 55,5, 59,2, 67,4, 68,8, 105,3, 131,3, 137,2, 169,4, 174,1; EM m/z 424,4 (M + 1).

Ejemplo 26

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se acopló con el ácido (3,5-difluorofenil)hidroxiacético para producir el compuesto del título: 1H RMN (CDCl3, 400 MHz) 0,8 (m, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,48 (s, 2H), 1,70 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 2,42 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 4,80 (m, 0,5 H), 4,90 (m, 0,5H), 5,12 (m, 0,5H), 5,20 (m, 0,5H), 6,72 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,39 (s, 0,5H), 7,40 (s, 0,5H), 7,46 (s, 0,5H), 7,47 (s, 0,5H) ; EM m/z 494,4 (M + 1).

Ejemplo 27

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-

aminopentanoico se acopló con el ácido (S)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutírico para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,9, 19,2, 25,9, 26,4, 35,2, 35,3, 52,8, 55,5, 59,1, 67,5, 68,9, 80,0, 105,2, 131,3, 137,2, 169,1, 173,3; EM m/z 438,2 (M + 1).

Ejemplo 28

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]-4-metilpentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-amino-4-metilpentanoico se acopló con el ácido (3,5-difluorofenil)acético para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 22,5, 22,9, 24,2, 25,0, 26,6, 26,7, 42,9, 43,1, 51,9, 56,0, 59,3, 67,3, 102,9, 105,5, 112,3, 112,6, 131,9, 137,4, 169,1, 169,4; EM m/z 476,3 (M + 1).

Ejemplo 29

2-[2-(3,5-Difluorofenil)acetilamino]-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]propionamida

La 2-amino-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]propionamida se acopló con el ácido (3,5-difluorofenil)acético para producir el compuesto del título: 1H RMN (400 MHz) 1,41 (d, 3H), 1,51 (s, 6H), 1,48 (s, 4H), 2,32 (s, 4H), 2,7 (s, 2H), 3,5 (s, 2H), 4,88 - 4,83 (m, 1 H), 7,44 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 6,63 - 6,68 (m, 1H), 6,71 - 6,90 (m, 2H), 7,58 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 11,8 (sa 1H); EM m/z 434,2 (M^+ + 1).

Ejemplo 30

Éster metílico del ácido (4-[2-[2-(3,5-

difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)acético

El éster metílico del ácido (4-aminoimidazol-1-il)acético se acopló con el ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,5, 19,1, 33,8, 42,3, 50,3, 53,6, 54,5, 102,2, 102,5, 102,7, 109,9, 112,4, 112,6, 130,0, 131,4, 139,0, 161,9, 164,2, 166,5, 171,4; EM m/z 409,1 (M + 1).

Ejemplo 31

Éster metílico del ácido 2-(4-[2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}-2-metilimidazol-1-il)-2-metilpropiónico

El éster metílico del ácido 2-(4-amino-2-metilimidazol-1-il)-2-metilpropiónico se acopló con el ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,8, 14,7, 18,9, 26,1, 26,7, 35,5, 42,9, 53,3, 61,1, 102,7, 105,3, 112,3, 112,5, 134,9, 138,9, 140,9, 169,5, 169,7, 173,4; EM m/z 451,2 (M + 1).

Ejemplo 32

[1-(2-Metoxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

La [1-(2-metoxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-amino-pentanoico se acopló con el ácido (3,5-difluorofenil)acético para producir el compuesto del título: 1H RMN (CDCl3, 400 MHz) 0,85 (t, 3H, J = 7), 1,3 (m, 2H), 1,54 (s, 6H), 1,65 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 4,76 (m, 1 H), 6,56 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,65

(s, 1H); EM m/z 423,3 (M + 1).

Ejemplo 33

Éster metílico del ácido 4-(4-[2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino]imidazol-1-il)benzoico

El éster metílico del ácido 4-(4-aminoimidazol-1-il)benzoico se acopló con el ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,0, 19,0, 35,8, 43,1, 52,6, 53,3, 102,7, 103,0, 103,2, 106,1, 112,4, 112,6, 120,4, 129,2, 131,7, 132,1, 138,6, 139,0, 140,6, 161,9, 162,1, 164,4, 166,2, 169,6, 169,8; EM m/z 471,2 (M + 1).

Ejemplo 34

{1-[1-(2,2-Dimetilpropil)pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

La 1-[1-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-4-ilamina] se acopló con el ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 14,0, 18,9, 28,6, 33,0, 33,4, 35,9, 43,1, 53,1, 55,7, 57,3, 63,5, 68,3, 102,6, 102,8, 103,1, 106,6, 112,3, 112,5, 112,6, 132,1, 137,7, 138,8, 161,9, 164,5, 169,1; EM m/z 476,2 (M + 1).

Los siguientes ejemplos se prepararon mediante procedimientos análogos al procedimiento general B, procedimiento de aminación reductora (a) descrito anteriormente:

Ejemplo 35

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(6,6- difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-

2-ilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}butírico

El éster metílico del ácido 3-[4-(2-aminopentanoilamino)imidazol-1-il]butírico se hizo reaccionar con 6,8-difluoro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona para producir el compuesto del título: EM m/z 449,3 (M + 1).

Ejemplo 36

Éster metílico del ácido 2-[4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il]-2-metilpropiónico

El éster metílico del ácido 2-[4-(2-aminopentanoilamino)imidazol-1-il]-2-metilpropiónico se hizo reaccionar con 6,8-difluoro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona para producir el compuesto del título: 13C RMN (CD3OH, 100 MHz) 13,0, 18,1, 24,5, 25,4, 25,8, 27,5, 32,8, 53,1, 53,2, 57,9, 64,7, 100,8, 101,1, 109,9, 110,4, 110,8, 115,8, 128,4, 131,6, 132,3, 139,1, 139,3, 159,5, 160,2, 166,8, 171,2; EM m/z 449,3 (M + 1).

Ejemplo 37

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

La [1-(1-etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se hizo reaccionar con 6,8-difluoro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 10,9, 14,1, 14,2, 19,5, 19,6, 28,2, 28,6, 28,7, 28,9, 29,6, 29,9, 36,5, 36,6, 51,9, 52,3, 60,1, 60,6, 62,9, 100,7, 100,9, 101,2, 104,2, 110,5, 110,6, 110,8, 118,2, 118,5, 132,4, 137,9, 138,0, 139,6, 139,9, 159,8, 162,1, 162,2, 172,2, 172,4; EM m/z 419,2 (M + 1).

Ejemplo 38

Éster metílico del ácido 3-[4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il]-3-metilbutírico

El éster metílico del ácido 3-[4-(2-aminopentanoilamino)imidazol-1-il]-3-metilbutírico se hizo reaccionar con 6,8-difluoro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 14,1, 16,7, 19,5, 19,6, 28,2, 28,7, 29,6, 29,8, 36,5, 47,2, 51,9, 52,1; 52,7, 56,3, 60,2, 60,9, 101,1, 104,4, 110,6, 130,5, 137,7, 170,0; EM m/z 463,3 (M + 1).

Ejemplo 39

[1-(2-Isopropilamino-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico se hizo reaccionar con isopropilamina para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 14,0, 18,9, 23,3, 26,5, 35,9, 43,2, 49,3, 53,2, 57,7, 59,0, 102,6, 102,9, 103,1, 105,1, 112,4, 112,4, 112,5, 112,6, 131,7, 137,7, 138,7, 161,9, 162,1, 164,4, 164,5, 169,1; EM m/z 450,2 (M + 1).

Ejemplo 40

[1-(1,1-Dimetil-2-metilaminoetil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5- difluorofenil)acetilamino]pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico se hizo reaccionar con metilamina para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 13,9, 19,0, 26,5, 26,6, 36,0, 37,2, 43,1, 46,0, 53,2, 58,8, 62,6, 102,6, 102,8, 103,1, 105,1,

112,3, 112,6, 131,6, 137,8, 138,8, 162,0, 164,5, 169,2, 169,3; EM m/z 422,2 (M + 1).

Ejemplo 41

[1-(2-Bencilamino-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico se hizo reaccionar con bencilamina para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 14,0, 18,9, 26,4, 26,5, 36,0, 43,1, 53,2, 54,1, 59,0, 59,3, 102,6, 102,9, 103,1, 105,2, 112,4, 112,6, 127,2, 128,2, 128,6, 131,7, 137,8, 138,8, 140,3, 161,9, 164,4, 164,5, 169,2; EM m/z 498,1 (M + 1).

Ejemplo 42

{1-[2-(2,2-Dimetilpropilamino)-1,1-dimetiletil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5- difluorofenil)acetilamino]pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico se hizo reaccionar con 2,2-dimetilpropilamina para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 14,0, 18,9, 26,3, 26,4, 27,8, 32,1, 35,9, 43,1, 53,2, 59,3, 61,2, 63,0, 102,6, 102,8, 103,1, 105,2, 112,3, 112,6, 131,7, 137,6, 138,8, 162,0, 164,4, 164,5, 169,2, 169,3; EM m/z 478,2 (M + 1).

Ejemplo 43

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5- difluorofenil)acetilamino]pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico se hizo reaccionar con dimetilamina para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 14,0, 18,9, 26,1, 26,2, 35,9, 43,2, 47,9, 53,1, 59,3, 69,9, 102,9, 105,4, 112,4, 112,6, 131,7, 137,5, 169,2; EM m/z 436,2 (M + 1).

Ejemplo 44

{1-[1,1-Dimetil-2-(1-feniletilamino)etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico se hizo reaccionar con 1-feniletilamina para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 14,0, 19,0, 24,9, 26,0, 27,0, 36,0, 43,2, 53,2, 57,9, 58,6, 58,9, 102,6, 102,9, 103,1, 105,2, 112,4, 112,6, 112,6, 126,8, 127,1, 128,6, 131,7, 137,8, 138,8, 145,7, 161,9, 164,4, 164,5, 169,3; EM m/z 512,3 (M + 1).

Ejemplo 45

[1-(1,1-Dimetil-3-morfolin-4-ilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-3-oxopropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico se hizo reaccionar con morfolina para proporcionar el compuesto del título: EM m/z 492,2 (M + 1).

Ejemplo 46

[1-(1,1-Dimetil-3-pirrolidin-1-ilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-3-oxopropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-

difluorofenil)acetilamino]pentanoico se hizo reaccionar con pirrolidina para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 14,0, 18,9, 23,6, 28,4, 28,7, 36,0, 42,1, 43,2, 51,3, 53,1, 54,4, 57,5, 103,0, 105,3, 112,4, 112,6, 131,2, 137,8, 169,0, 169,2; EM m/z 476,2 (M + 1).

Ejemplo 47

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se hizo reaccionar con 6,8-difluoro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 14,2, 19,5, 19,6, 24,3, 26,6, 26,7, 28,2, 28,3, 28,8, 28,9, 29,7, 29,8, 36,6, 36,6, 52,1, 52,6, 56,0, 59,1, 59,1, 60,2, 60,8, 67,3, 100,8, 101,1, 101,3, 104,8, 110,5, 110,7, 131,1, 137,4, 172,2, 172,4; EM m/z 474,3 (M + 1).

Ejemplo 48

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(5-cloroindan-2-ilamino)pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se hizo reaccionar con 5-cloroindan-2-ona para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 14,2, 19,5, 24,3, 26,6, 26,7, 36,4, 39,3, 39,8, 40,0, 40,4, 56,0, 59,1, 59,2, 61,4, 67,3, 104,8, 125,1, 125,2, 125,9, 126,0, 126,9, 126,9, 131,2, 137,3, 140,1, 143,2, 143,6, 172,0; EM m/z 458,4 (M + 1).

Ejemplo 49

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(indan-2-ilamino)pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se hizo reaccionar con 2-indanona para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 14,2, 19,5, 24,3, 26,6, 26,7, 36,4, 39,9, 40,6, 56,0, 59,0, 61,4, 67,3, 104,8, 124,9, 125,0, 126,7, 126,8, 131,2, 137,4, 141,2, 141,7, 172,2; EM m/z 424,4 (M + 1).

Ejemplo 50

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se hizo reaccionar con 6-fluoro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 14,2, 19,6, 19,6, 24,3, 26,6, 28,1, 28,3, 29,2, 30,1, 35,9, 36,5, 36,6, 36,7, 53,2, 53,4, 56,0, 59,1, 60,4, 60,7, 67,3, 104,7, 104,8, 112,9, 113,1, 114,8, 114,9, 115,0, 115,1, 130,2, 130,7, 130,8, 130,8, 131,1, 137,3, 137,8, 138,1, 160,1, 162,5, 172,5; EM m/z 456,4 (M + 1).

Ejemplo 51

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se hizo reaccionar con 6-cloro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 14,2,

19,6, 19,6, 24,3, 26,6, 27,9, 28,0, 29,2, 30,0, 36,0, 36,5, 36,6, 36,9, 53,1, 53,3, 56,0, 59,1, 60,5, 60,8, 67,3, 104,7, 126,1, 128,5, 128,7, 130,7, 130,8, 131,2, 131,5, 131,6, 133,6, 137,3, 137,7, 138,0, 172,4; EM m/z 472,4 (M + 1).

Ejemplo 52

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se hizo reaccionar con 6,8-dicloro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 14,2, 19,5, 19,6, 24,3, 26,6, 26,6, 26,7, 28,5, 29,5, 34,0, 34,7, 36,6, 52,5, 53,2, 56,0, 59,1, 59,2, 60,1, 60,8, 67,3, 104,8, 126,7, 127,2, 127,3 131,1, 131,5, 131,7, 131,8, 131,9, 135,3, 137,3, 139,7, 140,0, 172,2, 172,4; EM m/z 506,4, 508,4 (M + 1).

Ejemplo 53

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se hizo reaccionar con 5,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 14,2, 19,5, 19,6, 21,0, 24,3, 25,3, 25,6, 26,6, 29,7, 30,7, 36,6, 37,1, 38,0, 53,0, 53,3, 56,0, 59,1, 60,4, 60,8, 67,3, 104,7, 127,9, 28,0, 128,6, 128,7, 131,1, 131,3, 131,6, 134,6, 135,1, 135,2, 136,4, 137,3, 172,5, 172,6; EM m/z 466,5 (M + 1).

Ejemplo 54

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se hizo reaccionar con 3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 14,2, 19,5, 19,6, 24,3, 26,6, 28,0, 28,3, 29,5, 30,5, 36,5, 36,6, 36,7, 37,5; 53,3, 53,6, 56,0, 59,1, 60,4, 60,8, 67,3, 104,7, 126,0, 126,1, 126,2, 128,8, 128,9, 129,5, 129,6, 131,1, 134,8, 135,3, 135,9, 136,3, 137,3, 172,6; EM m/z 438,5 (M + 1).

Ejemplo 55

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6-isopropil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se hizo reaccionar con 6-isopropil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 14,2, 19,5, 19,6, 24,3, 26,6, 26,7, 28,2, 28,5, 29,6, 30,6, 33,9, 36,4, 36,5, 37,3, 53,4, 53,8, 56,0, 59,1, 60,4, 60,8, 67,3, 104,7, 124,2, 126,7, 126,8, 129,5, 129,6, 131,1, 132,2, 132,7, 135,7, 136,0, 137,3, 146,7, 146,8, 172,5, 172,6; EM m/z 480,5 (M + 1).

Ejemplo 56

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(2- fluorofenil)-1-metiletilamino]pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-

aminopentanoico se hizo reaccionar con 1-(2-fluorofenil)propan-2-ona para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 14,2, 19,0, 19,4, 20,2, 21,2, 24,3, 26,6, 36,1, 36,5, 37,1, 37,3, 53,8, 54,3, 56,0, 59,0, 60,6, 61,2, 67,3, 104,7, 115,4, 115,6, 124,1, 124,2, 126,1, 128,2, 128,2, 131,1, 131,8, 131,9, 137,3, 162,7, 172,5; EM m/z 444,4 (M + 1).

Ejemplo 57

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[1-metil-2-(3-trifluorometilfenil)etilamino]pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se hizo reaccionar con 1-(3-trifluorometilfenil)propan-2-ona para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 14,0, 14,2, 19,1, 19,5, 20,0, 21,1, 24,3, 26,6, 26,6, 36,1, 36,5, 43,5, 44,1, 54,6, 55,2, 56,0, 59,1, 60,8, 61,1, 67,3, 104,6, 104,7, 123,4, 126,2, 129,0, 129,2, 131,1, 133,0, 137,2, 140,1, 172,3; EM m/z 494,3 (M + 1).

Ejemplo 58

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se hizo reaccionar con 5,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 14,2, 19,6, 19,6, 20,6, 24,3, 26,6, 28,4, 29,3, 36,5, 36,6, 37,1, 52,6, 56,0, 59,1, 60,6, 67,2, 101,3, 104,7, 111,2, 131,1, 172,3; EM m/z 474,4 (M + 1).

Ejemplo 59

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se hizo reaccionar con 6-bromo-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 14,2, 19,6, 19,6, 24,3, 26,6, 27,8, 28,0, 29,1, 30,0, 36,0, 36,5; 36,6, 36,9, 53,0, 53,1, 56,0, 59,1, 59,1, 60,5, 60,7, 67,3, 104,7, 104,8, 119,6, 119,7, 129,0, 131,1, 131,1, 131,5, 131,6, 133,7, 134,2, 127,3, 137,3, 138,2, 138,5, 172,4, 172,4 ; EM m/z 516,3, 518,3 (M + 1).

Ejemplo 60

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)etilamina]pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se hizo reaccionar con (3,5-difluorofenil)acetaldehído para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 14,1, 19,4, 24,3, 26,7, 36,0, 36,4, 50,0, 56,0, 59,1, 63,1, 67,2, 101,8, 102,1, 102,3, 104,8, 111,5, 111,8, 131,2, 137,3, 143,5, 162,0, 162,1, 164,5, 164,6, 171,7; EM m/z 448,4 (M + 1).

Ejemplo 61

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilamino]pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se hizo reaccionar con 1-(3,5-difluorofenil)propan-2-ona para

proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz), 14,0, 14,1, 19,2, 19,5, 20,1, 21,1, 24,3, 26,6, 36,1, 36,6, 43,6, 44,1, 54,4, 54,9, 56,0, 59,1, 59,1, 60,9, 61,1, 67,3, 101,8, 101,9, 102,0, 102,2, 102,3, 102,4, 104,7, 104,7, 112,0, 112,1, 112,2, 112,3, 112,3, 112,4, 112,5, 131,1, 137,2, 137,3, 143,1, 143,1, 161,8, 162,0, 164,3, 164,4, 172,1, 172,4; EM m/z 462,4 (M + 1).

Ejemplo 62

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

La [1-(1-etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se hizo reaccionar con 6,8-difluoro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 10,9, 14,1, 14,2, 19,5 19,6, 28,2, 28,6, 28,7, 28,9, 29,6, 29,9, 36,5, 36,6, 51,9, 52,3, 60,1, 60,6, 62,9, 100,7, 100,9, 101,2, 104,2, 110,5, 110,6, 110,8, 118,2, 118,5, 132,4, 137,9, 138,0, 139,6, 139,9, 159,8, 162,1, 162,2, 172,2, 172,4; EM m/z 419,2 (M + 1); separación quiral usando columna Chiralpak AD, elución heptano: etanol 85:15; caudal 275 ml/min.

Ejemplo 63

[1-(1,1-Dimetil-3-morfolin-4-ilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-3-morfolin-4-ilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se hizo reaccionar con 6,8-difluoro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN 14,2, 19,5 19,6, 28,2,

28,3, 28,5, 28,6, 28,6, 28,7, 28,8, 29,7, 29,8, 30,8, 36,5, 36,6, 39,8, 52,3, 52,7, 54,0, 57,2, 57,3, 60,3, 60,8, 67,1, 100,8, 101,1, 101,3, 104,6, 104,7, 110,5, 110,6, 110,8, 110,9, 130,5, 137,6, 137,7, 139,9, 159,7, 162,3, 172,3, 172,5; EM m/z 504,2 (M + 1).

Ejemplo 64

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se hizo reaccionar con 6,8-difluoro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona para proporcionar el compuesto del título: Diast nº 1 (TR 12 min) 14,2, 19,5, 2,9, 26,0, 28,2, 28,9, 29,7, 36,5, 52,9, 55,5, 58,9, 60,9, 67,5, 68,9, 101,1, 104,5, 110,7, 131,2, 137,4, 172,4; EM m/z 490,3 (M + 1). Diast nº 2 (TR 18 min) 14,2, 19,6, 25,9, 26,0, 28,3 28,9, 29,6, 36,5, 52,5, 55,5, 58,8, 60,4, 67,5, 68,9, 101,1, 104,5, 110,6, 131,2, 137,3, 172,2; EM m/z 490,3 (M + 1). Separación quiral usando una columna Kromasil TBB, elución heptano/IPA, 95/5, caudal 85 ml/min.

Ejemplo 65

{1-[1,1-Dimetil-2-(1-feniletilamino)etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5- difluoro-fenil)acetilamino]pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico se hizo reaccionar con 1-feniletilamina para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,9, 18,9, 24,9, 25,9, 26,9, 36,0, 43,1, 53,1, 57,9, 58,5, 58,9, 102,6, 102,9, 103,1, 105,2, 112,3, 112,5, 112,6, 126,7, 127,1, 128,6, 131,7, 137,7, 138,7, 145,7, 161,9, 164,4,

164,4, 169,2; EM m/z 512,3 (M + 1).

Ejemplo 66

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se hizo reaccionar con 6,8-dicloro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,2, 19,5, 25,9, 26,0, 28,5, 29,4, 34,0, 34,6, 36,5, 52,7, 53,4, 55,5, 58,9, 60,9, 67,5, 68,9, 104,6, 126,7, 127,2, 127,3, 131,2, 131,4, 131,8, 137,4, 139,9.

Ejemplo 67

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-4-metilpentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-amino-4-metilpentanoico se hizo reaccionar con 6,8-dicloro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona para proporcionar el compuesto del título: EM m/z 448,4 (M + 1).

Ejemplo 68

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]propionamida

La 2-amino-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]propionamida se hizo reaccionar con 6,8-dicloro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 20,5, 24,2, 26,6, 28,2, 28,9, 29,0, 29,5, 29,7, 51,9, 52,3, 55,5, 56,0, 56,0, 59,1, 59,1, 67,2, 100,7, 101,0, 101,2, 104,8, 110,6, 110,8, 118,1, 131,1, 137,3, 139,9,

159,8, 162,3, 172,5, 172,6; EM m/z 446,2 (M + 1).

Ejemplo 69

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8- difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico se hizo reaccionar con dimetilamina para proporcionar el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,2, 19,5, 19,6, 26,2, 26,2, 26,3, 28,2, 28,3, 28,8, 29,6, 29,8, 36,6, 48,0, 52,3, 52,8, 58,9, 59,0, 60,3, 60,8, 70,0, 101,0, 104,6, 110,7, 131,2, 137,3, 159,8, 162,2, 172,4, 183,1, 183,9; EM m/z 448,4 (M + 1).

Ejemplo 70

Éster metílico del ácido 4-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}benzoico

El éster metílico del ácido 4-[4-(2-aminopentanoilamino)imidazol-1-il]benzoico se hizo reaccionar con 6,8-difluoro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona para proporcionar el compuesto del título: EM m/z 483,2 (M + 1).

Ejemplo 71

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,1-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se hizo reaccionar con 6,8-difluoro-1,1-dimetil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,3, 19,4, 19,7, 22,5, 23,0, 24,3, 24,8, 26,3, 26,6, 27,4, 27,5, 29,7, 36,4,

37,1, 38,0, 45,8, 47,6, 56,0, 59,2, 60,7, 62,5, 63,0, 65,5, 67,3, 104,7, 104,8, 111,0, 110,2, 112,5, 131,1, 131,2, 137,2, 172,2; EM m/z 502,3 (M + 1).

Ejemplo 72

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6-isopropil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se hizo reaccionar con 6-isopropil-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,1, 19,5, 19,6, 24,2, 26,6, 26,7, 28,2, 28,4, 29,6, 30,6, 33,9, 36,3, 36,5, 37,2, 53,4, 53,7, 56,0, 59,1, 60,3, 60,8, 67,3, 104,6, 124,1, 126,7, 126,8, 129,5, 129,6, 131,1, 132,1, 135,7, 136,0, 137,3, 146,7, 146,8, 172,4, 172,6; EM m/z 480,5 (M + 1).

Los siguientes ejemplos se prepararon usando el procedimiento general I:

Ejemplo 73

[1-(2-Hidroxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

El éster metílico del ácido 2-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}-2-metilpropiónico se redujo usando LAH para producir el compuesto del título: mezcla de diastereómeros 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,1, 14,2, 14,4, 19,4, 19,5, 21,2, 22,7, 24,7, 24,8, 24,9, 28,1, 28,3, 28,8, 28,9, 29,6, 29,7, 36,4, 52,1, 52,7, 59,3, 60,0, 60,6, 60,7, 70,5, 100,8, 101,0, 101,3, 104,6, 110,5, 110,6, 110,7, 110,8, 117,9, 118,1, 118,4, 118,6, 131,2, 131,3, 137,3, 137,4, 139,5, 139,6, 139,7, 139,8, 139,9, 139,9, 159,7, 159,8, 159,9, 162,1, 162,2, 162,3, 172,4, 172,6; EM m/z 421,4 (M + 1).

Ejemplo 74

[1-(2-Hidroxietil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

El éster metílico del ácido (4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)acético se redujo usando LAH para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 12,8, 19,0, 34,3, 41,6, 49,8, 53,6, 61,1, 101,6, 101,8, 102,1, 108,4, 111,9, 112,1, 112,1, 134,0, 136,6, 162,0, 164,5, 170,3, 171,4; EM m/z 381,1 (M + 1).

Ejemplo 75

[1-(2-Hidroxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

El éster metílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)-2-metilpropiónico se redujo usando LAH para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,9, 18,9, 24,7, 24,8, 35,5, 42,8, 53,2, 59,5, 70,1, 102,5, 102,8, 103,0, 105,6, 112,3, 112,4, 112,5, 112,6, 131,8, 137,1, 138,6, 138,7, 161,8, 161,9, 164,3, 164,4, 169,4, 169,8; EM m/z 409,2 (M + 1).

Ejemplo 76

[1-(3-Hidroxi-1,1-dimetilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

El éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)-3-metilbutírico se redujo para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,0, 18,9, 26,2, 28,8, 29,3, 36,1, 43,1, 44,9, 53,1, 57,5, 58,2, 103,1, 105,2, 112,3, 112,6,

131,5, 137,7, 168,9, 169,7; EM m/z 423,2 (M + 1).

Ejemplo 77

(1-Piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

El éster terc-butílico del ácido 4-(4-[2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)piperidin-1-carboxílico (1,1 g, 2,1 mmoles) se disolvió en 20 ml de cloruro de metileno y se añadieron 1,6 ml de ácido trifluoroacético. La reacción se agitó durante toda una noche, se extrajo con bicarbonato sódico, y se usó sin purificación posterior para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 12,8, 18,9, 29,9, 34,1, 41,5, 43,2, 52,4, 53,7, 101,8, 105,6, 111,9, 112,1, 132,0, 137,1, 170,4, 171,5; EM m/z 420,1 (M + 1).

Ejemplo 78

[1-(1-Metilpiperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

La (1-piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico (200 mg, 4,8 mmoles) se disolvió en 5 ml de THF y 0,5 ml de agua y 0,04 ml de formaldehído al 38% y se añadieron 0,06 ml de ácido fórmico. La reacción se calentó durante 12 horas a 80ºC. La solución se extrajo con cloruro de metileno y bicarbonato sódico. Los extractos orgánicos resultantes se concentraron y se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,9, 18,9, 33,3, 36,0, 43,1, 46,1, 53,0, 54,7, 55,3, 102,6, 102,9, 103,1, 105,9, 112,3, 112,6, 131,5, 137,7, 138,7, 162,0, 164,5, 169,2; EM m/z 432,2 (M

+ 1).

Ejemplo 79

[1-(1-Acetilpiperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

La (1-piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico (200 mg, 4,8 mmoles) se disolvió en 5 ml de cloruro de metileno, se cargó con 0,08 ml de trietilamina, y 0,03 ml de cloruro de acetilo a 0°C. La reacción se agitó durante 12 horas, se inactivó con bicarbonato sódico, se extrajo cloruro de metileno y se concentró. El compuesto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,9, 18,9, 21,6, 32,8, 33,7, 36,0, 40,7, 43,0, 45,4, 53,1, 55,5, 102,6, 102,8, 103,1, 105,6, 105,7, 112,3, 112,4, 112,5, 131,5, 137,8, 169,1, 169,3, 169,5; EM m/z 462,25 (M + 1).

Ejemplo 80

{1-[1-(3,3-Dimetilbutiril)piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 21; la (1-piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico se acopló con cloruro de t-butilacetilo para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,9, 18,9, 30,2, 31,6, 33,0, 33,8, 36,0, 40,6, 43,0, 44,9, 45,7, 53,0, 55,7, 102,6, 102,8, 103,1, 105,8, 112,3, 112,4, 112,5, 112,6, 131,5, 137,8, 138,8, 138,9, 161,8, 162,0, 164,3, 164,5, 169,3, 169,5, 170,6; EM m/z 518,30 (M + 1).

Ejemplo 81

{1-[1-(3,3-Dimetilbutil)piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5- difluorofenil)acetilamino]pentanoico

La (1-piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico (100 mg, 2,4 mmoles) se cargó con 1 ml de THF, 1 ml de dicloroetano, 0,06 ml de trietilamina, 0,03 ml de 3,3-dimetilbutiraldehído, y 63 mg de triacetoxiborohidruro de sodio. La reacción se agitó durante toda una noche, se inactivó con bicarbonato sódico, se extrajo con cloruro de metileno y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,9, 18,8, 29,7, 29,9, 33,3, 36,0, 40,9, 43,1, 52,9, 53,1, 54,5, 55,9, 102,8, 103,1, 105,9, 112,3, 112,4, 112,5, 112,6, 131,5, 137,6, 169,2; EM m/z 504,3 (M + 1).

Ejemplo 82

{1-[1-(2,2-Dimetilpropil)piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 81; la (1-piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico se hizo reaccionar con trimetilacetaldehído para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,0, 18,8, 27,8, 30,5, 33,3, 33,8, 36,0, 43,1, 53,1, 53,3, 55,9, 69,6, 102,6, 102,9, 103,1, 105,8, 112,3, 112,6, 131,5, 137,6, 138,7, 162,0, 164,4, 169,2; EM m/z 490,3 (M + 1).

Ejemplo 83

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[6-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino]pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H- imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico (1 equiv.) se disuelve en dimetoxietano:agua 3:1 y $Pd(PPh_3)_4$ (0,03 equiv.) y se añade carbonato sódico (3 equiv.) y la reacción se calienta a 90ºC durante toda una noche. La reacción se enfría, se añade agua, y se extrae con cloruro de metileno. Se seca el disolvente, se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título: EM m/z 532,5 (M + 1).

Ejemplo 84

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metilamino]pentanoico

La [1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H- imidazol-4-il)amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico (1 equiv.) se disuelve en metanol y se añade a la reacción formalina (4 equiv.) y cianoborohidruro de sodio (2,0 equiv.) La reacción se agita a TA durante 3 horas, se inactiva con agua, y se extrae con cloruro de metileno. Se seca el disolvente, se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título: Diagnóstico 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 55,9, 57,0, 57,1, 56,0, 65,1, 67,2, 101,0, 104,5, 110,5, 110,7, 131,1; EM m/z 488,4 (M + 1).

Ejemplo 85

[7-(2,2-Dimetilpropil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

El éster terc-butílico del ácido {1-[1-(1,1-dimetil-2-oxoetil)-1H-imidazol-4--ilcarbamoil]butil}carbámico (1 equiv.) se combinó con 2,2-dimetilpropilamina (2 equiv.), tamices moleculares 4A, y cloruro de metileno. A la reacción se añade borohidruro de sodio (1 equiv.) y la reacción se agita durante 3 horas, se inactiva con bicarbonato sódico, y se extrae con cloruro de metileno. El disolvente se seca, se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título:

A la amina anterior (1 equiv.) en THF:agua 9:1 se añade formalina (1,1 equiv.) y ácido fórmico (2 equiv.) y la reacción se calentó a 80°C durante 5 horas. La reacción se inactivó con bicarbonato sódico y se extrajo con cloruro de metileno. El disolvente se seca, se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el éster terc-butílico del ácido {1-[7-(2,2-dimetilpropil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-ilcarbamoil]butil}carbámico.

Siguiendo el procedimiento general D, la desprotección produjo la [7-(2,2-dimetilpropil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-il]amida del ácido 2-aminopentanoico

Siguiendo el procedimiento de acoplamiento general A, la [7- (2,2-dimetilpropil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-il]amida del ácido 2-aminopentanoico se acopla con ácido (3,5-difluorofenil)acético para proporcionar el compuesto del título: Diagnóstico 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 13,5, 18,9, 27,4, 28,1, 28,6, 33,5, 35,4, 43,1, 52,8, 53,2, 56,2, 65,7, 69,9, 102,9, 112,3, 112,6, 117,4, 129,2, 169,9; EM m/z 490,5 (M + 1).

Ejemplo 86

{1-[2-(2,2-Dimetilpropilamino)-1,1-dimetiletil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

Combinar clorhidrato del éster metílico de L-norvalina (1 equiv.) con 6,8-difluoro- 3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (1 equiv.) en cloruro de metileno y agitar durante 30 minutos y añadir triacetoxiborohidruro de sodio (1,1 equiv.) y agitar a TA durante toda una noche. La reacción se inactiva con bicarbonato sódico acuoso, se extrae con cloruro de metileno, se seca, y se concentra. El material resultante se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice para producir los diastereómeros separados de éster metílico del ácido 2-(6,8-difluoro- 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico. Diastereómero 1; 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,0, 19,4, 27,7, 28,2, 29,5, 29,6, 36,3, 51,1, 58,7, 100,7, 100,9, 101,2, 110,5, 110,7, 110,8, 118,5, 116,6, 141,1, 159,7, 159,8, 162,1, 176,7; EM m/z 298,3 (M + 1). Diastereómero 2; diagnóstico 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,0, 19,3, 28,3, 28,4, 28,5, 30,3, 36,4, 51,1, 52,0, 58,5, 100,7, 100,9, 101,2, 110,5, 110,7, 176,8; EM m/z 298,3 (M + 1).

El éster metílico del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico (1 equiv.) se disuelve en THF:agua (5:1) y se añade LiOH (1,2 equiv.). La reacción se agita durante toda una noche a TA, el disolvente se retira, se añade agua, y se ajusta el pH hasta 7 usando ácido clorhídrico 1 N. Se filtra el sólido, se lava con agua y éter dietílico, y se seca para producir el ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico; derivado ácido de diastereómero 1; 1H RMN (CD3OD, 400 MHz) 0,99 (t, 3H, J = 7,5), 1,47 (m, 2H), 1,82 (m, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), (EM m/z 284,3 (M + 1). Derivado ácido de diastereómero 2; 1H RMN (CD3OD, 400 MHz) 0,94 (t, 3H, J = 7,6),

1,42 (m, 2H), 1,56 (m, 3H), 1,96 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,85 (m, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 6,64 (m, 2H), EM m/z 284,2 (M + 1).

Combinar el ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico (1 equiv.) derivado del diastereómero nº 2 anterior, TPTU (1 equiv.), diisopropiletilamina (2 equiv.) en DMF seguido de 1-[2-(2,2-dimetilpropilamino)-1,1-dimetiletil]-1H-imidazol-4-ilamina (2 equiv.) en cloruro de metileno. La reacción se agita durante toda una noche a TA, se inactiva con bicarbonato sódico acuoso, y se extrae con cloruro de metileno. El disolvente se seca, se concentra, y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice para producir el diastereómero nº 2 del compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,1, 19,5, 26,4, 27,8, 28,2, 28,9, 29,8, 32,1, 36,6, 38,8, 52,8, 59,1, 60,9, 61,3, 63,0, 100,8, 101,0, 101,3, 104,5, 110,6, 110,8, 110,9, 131,2, 137,6, 139,8, 159,8, 172,4; EM m/z 490,2 (M + 1).

Combinar el ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico (1 equiv.) derivado del diastereómero nº 1 anterior, TPTU (1 equiv.), diisopropiletilamina (2 equiv.) en DMF seguido de 1-[2-(2,2-dimetilpropilamino)-1,1-dimetiletil]-1H-imidazol-4-ilamina (2 equiv.) en cloruro de metileno. La reacción se agita durante toda una noche a TA, se inactiva con bicarbonato sódico acuoso, y se extrae con cloruro de metileno. El disolvente se seca, se concentra, y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice para producir el diastereómero nº 1 del compuesto del título:

Ejemplo 87

[1-(1,1-Dimetil-2-piperidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 86, el ácido 2-(6,8-difluoro-

1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico (diastereómero nº 2) se hace reaccionar con 1-(1,1-dimetil-2-piperidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-ilamina para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,1, 19,5, 24,1, 25,8, 25,9, 26,7, 28,2, 28,9, 29,8, 36,6, 38,8, 52,8, 56,8, 59,1, 60,9, 69,1, 100,8, 101,0, 101,3, 104,6, 110,7, 110,8, 118,2, 131,3, 137,2, 139,9, 172,3; EM m/z 488,3 (M + 1).

Ejemplo 88

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 86, el ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico (diastereómero nº 2) se hizo reaccionar con 1-(2-dimetilamino-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-ilamina para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,1, 19,5, 26,2, 28,2, 28,8, 28,9, 29,8, 36,6, 48,0, 52,8, 59,0, 60,9, 70,0, 100,8, 101,1, 101,3, 104,6, 110,7, 110,8, 131,3, 137,4, 172,3; EM m/z 448,3 (M + 1).

Ejemplo 89

{1-[1,1-Dimetil-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 86, el ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico (diastereómero nº 2) se hizo reaccionar con 1-[1,1-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil]-1H-imidazol-4-ilamina para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,1, 19,5, 26,0, 28,2, 28,8, 29,8, 36,6, 38,8, 50,5, 50,8, 51,1, 51,4, 52,7, 58,6, 58,7, 60,8, 100,8, 101,0, 101,3, 104,3, 110,7, 110,8, 110,9, 118,0, 118,1, 124,2,

127,0, 131,2, 138,0, 139,8, 159,9, 172,6; EM m/z 502,2 (M + 1).

Ejemplo 90

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 86, el ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico (diastereómero nº 2) se hizo reaccionar con 1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-4-nitro-1H-imidazol para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,2, 19,5, 24,3, 26,6, 28,2, 28,8, 28,9, 29,8, 36,6, 52,8, 56,0, 59,1, 60,9, 67,3, 100,8, 101,1, 101,3, 104,8, 110,7, 110,9, 112,5, 131,2, 137,3, 172,4; EM m/z 474,3 (M + 1).

Ejemplo 91

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 86, el ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico (diastereómero nº 1) se hizo reaccionar con 1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-4-nitro-1H-imidazol para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,2, 19,6, 24,3, 26,6, 28,2, 28,6, 29,6, 36,6, 51,9, 56,0, 59,3, 60,3, 67,2, 100,8, 101,0, 101,3, 104,9, 110,7, 112,5, 130,8, 172,6; EM m/z 474,3 (M + 1).

Ejemplo 92

[1-(3-Hidroxiciclobutil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 86, el ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico (diastereómero nº 2) se hizo reaccionar con 3-(4-aminoimidazol-1-il)ciclobutanol para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,1, 19,5, 28,2, 28,9, 29,7, 36,5, 40,2, 41,9, 43,4, 48,7, 52,9, 60,5, 60,9, 64,5, 100,8, 101,1, 101,3, 105,1, 105,3, 110,7, 110,9, 131,6, 131,9, 137,7, 139,8, 159,8, 162,3, 172,6; EM m/z 419,2 (M + 1).

Ejemplo 93

{1-[2-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)-1,1-dimetiletil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2- (6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 86, el ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico (diastereómero nº 2) se hizo reaccionar con 1-[2-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-1,1-dimetiletil]-1H-imidazol-4-ilamina para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,1, 19,1, 19,5, 25,9, 28,2, 28,9, 29,7, 36,6, 38,8, 53,0, 58,9, 61,0, 61,3, 68,5, 72,1, 74,4, 76,9, 77,3, 77,6, 100,8, 101,1, 101,3, 104,7, 110,7, 110,9, 117,9, 131,2, 137,3, 139,8, 159,8, 162,3, 172,3; EM m/z 518,2 (M + 1).

Ejemplo 94

{1-{2-[(2,2-Dimetilpropil)metilamino]-1,1-dimetiletil}-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 86, el ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico (diastereómero nº 2) se hizo reaccionar con 1-{2-[(2,2-dimetilpropil)metilamino]-1,1-dimetiletil}-1H-imidazol-4-ilamina para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz)

14,2, 19,5, 26,8, 28,2, 28,8, 28,9, 29,8, 33,4, 36,6, 46,6, 52,8, 59,4, 59,5, 60,9, 72,4, 74,2, 101,1, 104,8, 106,9, 110,7, 110,9, 118,0, 131,1, 137,4, 139,3, 139,8, 162,2, 172,4, 194,6; EM m/z 504,4 (M + 1).

Ejemplo 95

{1-[1,1-Dimetil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 86, el ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico (diastereómero nº 2) se hizo reaccionar con 1-[1,1-dimetil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-ilamina para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,2, 19,5, 25,8, 25,9, 28,2, 28,9, 29,7, 36,5, 46,1, 52,9, 55,0, 55,7, 59,0, 60,9, 68,2, 101,1, 101,3, 104,5, 110,9, 131,3, 137,3, 172,3; EM m/z 503,3 (M + 1).

Ejemplo 96

[1-(2-Morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

La [1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico (1 equiv.) se disolvió en piridina y se trató con cloruro de metanosulfonilo (2,2 equiv.) a 0ºC. La reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 4 horas, se inactivó con bicarbonato sódico, y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos se secaron y se concentraron para proporcionar el éster 2-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)etílico del ácido metanosulfónico que se usó sin posterior purificación.

El éster 2-(4-[2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)etílico del ácido metanosulfónico (1 equiv.) se disolvió en acetonitrilo y se trató con carbonato potásico (1,5 equiv.) y morfolina (3 equiv.). La reacción se calentó hasta 65ºC durante 18 horas y se inactivó con agua, se extrajo con cloruro de metileno, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,0, 18,9, 36,0, 43,1, 45,1, 53,1, 53,9, 58,9, 67,1, 102,6, 102,9, 107,9, 112,3, 112,6, 133,5, 137,6, 139,0, 161,0, 162,0, 169,3, 169,4; EM m/z 450,1 (M + 1).

Ejemplo 97

{1-[2-(2,2-Dimetilpropilamino)etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el ejemplo 96 usando 2,2-dimetilpropilamina para producir el compuesto del título: 13C RMN (100 MHz, CDCl3) 14,0, 18,8, 27,8, 31,8, 35,9, 43,1, 47,9, 50,9, 53,2, 62,0, 102,9, 107,7, 112,3, 112,6, 133,5, 137,7, 169,3; EM m/z 450,2 (M + 1).

Ejemplo 98

{1-[2-(4-Metilpiperazin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento mostrado en el ejemplo 96 usando N-metilpiperazina para producir el compuesto del título: 13C RMN (100 MHz, CDCl3) 14,0, 18,9, 36,0, 43,1, 45,4, 46,1, 53,1,

53,4, 55,1, 58,4, 102,8, 107,9, 112,3, 112,6, 133,5, 137,5, 139,0, 162,0, 164,3, 169,3, 169,5; EM m/z 463,3 (M + 1).

Ejemplo 99

[1-(2-Hidroxi-1,1,2-trimetilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

A una solución del éster metílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)-2-metilpropiónico (1 equiv.) en tetrahidrofurano a -78ºC se añade metil litio - bromuro de litio (5 equiv., 1,5 M en éter) gota a gota. La reacción se agita durante 30 minutos, se inactiva con agua, y se extrae con cloruro de metileno. El disolvente se seca, se concentra y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título: 13C RMN (100 MHz, CDCl3) 14,0, 18,9, 24,3, 25,2, 26,0, 35,9, 42,9, 53,1, 64,7, 74,4, 102,8, 107,2, 112,4, 112,6, 133,3, 136,3, 169,0, 169,2; EM m/z 437,3 (M + 1).

Ejemplo 100

1-(3-Hidroxi-1,1,3-trimetilbutil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 99, el éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)-3-metilbutírico se hizo reaccionar con metil litio - bromuro de litio para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 14,0, 18,9, 29,9, 30,3, 31,5, 36,0, 43,1, 53,1, 53,7, 58,2, 70,9, 102,9, 105,6, 112,3, 112,6, 131,7, 137,5, 138,5, 164,4, 169,1, 169,3; EM m/z 451,2 (M + 1).

Ejemplo 101

[1-(2-Etil-2-hidroxi-1,1-dimetilbutil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

A una solución del éster metílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)-2-metilpropiónico (1 equiv.) en tetrahidrofurano a -0°C se añade etillitio (5 equiv., benceno 0,5 M/ciclohexano) gota a gota. La reacción se agita durante 30 minutos, se inactiva con agua, y se extrae con cloruro de metileno. El disolvente se seca, se concentra y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título: 13C RMN (100 MHz, CDCl3) 9,0, 9,3, 14,0, 18,9, 24,5, 25,2, 27,3, 27,5, 36,0, 43,0, 53,1, 65,9, 102,5, 102,8, 103,0, 107,2, 112,4, 112,6, 112,7, 133,3, 136,3, 138,6, 164,3, 164,5, 169,0, 169,1; EM m/z 465,3 (M + 1).

Ejemplo 102

1-(3-Etil-3-hidroxi-1,1,-dimetilpentil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 101, el éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)-3-metilbutírico se hizo reaccionar con etillitio para producir el compuesto del título: 13C RMN (CDCl3, 100 MHz) 7,9, 8,2, 14,0, 18,8, 29,9, 30,7, 31,5, 32,2, 36,0, 43,1, 49,2, 53,1, 58,2, 75,1, 102,9, 103,1, 105,5, 112,3, 112,6, 131,8, 137,4, 162,0, 168,9, 169,2; EM m/z 479,3 (M + 1).

Ejemplo 103

Los siguientes compuestos se preparan utilizando los procedimientos descritos anteriormente.

(1-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(1-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-[2-(3,5- difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]pentanoico;

(1-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoico;

(1-terc-Butil-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

2-[2-(3,5-Difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]-N-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)propionamida;

(1-Isopropil-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoico;

{1-[2-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)-1,1-dimetiletil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[1-(2,2-Dimetilpropil)azetidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[1-(2,2-Dimetilpropionil)azetidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(2-Isopropoxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(5,7-difluorocroman-3-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(4,6-difluorotriciclo[6.2.2]dodeca-2(7),3,5-trien-9-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(naftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(quinolin-3-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(1-metil-1H-indol-3-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-2-trifluorometil-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-2-fluoro-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-2-fenil-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-5-fenil-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-5-trifluorometil-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

Éster metílico del ácido 5-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}-3-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-3H-imidazol-4-carboxílico;

(6,6-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-1-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(6-Metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(3,4-Dihidro-2H-imidazo[5,1-b][1,3]oxazin-8-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(1H-Imidazo[1,2-a]piridin-3-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)etilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxietilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(3,5-difluorobencilamino)pentanoico;

[1-(1-Dimetilaminometilciclopentil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4,-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico; y

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8- difluoro-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico.

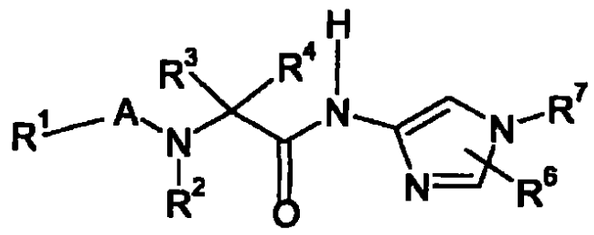
La invención descrita y reivindicada en esta memoria descriptiva no está limitada en alcance por las realizaciones específicas descritas en esta memoria descriptiva, ya que estas realizaciones se proponen como ilustraciones de varios aspectos de la invención. Cualquier realización equivalente se propone estar dentro del alcance de esta invención. De hecho, diversas modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en esta memoria descriptiva serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la

descripción anterior. Tales modificaciones también se pretendeque caigan dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

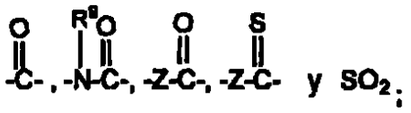
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

en la que A está ausente o se selecciona entre



Z se selecciona entre $-CH_2$, -CH(OH), -CH(alquilo C_1 - C_8), -CH(alcoxi C_1 - C_8), $-CH(NR^9R^{10})$, $-CH(CH_2(OH))$, -CH(CH(alquilo C_1 - C_4)(OH)) y -CH(C(alquilo C_1 - C_4)(alquilo C_1 - C_4)(OH)),

R^1 se selecciona entre alquilo C_1 - C_{20}, alquenilo C_2 - C_{20}, alquinilo C_2 - C_{20}, alcoxi C_1 - C_{20}, alquenoxi C_2 - C_{20}, hidroxialquilo C_1 - C_{20}, cicloalquilo C_3 - C_8, benzo (cicloalquilo C_3 - C_8), benzo (heterocicloalquilo C_3 - C_8), cicloalquenilo C_4 - C_8, bi- o tricicloalquilo (C_5 - C_{11}), benzo bi- o tricicloalquilo (C_5 - C_{11}), bi- o tricicloalquenilo (C_7 - C_{11}), heterocicloalquilo de (entre 3 y 8 eslabones), arilo C_6 - C_{14} y heteroarilo de (entre 5 y 14 eslabones), en el que cada átomo de hidrógeno de dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi y alquenoxi se reemplaza

opcional e independientemente con halo, y en el que dicho cicloalquilo, benzo (cicloalquilo C_3 - C_8), cicloalquenilo, heterocicloalquilo de (entre 3 y 8 eslabones, arilo C_6 - C_{14}, y heteroarilo de (entre 5 a 14 eslabones) está opcional e independientemente sustituido con entre uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1 - C_{10} opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos halo, alcoxi C_1 - C_{10} opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos halo, hidroxialquilo C_1 - C_{10}, halo, -OH, -CN, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, cicloalquilo C_3 - C_8 y heterocicloalquilo de (entre 3 y 8 eslabones);

R^2 se selecciona entre H, alquilo C_1 - C_6, alquenilo C_2 - C_6, cicloalquilo C_3 - C_8 y cicloalquenilo C_3 - C_8, en el que R^2 se sustituye opcional e independientemente con entre uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos halo, alcoxi C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos halo, halo y -OH.

o R^1 o R^2 junto con el grupo A cuando está presente y el átomo de nitrógeno al que R^2 está unido, o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que R^1 y R^2 están unidos cuando A está ausente, pueden opcionalmente formar un anillo de cuatro a ocho eslabones;

R^3 se selecciona entre H, alquilo C_1 - C_6, alquenilo C_2 - C_6, alquinilo C_2 - C_6, cicloalquilo C_3 - C_6, cicloalquenilo C_5 - C_8 y heterocicloalquilo de (entre 3 y 8 eslabones), en el que dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y heterocicloalquilo están cada uno de ellos opcional e independientemente sustituido con entre uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_1 - C_4, halo, -OH, -S alquilo

(C_1 - C_4) , -O-alquilo (C_1 - C_4) y heterocicloalquilo de (entre 3 y 8 eslabones);

R^4 es H, alquilo C_1 - C_6 o halo;

o R^3 y R^4 pueden junto con el átomo de carbono al que están unidos opcionalmente forman un resto seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, morfolino, piperidino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo y perhidro-2H-pirano, en el que dicho resto formado por R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido con entre uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos halo, alcoxi C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos halo, halo, -OH, -CN y alilo;

R^5 se selecciona entre H, alquilo C_1 - C_6, alquileno C_2 - C_6, alcoxi C_1 - C_6, halo, -CN, cicloalquilo C_3 - C_{12}, cicloalquenilo C_4 - C_{12}, heteroarilo de (entre 5 y 10 eslabones)y arilo C_6 - C_{10}, , en el que dicho alquilo, alquileno y alcoxi de R^5 están cada uno de ellos opcional e independientemente sustituidos con entre uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo y -CN, y en el que dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroarilo y arilo y heteroarilo de R^5 están cada uno de ellos opcional e independientemente sustituidos con entre uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos halo, alcoxi C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos halo, halo y -CN.;

R^7 se selecciona entre H, alquilo C_1 - C_{20}, alcoxi C_1 - C_{20}, hidroxialquilo C_1 - C_{20}, cicloalquilo C_3 - C_{12}, cicloalquenilo C_4 - C_{12}, bi- o tricicloalquilo (C_5 - C_{20}), bi- o tricicloalquenilo (C_7 - C_{20}), heterocicloalquilo de (entre 3 y 12 eslabones), heterobi- o heterotricicloalquilo de (entre 7 y 20 eslabones), arilo

C_6 - C_{14} y heteroarilo de (entre 5 y 15 eslabones), en el que R^7 se sustituye opcional e independientemente con entre uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1 - C_{20} opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos halo, alcoxi C_1 - C_{20}, -OH, -CN, -NO_2, -NR^9R^{10}, - $C(=O)NR^9R^{10}$, -$C(=O)R^{11}$, -$C(=O)OR^{11}$, -$S(O)_nNR^9R^{10}$, -$S(O)_nR^{11}$, cicloalquilo C_3 - C_{12}, heterocicloalcoxi de (entre 4 y 12 eslabones) opcionalmente sustituido con entre uno a tres grupos OH o halo, heterocicloalquilo de (entre 4 y 12 eslabones), arilo C_6 - C_{14}, heteroarilo de (entre 5 y 15 eslabones), ariloxi C_6 - C_{12} y heteroariloxi de (entre 5 y 12 eslabones);

o R^6 y R^7 pueden junto con los átomos de carbono y nitrógeno al que están respectivamente unidos opcionalmente formar un anillo heterocicloalquilo de (entre 5 y 8 eslabones), un anillo heterocicloalquenilo de (entre 5 y 8 eslabones) o un anillo heteroarilo de (entre 6 y 8 eslabones) , en el que heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo y heteroarilo están opcional e independientemente sustituidos cada uno con entre uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_1 - C_6, opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos halo, alcoxi C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos halo, hidroxialquilo C_1 - C_6, -OH, -$(CH_2)_{cero-10}NR^9R^{10}$, -$(CH_2)_{cero-10}C(=O)NR^9R^{10}$, -$SO_2NR^9R^{10}$ y cicloalquilo C_3 - C_{12};

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno de ellos independientemente entre H, alquilo C_1 - C_{10} en el que cada átomo de hidrógeno de dicho alquilo C_1 - C_{10} se reemplaza opcional e independientemente con un átomo halo, alquenilo C_2 - C_{10}, alquinilo C_2 - C_{10}, alcoxi C_1 - C_6 en el que cada átomo de hidrógeno de

dicho alcoxi C_1 - C_6 se reemplaza opcional e independientemente con un átomo halo, alquenoxi C_2 - C_6, alquinoxi C_2 - C_6, - $C(=O)R^{11}$, -$S(O)_nR^{11}$, cicloalquilo C_3 - C_8, cicloalquenilo C_4 - C_8, bi- o tricicloalquilo C_5 - C_{11}, bi- o tricicloalquenilo C_7 - C_{11}, heterocicloalquilo de (entre 3 y 8 eslabones), arilo C_6 - C_{14} y heteroarilo de (entre 5 y 14 eslabones), en el que dicho alquilo y alcoxi están cada uno de ellos opcional e independientemente sustituido con entre uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo y -OH, y en el que dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, bi- o tricicloalquilo, bi- o tricicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo se sustituyen cada uno de ellos opcional e independientemente con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -OH, alquilo C_1 - C_6 opcional e independientemente sustituidos con entre uno a seis átomos halo, alquenilo C_2 - C_6, alquinilo C_2 - C_6, alcoxi C_1 - C_6, alquenoxi C_2 - C_6, alquinoxi C_2 - C_6 e hidroxialquilo C_1 - C_6;

o NR^9R^{10} puede formar un heterocicloalquilo de (entre 4 y 7 eslabones), en el que dicho heterocicloalquilo opcionalmente comprende entre uno y dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S, y en el que dicho heterocicloalquilo opcionalmente contiene entre uno y tres dobles enlaces, y en el que dicho heterocicloalquilo está opcional e independientemente sustituido con entre uno y tres sustituyente seleccionados independientemente entre alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con entre uno y seis átomos halo, alquenilo C_2 - C_6, alquinilo C_2 - C_6, alcoxi C_1 - C_6, alquenoxi C_2 - C_6, alquinoxi C_2 - C_6, hidroxialquilo C_1 - C_6, hidroxialquenilo C_2 - C_6, hidroxialquinilo C_2 - C_6, halo, -OH, -CN, -NO_2, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, -$S(O)_nR^{11}$ y -$S(O)_nNR^9R^{10}$;

R^{11} se selecciona entre H, alquilo C_1 - C_8, cicloalquilo C_3 - C_8, cicloalquenilo C_4 - C_8, bi- o tricicloalquilo (C_5 - C_{11}), bi- o tricicloalquenilo (C_7 - C_{11}), heterocicloalquilo de (entre 3 y 8 eslabones), arilo C_6 - C_{10} y heteroarilo de (entre 5 y 14 eslabones), en el que dicho alquilo de R^{11} está opcional e independientemente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH, - CN y cicloalquilo C_3 - C_8, y en el que cada átomo de hidrógeno de dicho alquilo está opcional e independientemente reemplazado con un átomo halo, y el que dicho cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo de R^{11} están cada uno de ellos opcional e independientemente sustituido con entre uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_1 - C_8 opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos halo, -OH, -CN y cicloalquilo C_3 - C_8; y

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A está ausente o es $-Z-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$: Z es $-CH_2$, -CH(OH) o -CH(alquilo C_1 - C_8); R^1 es alquilo C_1 - C_{10}, arilo C_6 - C_{10}, heteroarilo de (entre 6 y 10 eslabones) o benzo (cicloalquilo C_5 - C_8), en el que cuando R^1 es arilo C_6 - C_{10}, heteroarilo C_6 - C_{10} o benzo (cicloalquilo C_5 - C_8), R^1 está opcional e independientemente sustituido con entre uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1 - C_8, halo, y OH; R^2 es H o alquilo C_1 - C_8; R^3 es H, $-CH_2CH_2SCH_3$, -O alquilo C_1 - C_4 o alquilo

C_1 - C_6; R^4 es H o alquilo C_1 - C_6; R^6 es H o alquilo C_1 - C_6; R^7 es alquilo C_1 - C_{10}, cicloalquilo C_3 - C_8 o heterocicloalquilo de (entre 4 y 10 eslabones), en el que R^7 está opcional e independientemente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1 - C_6, alcoxi C_1 - C_6, OH, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$ y heterocicloalquilo de (entre 4 y 6 eslabones) opcionalmente sustituido con entre uno a tres grupos OH o halo; y R^9, R^{10} y R^{11} están cada uno de ellos independientemente seleccionados entre H y alquilo C_1 - C_6, en el que cada átomo hidrógeno de dicho alquilo C_1 - C_6 está opcional e independientemente reemplazado con un átomo de halo.

3. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que A está ausente; R^1 es benzo (alquilo C_5 - C_6) opcionalmente sustituido con entre uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente entre alquilo C_1 - C_6, halo y OH; R^2 es H o alquilo C_1 - C_6; R^3 es H, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, o alquilo C_1 - C_6; R^4 es H o alquilo C_1 - C_6; R^6 es H o alquilo C_1 - C_6; R^7 es alquilo C_1 - C_{10}, en el que R^7 está opcional e independientemente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_1 - C_6, OH, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$ y $-C(=O)OR^{11}$ y heterocicloalquilo de (entre 4 y 6 eslabones).

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R^7 está opcionalmente sustituido con $-NR^9R^{10}$, morfolino, pirrolidinilo o

piperidinilo.

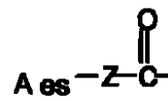
5. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R^4 es H y R^3 es metilo, etil butilo, isobutilo, propilo, isopropilo, $-CH_2CH_2SCH_3$ o $-CH_2CH_2OCH_3$.

6. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R^1 es 1, 2, 3, 4-tetrahidronaftaleno o indanilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor o cloro.

7. Un compuesto según la reivindicación 2, en el que A es  ; Z es $-CH_2$, -CH(OH) o -CH(alquilo C_1 - C_6); R^1 es alquilo C_1 - C_{10}, arilo C_6 - C_{10} o heteroarilo de (entre 6 a 10 eslabones), en el que dicho alquilo, arilo y heteroarilo están opcional e independientemente sustituidos con entre uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1 - C_6, halo, y OH; R^2 es H o alquilo C_1 - C_6; R^3 es H, o alquilo C_1 - C_6; R^4 es H o alquilo C_1 - C_6; R^6 es H o alquilo C_1 - C_6; R^7 es alquilo C_1 - C_{10}, cicloalquilo C_3 - C_8 o heterocicloalquilo de (entre 4 y 10 eslabones), en el que R^7 está opcional e independientemente sustituido con entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1 - C_8, alcoxi C_1 - C_8, OH, $-NR^9R^{10}$, - $C(=O)NR^9R^{10}$, - $C(=O)R^{11}$ y - $C(=O)OR^{11}$ y heterocicloalquilo de (entre 4 y 6 eslabones) opcionalmente sustituido con entre uno y tres grupos OH o halo.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que el grupo

heterocicloalquilo de (entre 4 y 10 eslabones) de R^7 es azetidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo; y el sustituyente heterocicloalquilo de (entre 4 y 6 eslabones) de R^7 es morfolino, pirrolidinilo o piperidinilo.

9. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que R1 es arilo, A es  ; Z es $-CH_2-$.

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que R^7 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con $-NR^9R^{10}$, morfolino, pirrolidinilo o piperidinilo,

11. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo constituido por:

Éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)butírico;

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3-metilbutirilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}-3-metilbutírico;

Éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)-3-metilbutírico;

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}-3-metilbutírico;

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoico;

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-

difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazolamida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]pentanoico;

Éster metílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)-2-metilpropiónico;

Éster metílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)-2-metilpropiónico;

Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}-2-metilpropiónico;

Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(2-hidroxi-3-metilbutirilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}-2-metilpropiónico;

Éster metílico del ácido 3-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]propionilamino}imidazol-1-il)-3-metilbutírico;

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)propionilamino]imidazol-1-il}-3-metilbutírico;

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)piperidina-1-carboxílico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3-trifluorometilfenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3-trifluorometoxifenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]pentanoico;

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(4-feniltiazol-2-il)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3-trifluorometilfenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(2-hidroxi-3-metilbutirilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(2-hidroxi-3-metilbutirilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]-4-metilpentanoico;

2-[2-(3,5-Difluorofenil)acetilamino]-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]propionamida;

Éster metílico del ácido (4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)acético;

Éster metílico del ácido 2-(4-{2-[2-(3,5-

difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}-2-metilimidazol-1-il)-2-metilpropiónico;

[1-(2-Metoxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

Éster metílico del ácido 4-(4-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}imidazol-1-il)benzoico;

{1-[1-(2,2-Dimetilpropil)pirrolidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}butírico;

Éster metílico del ácido 2-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}-2-metilpropiónico;

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

Éster metílico del ácido 3-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}-3-metilbutírico;

[1-(2-Isopropilamino-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-metilaminoetil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(2-Bencilamino-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[2-(2,2-Dimetilpropilamino)-1,1-dimetiletil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[1,1-Dimetil-2-(1-feniletilamino)etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-3-morfolin-4-ilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-3-pirrolidin-1-ilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2- (3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(5-cloroindan-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(indan-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6-isopropil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-

(2-fluorofenil)-1-metiletilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[1-metil-2-(3-trifluorometilfenil)etilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)etilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilamino]pentanoico;

[1-(1-Etilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-3-morfolin-4-ilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8- difluoro-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2- (6,8-difluoro-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

{1-[1,1-Dimetil-2-(1-feniletilamino)etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2- (6,8-dicloro-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8- difluoro-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-ilamino)-4-metilpentanoico;

2-(6,8-Difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)-N-[1-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]propionamida;

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8- difluoro-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

Éster metílico del ácido 4-{4-[2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoilamino]imidazol-1-il}benzoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,1-dimetil-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6-isopropil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(2-Hidroxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(2-Hidroxietil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(2-Hidroxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(3-Hidroxi-1,1-dimetilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(1-Piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1-Metilpiperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1-Acetilpiperidin-4-il)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(1-Piperidin-4-il-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[1-(3,3-Dimetilbutiril)piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-

[2-(3,5- difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[1-(3,3-Dimetilbutil)piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5- difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[1-(2,2-Dimetilpropil)piperidin-4-il]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5- difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[6-(4-fluorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[(6,8- difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metilamino]pentanoico;

[7-(2,2-Dimetilpropil)-5,5-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazin-1-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[2-(2,2-Dimetilpropilamino)-1,1-dimetiletil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-piperidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(2-Dimetilamino-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8- difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

{1-[1,1-Dimetil-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(3-Hidroxiciclobutil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

{1-[2-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)-1,1-dimetiletil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-(6,8- difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

(1-{2-[(2,2-Dimetilpropil)metilamino]-1,1-dimetiletil}-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

{1-[1,1-Dimetil-2-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-(6,8- difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(2-Morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[2-(2,2-Dimetilpropilamino)etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[2-(4-Metilpiperazin-1-il)etil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(2-Hidroxi-1,1,2-trimetilpropil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(3-Hidroxi-1,1,3-trimetilbutil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(2-Etil-2-hidroxi-1,1-dimetilbutil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(3-Etil-3-hidroxi-1,1-dimetilpentil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2- (3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(1-*terc*-Butil-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(1-*terc*-Butil-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]pentanoico;

(1-*terc*-Butil-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoico;

(1-*terc*-Butil-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico;

2-[2-(3,5-Difluorofenil)-2-hidroxiacetilamino]-N-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)propionamida;

(1-Isopropil-1H-imidazol-4-il)amida del ácido 2-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutirilamino)pentanoico;

{1-[2-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)-1,1-dimetiletil]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[1-(2,2-Dimetilpropil)azetidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

{1-[1-(2,2-Dimetilpropionil)azetidin-3-il]-1H-imidazol-4-il}amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(2-Isopropoxi-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metanonaftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(5,7-difluoro-croman-3-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(4,6-difluoro-triciclo-[6.2.2]dodeca-2(7),3,5-trien-9-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(naftalen-2-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-

(quinolin-3-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-morfolin-4-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(1-metil-1H-indol-3-ilamino)pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-2-trifluorometil-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-2-fluoro-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-2-fenil-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-5-fenil-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-5-trifluorometil-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

Éster metílico del ácido 5-{2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoilamino}-3-(1,1-dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-3H-imidazol-4-carboxílico;

(6,6-Dimetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,5-a]piridin-1-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(6-Metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(3,4-Dihidro-2H-imidazo[5,1-b][1,3]oxazin-8-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

(1H-Imidazo[1,2-a]piridin-3-il)amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-

(3,5-difluorofenil)etilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxietilamino]pentanoico;

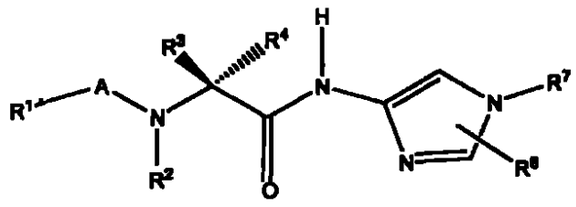
[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-[2-(3,5-difluorofenil)-1-metiletilamino]pentanoico;

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(3,5-difluorobencilamino)pentanoico;

[1-(1-Dimetilaminometilciclopentil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico; y

[1-(1,1-Dimetil-2-pirrolidin-1-iletil)-1H-imidazol-4-il]amida del ácido 2-(6,8-difluoro-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamino)pentanoico.

12. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que la estereoquímica de los sustituyentes R^3 y R^4 se muestra a continuación:



13. Un compuesto de la reivindicación 12, en el que R^4 y R^2 son -H.

14. Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo constituido por enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide

cerebral, una enfermedad mediada por priones, miositis por cuerpos de inclusión, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, trauma cefálico, alteración cognitiva suave y síndrome de Down en un mamífero, que comprende una cantidad del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es eficaz en la inhibición de la producción de Aβ-péptidos o para tratar dicha enfermedad o afección, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un procedimiento de inhibición de la producción de Aβ-péptidos en un mamífero, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1, que es eficaz en la inhibición de la Aβ-producción.

16. Un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo constituido por enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad mediada por priones, miositis por cuerpos de inclusión, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, trauma cefálico, alteración cognitiva suave y síndrome de Down en un mamífero, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es eficaz en la inhibición de la Aβ-producción o tratamiento de tal enfermedad o afección.

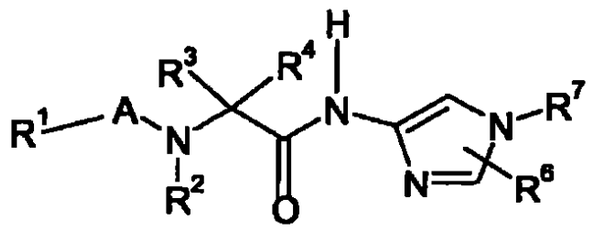
17. Un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección

asociada a la producción de Aβ-péptidos en un mamífero, que comprende la administración a dicho mamífero de (a) un compuesto de según la reivindicación 1; y (b) un agente potenciador de memoria, antidepresivo, ansiolítico, agente antipsicótico, agente de trastorno del sueño, agente anti - inflamatorio, agente antioxidante, agente modulador de colesterol, un antagonista de Histamina (H2), o agente anti - hipertensivo; en el que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen la composición eficaz en el tratamiento de tal enfermedad o afección.

18. Un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo constituido por enfermedad de Alzheimer, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, angiopatía amiloide cerebral, una enfermedad mediada por priones, miositis por cuerpos de inclusión, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, trauma cefálico, alteración cognitiva suave y síndrome de Down en un mamífero, que comprende la administración a dicho mamífero de (a) el compuesto según la reivindicación 1; y (b) un agente potenciador de memoria, antidepresivo, ansiolítico, agente antipsicótico, agente de trastorno del sueño, agente anti - inflamatorio, agente antioxidante, agente modulador de colesterol, un antagonista de Histamina (H2), o agente anti - hipertensivo; en el que los agentes activos "a" y "b" anteriores están presentes en cantidades que hacen la composición eficaz en el tratamiento de tal enfermedad o afección.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula I



I

en la que R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, y A son como se han definido. Los compuestos de la fórmula I tienen actividad en la inhibición de la producción de Aβ-péptidos. La invención también se refiere a las composiciones y procedimientos farmacéuticos para tratar enfermedades y trastornos, por ejemplo, trastornos neurodegenerativos y/o neurológicos, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, en un mamífero que comprende los compuestos de la fórmula I.

19. Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o afección asociada a la modulación de la ruta de señalización de Notch que comprende los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

20. La composición de la reivindicación 19, en la que la enfermedad o afección se selecciona entre el grupo constituido por cáncer, arteriosclerosis, retinopatía diabética, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación, asma, rechazo de injertos, enfermedad de injerto frente a huésped, enfermedad autoinmune y rechazo de transplantes.

21. La composición de la reivindicación 20, en la que la enfermedad o afección se selecciona entre el grupo constituido por cáncer.

22. Un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre el grupo constituido por cáncer, arteriosclerosis, retinopatía diabética, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, inflamación, asma, rechazo de injertos, enfermedad de injerto frente a huésped, enfermedad autoinmune y rechazo de transplantes, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad del compuesto según la reivindicación 1 que es eficaz en la modulación de la ruta de la señalización de Notch o tratamiento de dicha enfermedad o afección.

TRATAD 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:
FULLER, Grover, F. Jr.
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
Estados Unidos de América.

Sello de Recibido 14 de febrero de 2006.

Fecha de expedición: 10.02.2006
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32054A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/000659
Fecha de presentación internacional: 11.03.2005
Fecha de prioridad: 23.03.2004
Solicitante: PFIZER PRODUCTS, INC.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.

2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.

3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. **RECORDATORIO**

   Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

   Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de

informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5), que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Schlemmer, M-C
Tel: + 49 89 2399-8082

TRATADO DE CO PERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32054A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/000659
Fecha de presentación internacional: 11.03.2005
Fecha de prioridad: 23.03.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: C07D 233/88, C07D 417/14, A61K 31/4164, A61P 25/28
Solicitante: PFIZER PRODUCTS, INC.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 4 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

   a. ☐ (*remitido al solicitante y a la oficina internacional*) un total de __ hojas, descritas a continuación:

      ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

      ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

   b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

☒	Recuadro I	Base de este informe
☐	Recuadro II	Prioridad
☐	Recuadro III	Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
☐	Recuadro IV	Falta de unidad de Invención
☒	Recuadro V	Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
☐	Recuadro VI	Ciertos documentos citados
☐	Recuadro VII	Defectos en la Solicitud Internacional
☐	Recuadro VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 18.04.2005
Fecha de elaboración de este reporte: 10.02.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Lauro, P
Tel: + 49 89 2399-

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó.

☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4(a))
- ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2(a) y/o 55.3(a))

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de (*las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe):*

Descripción, Páginas

1 – 85 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 – 22 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. 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	1-22
	No:	Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones	
	No:	Reivindicaciones	1-22
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones	1-14, 19-21
	No:	Reivindicaciones	15-18, 22

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/000659

V.
Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración.

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:
D1: WO 02/10141 A (PFIZER PRODUCTS INC; AHLIJANIAN, MICHAEL, KIRK; COOPER, CHRISTOPHER, B) 7 de febrero de 2002
D2: WO 00/49037 A (ELI LILLY AND COMPANY; DODGE, JEFFREY, ALAN; LUGAR, CHARLES, WILLIS, I) 24 de agosto de 2000

2. **Novedad**
Se considera que los compuestos de la actual solicitud se seleccionan a partir de los compuestos de la fórmula (I) divulgados en D1; sin embargo, puesto que ninguno de los compuestos ejemplificados en D1 cabe dentro de la definición de la fórmula (I) de la presente solicitud, se reconoce la novedad. Los compuestos divulgados en D1 difieren en naturaleza en comparación con el grupo R1.

3. **Nivel Inventivo**
El problema planteado en la presente solicitud parece ser el intentar proporcionar compuestos útiles en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

La misma actividad es demostrada por los compuestos divulgados en D1. Debido a que la estructura de los compuestos de la presente solicitud ha sido seleccionada a partir de la estructura general de los compuestos de fórmula (I) divulgados en D1, su actividad cualitativa hubiera sido esperada. Debido a la ausencia de datos que demuestren que los compuestos de la presente solicitud poseen efectos inesperados en comparación con los compuestos estructuralmente más cercanos divulgados en D1, no puede reconocerse un nivel inventivo.

4. **Aplicación industrial**
Las reivindicaciones 15-18 y 22 se relacionan con un método para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED
FEB 14 2006

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

FULLER, Grover, F., Jr.
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	10.02.2006

Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTIFICATION
PC32054A	

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB2005/000659	11.03.2005	23.03.2004

Applicant
PFIZER PRODUCTS, INC.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability 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 report on patentability. 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:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Schlemmer, M-C Tel. +49 89 2399-8082

Form PCT/IPEA/416 (January 2004)

250

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC32054A	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/IB2005/000659	International filing date *(day/month/year)* 11.03.2005	Priority date *(day/month/year)* 23.03.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D233/88, C07D417/14, A61K31/4164, A61P25/28		
Applicant PFIZER PRODUCTS, INC.		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☐ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of sheets, as follows:
      ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the opinion
☐	Box No. II	Priority
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
18.04.2005	10.02.2006
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Lauro, P Telephone No. +49 89 2399-

Form PCT/IPEA/409 (Cover Sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2005/000659

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
   - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(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)*:

   Description, Pages

   1-85 as originally filed

   Claims, Numbers

   1-22 as originally filed

   ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* *If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."*

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2005/000659

Box No. 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	1-22
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-22
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-14,19-21
	No:	Claims	15-18,22

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item V.

1. Reference is made to the following document:
   D1 : WO 02/10141 A (PFIZER PRODUCTS INC; AHLIJANIAN, MICHAEL, KIRK; COOPER, CHRISTOPHER, B) 7 February 2002 (2002-02-07)
   D2 : WO 00/49037 A (ELI LILLY AND COMPANY; DODGE, JEFFREY, ALAN; LUGAR, CHARLES, WILLIS, I) 24 August 2000 (2000-08-24)

2. **Novelty**
   The compounds of the current application are considered to be selected from the compounds of formula (I) disclosed in D1; however, since none of the compounds exemplified in D1 fall within the definition of formula (I) of the present application, novelty is acknowledged. The compounds disclosed in D1 differ in the nature of the group R1.

3. **Inventive step**
   The problem underlying the present application appears to reside in the provision of compounds useful in the treatment of neurodegenerative disorders.

   The same activity is shown by the compounds disclosed in D1. Due to the fact that the structure of the compounds of the present application has been selected from the general structure of the compounds of formula (I) disclosed in D1, their qualitative activity would have been expected. In the absence of data which show that the compounds of the current application possess unexpected effects compared to the structurally closest compounds disclosed in D1, no inventive step can be acknowledged.

4. **Industrial applicability**
   Claims 15-18 and 22 are directed to a method for treatment of the human or animal body by therapy.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

'ormation on patent family members

Inte[illegible]nal Application No
PCT/IB2005/000659

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0210141 A	07-02-2002	AU	7094401 A	13-02-2002
		BG	107469 A	30-09-2003
		BR	0112862 A	01-07-2003
		CA	2418115 A1	07-02-2002
		CN	1444567 A	24-09-2003
		CZ	20030225 A3	18-02-2004
		EE	200300049 A	15-10-2004
		EP	1305295 A1	02-05-2003
		HR	20030048 A1	30-04-2003
		HU	0303069 A2	01-03-2004
		WO	0210141 A1	07-02-2002
		JP	2004505111 T	19-02-2004
		MX	PA03000939 A	24-06-2003
		NO	20030472 A	27-03-2003
		NZ	523272 A	27-08-2004
		PL	365134 A1	27-12-2004
		SK	1042003 A3	04-05-2004
		US	2003083352 A1	01-05-2003
		US	2004192750 A1	30-09-2004
		US	2002119963 A1	29-08-2002
		ZA	200300819 A	20-04-2004
WO 0049037 A	24-08-2000	AU	765642 B2	25-09-2003
		AU	3496800 A	04-09-2000
		BR	0008321 A	29-01-2002
		CA	2362303 A1	24-08-2000
		CN	1347420 A ,C	01-05-2002
		EP	1153034 A1	14-11-2001
		JP	2002539089 T	19-11-2002
		WO	0049037 A1	24-08-2000
		US	6828331 B1	07-12-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/000659

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D233/88 C07D417/14 A61K31/4164 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, CHEM ABS Data, WPI 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 02/10141 A (PFIZER PRODUCTS INC; AHLIJANIAN, MICHAEL, KIRK; COOPER, CHRISTOPHER, B) 7 February 2002 (2002-02-07) the whole document	1-22
A	WO 00/49037 A (ELI LILLY AND COMPANY; DODGE, JEFFREY, ALAN; LUGAR, CHARLES, WILLIS, I) 24 August 2000 (2000-08-24) the whole document	1-22

☐ 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 doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
1 June 2005	07/06/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Lauro, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 05-064723 -00000-0000
Fec 2006-09-20 17 18.08 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTE/YII
Eve 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios 254
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [ ] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Descripción de la Invención
- Dibujos de ser estos pertinentes
- Comprobante de pago de las tasas establecidas

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se 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 trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 20 Sep 2006

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E mail info@sic.gov.co
www sic gov co
Bogotá D C Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 256

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC

REFERENCIA	Radicación No.	6 94726
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/000659
	Fecha inicio fase nacional	23/10/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1735
	Folios	1

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.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 17 NOV. 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

aalvarado