

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 918**

51 Int. Cl.:
C07D 277/36 (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05717377 .5**
96 Fecha de presentación: **07.01.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1709018**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.10.2006**

54 Título: **DERIVADOS DE ACILAMINOTIAZOL Y SU APLICACIÓN COMO INHIBIDORES DE BETA-AMILOIDE.**

30 Prioridad:
16.01.2004 FR 0400388
22.07.2004 FR 0408116

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.12.2011

73 Titular/es:
SANOFI
174, Avenue de France
75013 Paris, FR

72 Inventor/es:
BALTZER, Sylvie;
PASCAL, Marc y
VAN DORSSELAER, Viviane

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 369 918 T3

DESCRIPCIÓN

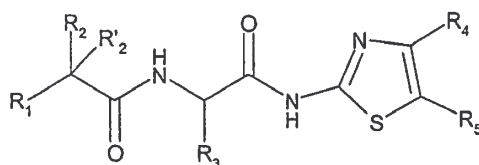
Derivados de acilaminotiazol y su aplicación como inhibidores de β -amiloide

La presente invención tiene por objeto derivados de acilaminotiazol, su preparación y su utilización en terapéutica.

Se conocen ya los compuestos derivados de acilaminotiazol, descritos en los documentos WO03/014095 A y WO2004/033439 A, inhibidores de la formación del péptido β -amiloide (β -A4).

Existe todavía la necesidad de encontrar y desarrollar productos inhibidores de la formación del péptido β -amiloide (β -A4). Los compuestos de la invención responden a este objetivo.

La presente invención tiene como primer objeto compuestos que responden a la fórmula general (I):



(I)

en la que,

R_1 representa ya sea un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados entre un halógeno, un trifluorometilo, un hidroxilo, un alcoxi C_{1-6} , un tioalquilo C_{1-6} , un tiofeno o un fenilo; ya sea un cicloalquilo C_{3-7} , un tiofeno, un benzotiofeno, un piridinilo, un furanilo o un fenilo; estando sustituidos opcionalmente dichos grupos fenilo por uno a tres sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un alquilo C_{1-6} , un alcoxi C_{1-6} , un hidroxilo, un metilendioxi, un fenoxi, un benciloxi o un trifluorometilo;

R_2 y R'_2 representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un hidroxilo, un alcoxi C_{1-3} , un alquilo C_{1-3} , un cicloalquilo C_{3-7} , un grupo alquilo $O-C(O)-C_{1-6}$, o R_2 y R'_2 forman en conjunto un grupo oxo;

R_3 representa bien un átomo de hidrógeno, bien un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por un hidroxilo, un cicloalquilo C_{1-6} o un alcoxi C_{1-3} ;

R_4 y R_5 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un alquilo C_{1-7} , un trifluorometilo, un grupo L o un grupo Z ;



(L)

G representa un alquilo C_{1-7} o un enlace sencillo ;

M representa un cicloalquilo C_{3-7} , un fenilo, un naftilo o un piridinilo, estando el grupo M opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un alquilo C_{1-3} , un alcoxi C_{1-3} , un trifluorometilo, un trifluorometoxi, un $-O-CHF_2$;

J representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-Y-K$;

Y representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, de azufre, un grupo alquilen- C_{1-4} , $-O$ -alquilen- C_{1-4} , alquilen- $-C_{1-4}-O-$ o $-N(W)-$, estando el grupo alquilen- C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o alcoxi C_{1-3} ; W representa ya sea un átomo de hidrógeno, ya sea un alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido por un fenilo, ya sea un fenilo;

K representa un grupo fenilo o piridinilo, estando el grupo K opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un alquilo C_{1-3} , un alcoxi C_{1-3} , un trifluorometilo, un trifluorometoxi, un $-O-CHF_2$;

con la condición de que al menos un grupo R_4 o R_5 represente un grupo Z ;

Z representa un grupo CN, $SO_2NR_6R_7$, o un grupo heteroaromático ; estando dicho grupo heteroaromático opcionalmente sustituido con un grupo R_8 ; representando R_8 bien un alquilo C_{1-4} él mismo opcionalmente sustituido con un CN, un fenilo o un fenoxi ; bien un fenilo ; estando dichos grupos fenilo y fenoxi opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un alquilo C_{1-3} , un alcoxi C_{1-3} , un trifluorometilo ;

5 R_6 y R_7 representan, independientemente entre sí, bien un átomo de hidrógeno, bien un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un cicloalquilo C_{3-7} , un cicloalqueno C_{3-7} , alcoxi C_{1-3} , un fenilo, un naftalenilo, un morfolinilo o un piridinilo ; bien un cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-6} , un fenilo o un indanilo ; estando dichos grupos cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{3-7} , fenilo, naftalenilo, morfolinilo, piridinilo e indanilo opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos elegidos entre un alquilo C_{1-3} , un hidroxilo, un alcoxi C_{1-3} , un fenilo o un átomo de halógeno ; o

R_6 y R_7 , con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un ciclo aziridinio, azetidinio, pirrolidinio, piperidinio, morfolinio o benzopiperidinio.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un primer subgrupo de compuestos está constituido por compuestos para los cuales:

10 R_1 representa un alquilo C_{1-6} o un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno ; y/o

R_2 y R'_2 representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo ; y/o

R_3 representa un alquilo C_{1-6} ; y/o

R_4 y R_5 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un alquilo C_{1-7} , un trifluorometilo, un grupo L o un grupo Z ;



G representa un alquilo C_{1-7} o un enlace sencillo ; y/o

M representa un fenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno ; y/o

J representa un átomo de hidrógeno o un grupo -Y-K ; y/o

Y representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, -O-alkileno C_{1-4} ; y/o

20 K representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un alquilo C_{1-3} , un trifluorometilo ; con la condición de que al menos un grupo R_4 o R_5 represente un grupo Z ; y/o

25 Z representa un grupo CN, $SO_2NR_6R_7$, o un grupo heteroaromático ; estando dicho grupo heteroaromático opcionalmente sustituido con un grupo R_8 ; representando R_8 bien un alquilo C_{1-4} él mismo opcionalmente sustituido con un fenilo ; bien un fenilo ; y/o

R_6 y R_7 representan, independientemente entre sí, bien un átomo de hidrógeno, bien un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un fenilo o con un naftalenilo ; bien un fenilo o un indanilo ; estando dichos grupos fenilo opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos elegidos entre un alcoxi C_{1-3} , un fenilo o un átomo de halógeno ; o

30 R_6 y R_7 , con el átomo de nitrógeno que los lleva forman un ciclo benzopiperidino.

Los compuestos para los cuales a la vez R_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R_4 , R_5 , G, M, J, Y, K, Z, R_6 , R_7 et R_8 son tales como los definidos en el primer subgrupo de compuestos anteriores, forma un segundo subgrupo.

Entre los compuestos de fórmula general (I), y de los subgrupos anteriores, un tercer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales:

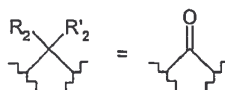
35 R_1 representa un alquilo C_{1-4} , con preferencia un isopropilo o un terc-butilo, o un fenilo sustituido con dos átomos de flúor ; y/o

R_2 y R'_2 representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo ; y/o

R_3 representa un alquilo C_{1-4} , con preferencia un metilo, etilo o propilo ;

En el marco de la presente invención, se entiende por:

- C_{t-z} donde t y z pueden tomar los valores de 1 a 7, pudiendo presentar una cadena carbonada de t a z átomos de carbono, por ejemplo C_{1-3} una cadena carbonada que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono, C_{3-6} una cadena carbonada que puede tener de 3 a 6 átomos de carbono,.....
- 5 • alquilo, un grupo alifático saturado, lineal o ramificado; por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} representa una cadena carbonada de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente un metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, con preferencia un metilo, etilo, propilo o 1-metiletilo;
- 10 • alquileo, un grupo alquilo divalente saturado, lineal o ramificado, por ejemplo un grupo alquileo C_{1-3} representa una cadena carbonada divalente de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente un metileno, etileno, isopropileno, propileno;
- 15 • cicloalquilo, un grupo alquilo cíclico, por ejemplo, un grupo cicloalquilo C_{3-7} representa una cadena carbonada cíclica de 3 a 7 átomos de carbono, más particularmente un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, con preferencia ciclopentilo o ciclohexilo;
- 15 • cicloalqueno, un grupo alquilo cíclico mono- o poliinsaturado, por ejemplo, un grupo cicloalqueno C_{3-7} representa una cadena carbonada cíclica mono- o poliinsaturada de 3 a 7 átomos de carbono, más particularmente un ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, con preferencia un ciclopentenilo o ciclohexenilo;
- 20 • tioalquilo, un grupo -S-alquilo de cadena alifática saturada, lineal o ramificada ;
- 20 • alcoxi, un grupo -O-alquilo de cadena alifática saturada, lineal o ramificada ;
- 20 • átomo de halógeno, flúor, cloro, bromo o yodo ;
- 20 • « R_2 y R'_2 forman juntos un grupo oxo », el grupo tal como:



- 25 • grupo heteroaromático: un grupo aromático cíclico que comprende entre 1 y 10 átomos de carbono y que comprende entre 1 y 4 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Como ejemplos de grupos heteroaromáticos, se pueden citar los grupos oxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, benzoxazolilo...

Los compuestos de fórmula general (I) pueden contener uno o varios carbonos asimétricos. Pueden existir por lo tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención. Cuando el carbono que lleva R_2 y R'_2 y/o el carbono que lleva a R_3 son asimétricos, se prefieren los compuestos de fórmula general (I) para las que el carbono que lleva R_2 y R'_2 es de configuración (S) y/o el carbono que lleva R_3 es de configuración (S).

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en el estado de bases o de sales de adición de ácidos. Tales sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos aceptables farmacéuticamente, si bien las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), forman parte igualmente de la invención.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden encontrarse en forma de hidratos o de solvatos, es decir en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos forman parte igualmente de la invención.

La presente invención tiene por segundo objeto procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula (I).

Así, estos compuestos se pueden preparar por procedimientos, ilustrados en los esquemas siguientes, cuyas condiciones operatorias son clásicas para el experto en la técnica.

Se entiende por grupo protector, un grupo que permite impedir la reactividad de una función o posición, durante una reacción química que pueda afectarle, y que recompone la molécula tras su escisión según métodos conocidos por el experto en la técnica. Ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y de desprotección se

dan, entre otros, en "Protective Groups in Organic Synthesis", Green et coll., 2ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

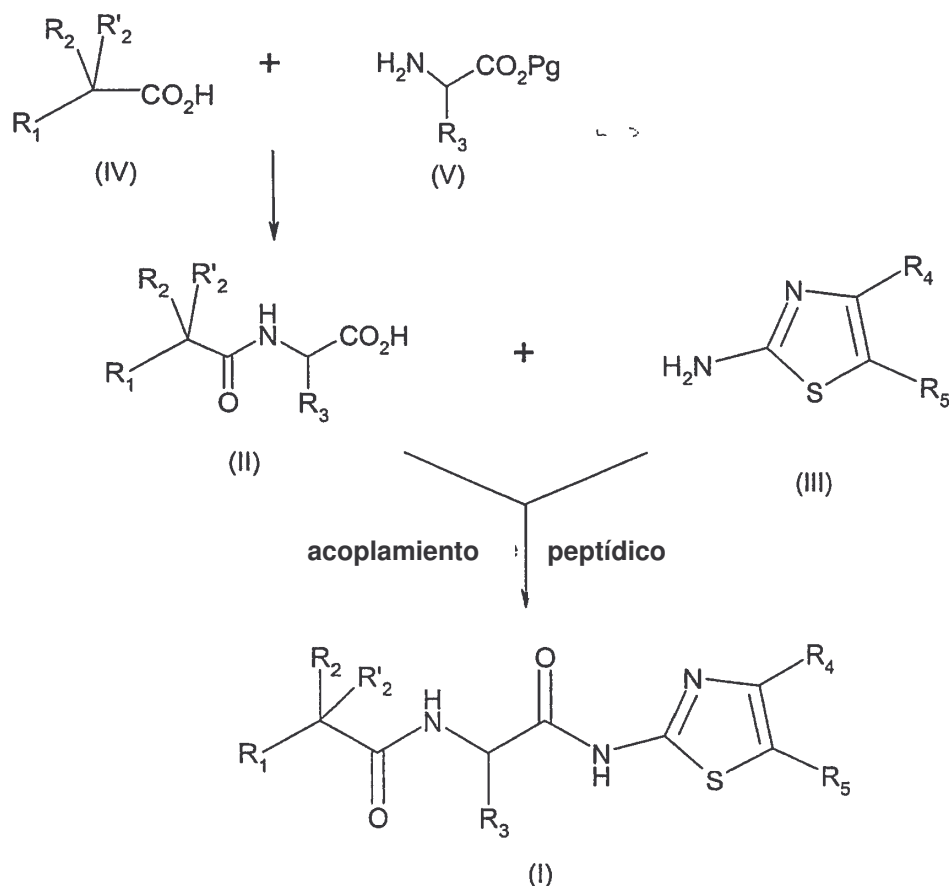
Los significados de R_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R_4 , R_5 , G , M , J , Y , K , Z , R_6 , R_7 y R_8 en los compuesto de formulas (II) a (XXI) anteriores son tales como los definidos para los compuestos de fórmula (I), a menos que sea necesaria otra definición.

Según el esquema 1 anterior, el compuesto de fórmula (I) puede obtenerse por acoplamiento peptídico del 2-aminotiazol de fórmula (III) con el acilaminoácido de fórmula (II) según las condiciones conocidas por el experto en la técnica, por ejemplo en presencia de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP) o de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) y de N-etilmorfolina o N-metilmorfolina en un disolvente inerte tal como la N,N-dimetilformamida, el acetonitrilo o el diclorometano a una temperatura que puede oscilar de 0°C a la temperatura ambiente.

El compuesto de fórmula (II) puede obtenerse por acoplamiento peptídico del compuesto de fórmula (IV) con el ácido protegido de fórmula (V), en la que Pg representa un grupo protector, por ejemplo un bencilo, según los métodos conocidos por el experto en la técnica tales como los descritos anteriormente.

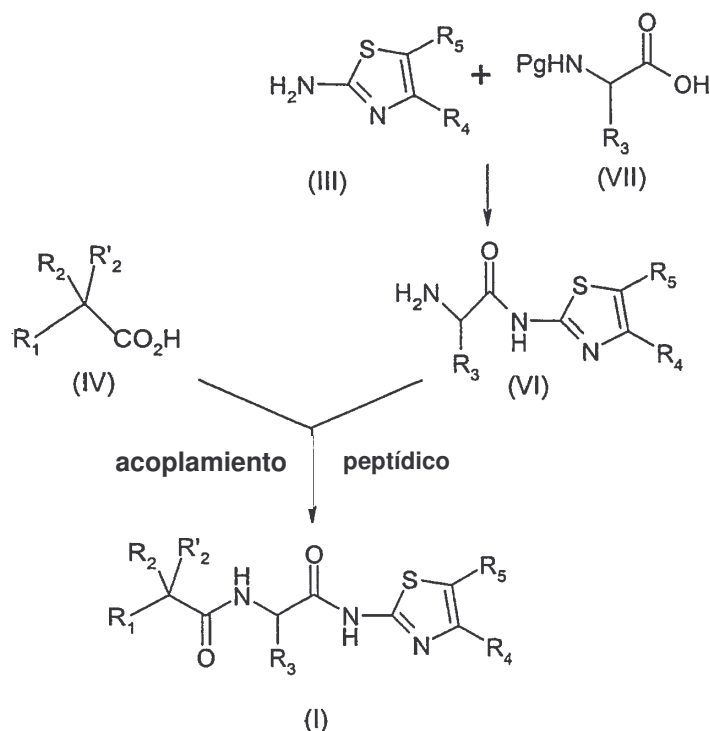
El compuesto obtenido de este modo se desprotege a continuación. En el caso en que la protección es un bencilo, el compuesto es hidrogenado preferentemente en presencia de paladio sobre carbono en etanol absoluto a presión atmosférica de hidrógeno, a temperatura ambiente, para dar el compuesto de fórmula (II).

Esquema 1



Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) se puede preparar según el esquema 2 a continuación.

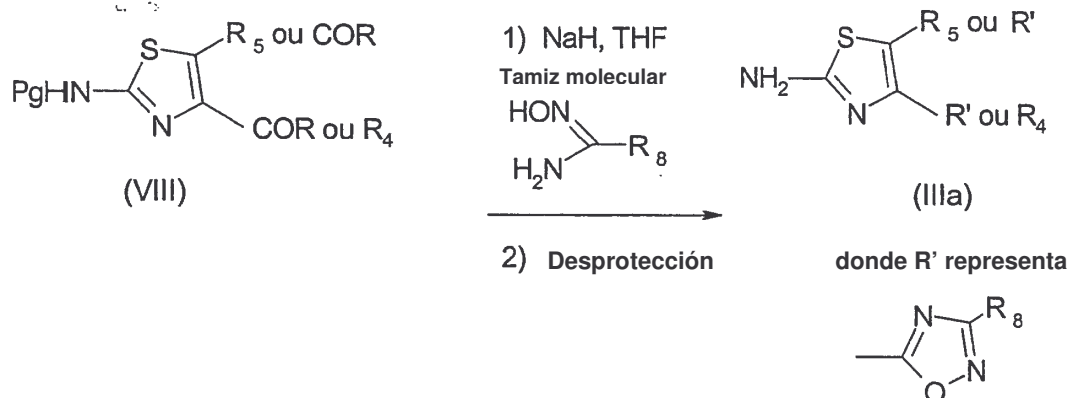
Según el esquema 2 a continuación, el compuesto de fórmula (I) puede obtenerse por acoplamiento peptídico del compuesto de fórmula (IV) con la amina de fórmula (VI), según los métodos conocidos por el experto en la técnica, como por ejemplo en presencia de hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt) y de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida (EDAC, HCl).

Esquema 2

El compuesto de fórmula (VI) puede obtenerse por acoplamiento peptídico del 2-aminotiazol de fórmula (III) con la amina protegida de fórmula (VII) en la que Pg representa un grupo protector, por ejemplo un N-terc-butoxicarbonilo (Boc), según los métodos conocidos por el experto en la técnica tales como los descritos anteriormente. El compuesto obtenido de este modo se desprotege a continuación. En el caso en que la protección sea un Boc, la desprotección se hace por hidrólisis ácida, en presencia de ácido clorhídrico gaseoso disuelto en un disolvente anhidro o ácido trifluoroacético, para dar el compuesto de fórmula (VI). Los compuestos de fórmula (I) en los que R₂ y R'₂ forman un grupo oxo, pueden obtenerse por oxidación de un hidróxido del compuesto de fórmula (I) en el que R₂ o R'₂ representa un grupo hidroxilo. La reacción puede realizarse según las condiciones que conoce el experto en la materia, por ejemplo con el reactivo de Dess Martin. Estos compuestos pueden obtenerse igualmente por acoplamiento directo de un cetoácido de fórmula (IV), en la que R₂ y R'₂ forman conjuntamente un grupo oxo, con una amina de fórmula (VI) según las condiciones conocidas por un experto en la técnica. Los métodos de preparación de dichos cetoácidos son conocidos por el experto en la técnica.

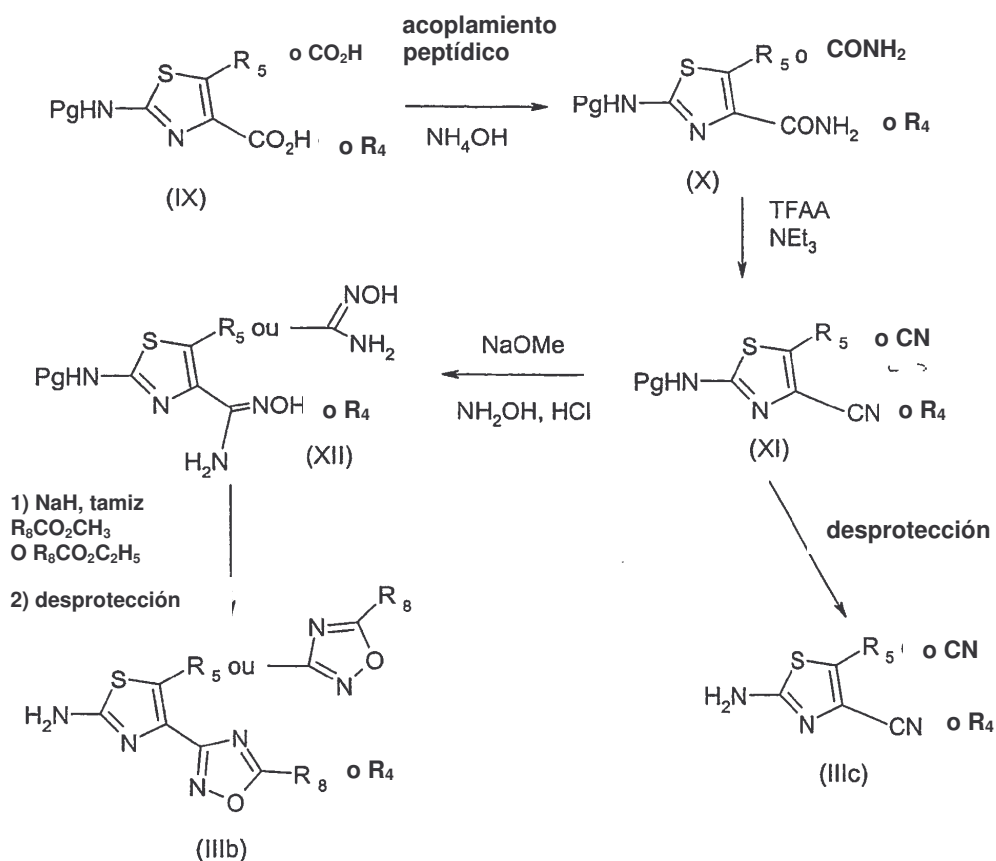
Los compuestos de fórmula (III) en la que R₄ o R₅ = Z, donde Z representa un grupo CN o un grupo de tipo heteroaromático, se pueden preparar según los esquemas 3 a 6 a continuación.

Los compuestos de fórmula general (IIIa) y (IIIb), es decir, los compuestos de fórmula general (III) en la que R₄ o R₅ representa un grupo oxadiazol se pueden obtener según los métodos ilustrados por los esquemas 3 y 4 a continuación.

Esquema 3

Según el esquema 3 anterior, el compuesto de fórmula (IIIa) se puede obtener por reacción del compuesto de fórmula (VIII), en la que R representa un grupo alcoxi C_{1-6} y Pg representa un grupo protector tal como un grupo terc-butoxicarbonilo (Boc), con una amidoxima de fórmula $\text{H}_2\text{NC}(\text{=NOH})\text{R}_8$ en tetrahidrofurano anhidro a reflujo en presencia de hidruro de sodio y de tamiz molecular 4Å en polvo. El compuesto obtenido de este modo se desprotege a continuación según las condiciones conocidas por un experto en la materia.

Según el esquema 4 a continuación, el compuesto de fórmula (X) se obtiene por acoplamiento peptídico del compuesto de fórmula (IX), en la que Pg representa un grupo protector tal como un grupo Boc, con amoníaco, en presencia por ejemplo de HOBt y de (EDAC,HCl). El compuesto de fórmula (X) a continuación se puede hacer reaccionar con anhídrido trifluoroacético (TFAA) en presencia de una base por ejemplo trietilamina para dar el compuesto de fórmula (XI).

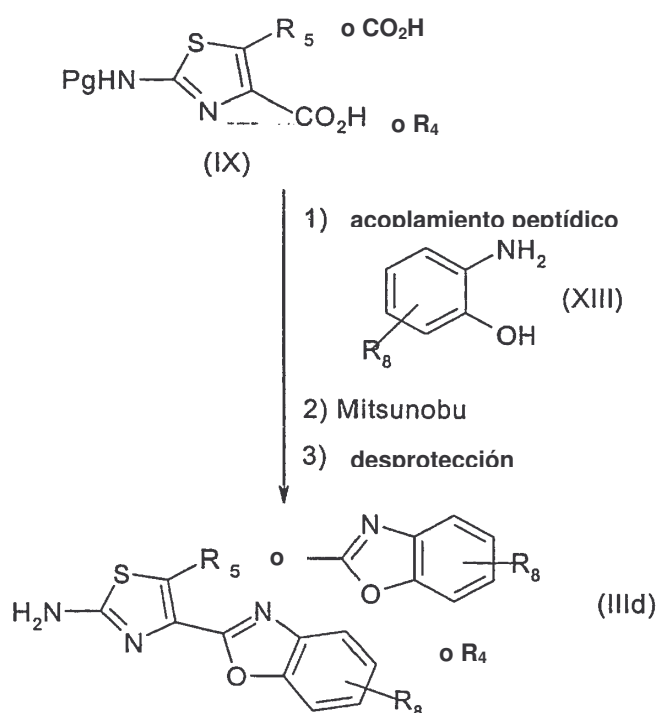
Esquema 4

El compuesto de fórmula (XII) se puede obtener por adición de hidroxilamina, HCl sobre el compuesto de fórmula (XI), en presencia de una base, por ejemplo metilato de sodio, según una adaptación del procedimiento descrito por Moloney et coll. (J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1999, p. 2725). El compuesto de fórmula (XII) a continuación se puede ciclar en presencia de una base tal como hidruro de sodio y de un éster de fórmula $R_8CO_2CH_3$ o $R_8CO_2C_2H_5$. El compuesto así obtenido se desprotege según las condiciones que conoce el experto en la materia para obtener el compuesto de fórmula general (IIIb).

El método de preparación descrito en el esquema 4 puede permitir igualmente preparar los compuestos de fórmula general (IIIc), es decir, los compuestos de fórmula general (III) en la que R_4 o R_5 representa un grupo -CN, por desprotección de los compuestos de fórmula (XI) según las condiciones que conoce el experto en la materia.

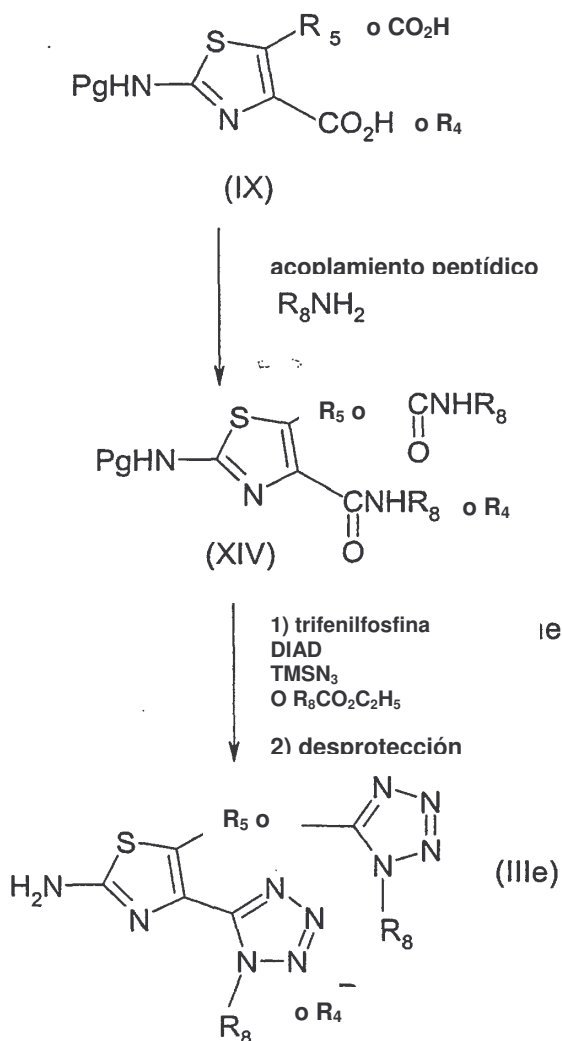
Los compuestos de fórmula general (IIId), es decir, los compuestos de fórmula general (III) en la que R_4 o R_5 representa un grupo benzoxazol se pueden obtener según el método ilustrado por el esquema 5 a continuación.

Esquema 5



Según el esquema 5, el compuesto de fórmula (IIId) puede obtenerse por acoplamiento peptídico del compuesto de fórmula (IX) tal como se define anteriormente y de un compuesto de fórmula (XIII) según las condiciones conocidas por el experto en la técnica, por ejemplo en presencia de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP) o de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) y de N-etilmorfolina o N-metilmorfolina en un disolvente inerte tal como la N,N-dimetilformamida, el acetonitrilo o el diclorometano a una temperatura que puede oscilar de 0°C a la temperatura ambiente.

El compuesto así obtenido se puede ciclar a continuación mediante una reacción de Mitsunobu según una adaptación del procedimiento descrito por Wang et coll. (Tetrahedron Letters, 1997, p. 6529), después desprotegerse por los métodos que conoce el experto en la materia para dar el compuesto de fórmula general (IIId).

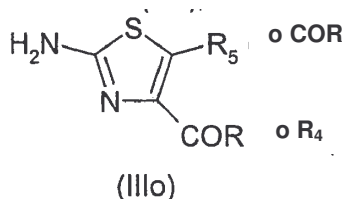
Esquema 6

Los compuestos de fórmula general (IIIe), es decir, los compuestos de fórmula general (III) en la que R_4 o R_5 representa un grupo tetrazol se pueden obtener según el método ilustrado por el esquema 6 anterior.

Según el esquema 6, el compuesto de fórmula (XIV) se puede obtener por acoplamiento peptídico del compuesto de fórmula (IX) tal como se define anteriormente y de una amina primaria de fórmula R_8NH_2 , según las condiciones que conoce el experto en la materia, por ejemplo en presencia de HOBt y de (EDAC, HCl). El compuesto (XIV) así obtenido se somete a una reacción de Mitsunobu según las condiciones que conoce el experto en la materia por ejemplo en presencia de trifenilfosfina, de diisopropilazodicarboxilato (DIAD) y de azidotrimetilsilano ($TMSN_3$), según una adaptación del procedimiento descrito por De Lombaert et coll. en J. Med. Chem. 2000, p. 488. El compuesto así obtenido se desprotege a continuación por los métodos que conoce el experto en la materia para dar el compuesto de fórmula general (IIIe).

Los compuestos de fórmula general (III) en la que R_4 o R_5 representa un grupo oxazol se pueden obtener a partir del aldehído correspondiente, él mismo preparado a partir del éster de fórmula (VIII), según los procedimientos que conoce el experto en la materia, por ejemplo con isocianuro de p-toluensulfonilmetilo en presencia de una base, tal como carbonato de potasio o metilato de sodio, según una adaptación del método descrito por van Leusen et coll. (Tetrahedron Letters, 1972, p. 2369).

El compuesto de fórmula (VIII), tal como se define anteriormente, se puede obtener por desprotección de un compuesto de fórmula (IIIo),



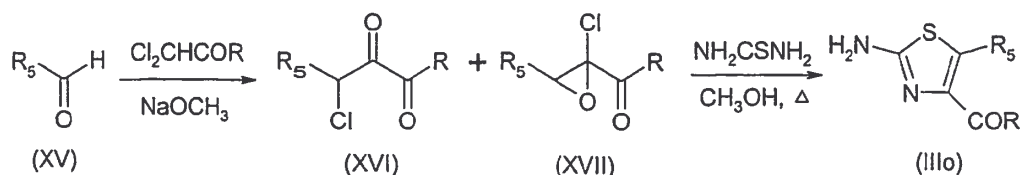
por ejemplo cuando Pg representa un grupo Boc por acción de di-terc-butildicarbonato en tetrahidrofurano anhidro en presencia de dimetilaminopiridina a temperatura ambiente.

- 5 El compuesto de fórmula (IX), tal como se define anteriormente, se puede obtener por hidrólisis de la función éster del compuesto de fórmula (VIII) correspondiente según las condiciones que conoce el experto en la materia, por ejemplo con hidróxido de litio en una mezcla tetrahidrofurano/agua 7 :3 (v/v) a una temperatura de 60°C.

Los compuestos de fórmula (IIIo) se pueden preparar según los métodos ilustrados por los esquemas 7 y 8 a continuación.

- 10 El compuesto de formula (III) en la que R₄=C(O)R, representando R un grupo alcoxi C₁₋₆, puede obtenerse según el esquema 7 a continuación.

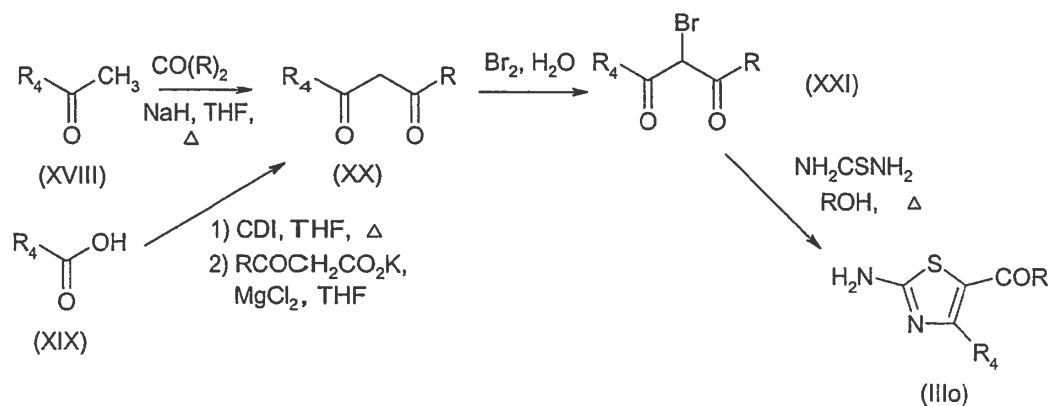
Esquema 7



- 15 Según el esquema 7, el compuesto de fórmula (IIIo) se puede obtener por reacción de un aldehído de fórmula (XV) con diclorometilacetato de fórmula Cl₂CHCOR, en la que R representa un alcoxi C₁₋₆, y por ejemplo metilato o etilato de sodio a 0°C según una adaptación del procedimiento descrito por Takeda (Bull. Chem. Soc. JP, 1970, p. 2997). La mezcla de productos (XVI) y (XVII) obtenida se trata con tiourea en presencia por ejemplo de metanol o de etanol a reflujo durante 4 u 8 horas para dar el compuesto de fórmula (IIIo).

El compuesto de formula (III) en la que R₅=C(O)R, representando R un grupo alcoxi C₁₋₆, puede obtenerse según el esquema 8.

Esquema 8



- 20 Según el esquema 8, el compuesto de fórmula (IIIo), se puede obtener por bromación de un β-ceto-éster de fórmula (XX), en la que R representa un alcoxi C₁₋₆, seguido de una reacción con tiourea sobre el compuesto (XXI) así obtenido, según una adaptación del procedimiento descrito por A. Barton et al. (J.C.S Perkin I, 1982, p.159).

- 25 El β-ceto-éster de fórmula (XX) se puede obtener por reacción de una cetona de fórmula (XVIII) con un dialquilcarbonato de fórmula CO(R)₂ en la que R representa un alcoxi C₁₋₆, según una adaptación del procedimiento

descrito por L. Crombie et al. (J.C.S Perkin Trans 1, 1987, p.323). El β -ceto-éster de fórmula (XX) puede igualmente obtenerse por reacción de un ácido de fórmula (XIX) activado por el carbonildiimidazol (CDI) con un malonato de fórmula $\text{RCOCH}_2\text{CO}_2\text{K}$, en la que R representa un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por un fenilo, según una adaptación del procedimiento descrito por ejemplo por D. W. Brooks et coll. (Angew. Chem. Int. Ed., 1979, p.72).

- 5 En el caso en que R_4 representa un átomo de hidrógeno, la preparación del compuesto de fórmula (XX) se hace según una adaptación del procedimiento descrito por ejemplo por R. Zhao et coll. en Tetrahedron Letters, 2001, p.2101.

- 10 Los compuestos de fórmula (III) en la que R_4 o $\text{R}_5 = \text{Z}$, donde Z representa un grupo $\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ se pueden preparar a partir de los cloruros de sulfonilo correspondientes disponibles en el mercado o a partir de compuestos descritos en la bibliografía (por ejemplo por R. P. Fatheree et coll. en WO 99/26932A1, parte I. T. Barnish et coll. en J. Med. Chem., 1980, p.117 y por R. Fischer et coll. en WO 01/047904A1), o se pueden preparar por métodos que se describen allí o que conoce el experto en la materia.

- 15 En los esquemas 1 a 8, los compuestos de partida y los reactivos, particularmente los compuestos de fórmula (III), (IV), (V), (VII), (VIII), (IX), (XIII), (XV), (XVIII), (XIX), $\text{CO}(\text{R})_2$, $\text{RC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{K}$, Cl_2CHCOR , R_8NH_2 , $\text{R}_8\text{CO}_2\text{CH}_3$, $\text{R}_8\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NOH})\text{R}_8$ cuando no está descrito su modo de preparación, están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía, o se pueden preparar por métodos que se describen allí o que conoce el experto en la materia.

- 20 Por ejemplo, los compuestos de fórmula (IV) donde R_2 o R'_2 representa un hidroxilo pueden estar preparados por adición de cianuro de trimetilsililo en un aldehído según una adaptación del procedimiento descrito por D.A. Evans et al. (J. C. S., Chem. Comm. 1973, p.55) o por acción de nitrito de sodio sobre un alfa aminoácido según una adaptación del procedimiento descrito por I. Shinn et al. (J. Org. Chem., 2000, pág.7667).

Por ejemplo, la amidoxima de fórmula $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NOH})\text{R}_8$ se puede obtener según los procedimientos que conoce el experto en la materia, por ejemplo según el método descrito por Moloney et coll. en J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1999, p.2725.

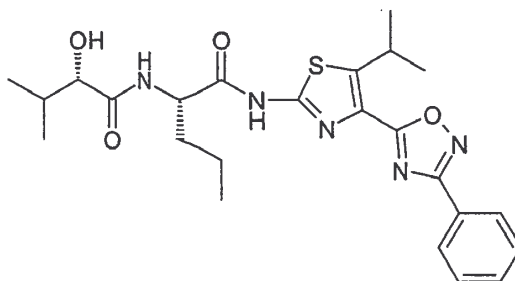
- 25 Cuando una función de un compuesto es reactiva, por ejemplo cuando R_1 comporta un hidroxilo, puede necesitar protección previa antes de la reacción. El experto en la técnica podrá determinar fácilmente la necesidad de protección previa.

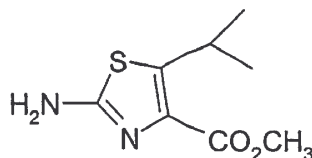
Los ejemplos siguientes describen la preparación de algunos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitantes y solamente ilustran la invención.

- 30 Los números de los compuestos ejemplificados remiten a los dados en la tabla dada más adelante. Los microanálisis elementales y los análisis RMN, IR o LC-MS (cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas) confirman las estructuras de los compuestos obtenidos.

Ejemplo 1:

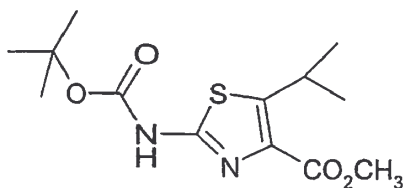
- 35 **2-{2-(S)-[2-(S)-hidroxi-(3-metil)butirilaminolpentanoil]amino-5-(1-metiletil-4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tiazol**
(compuesto n°8)



Ejemplo 1.1:**2-amino-5-(1-metiletil)tiazol 4-carboxilato de metilo**

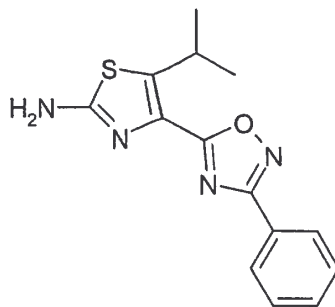
A 14,4 g de isobutiraldehído en disolución en 400 ml de dietiléter, se añaden, a 0°C, 24,6 g de dicloroacetato de metilo, a continuación gota a gota 400 ml de una disolución de metilato de sodio (0,5 M) en metanol. Después de 1 h a 0°C, se adicionan 100 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae con éter. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Se evapora únicamente el éter, conservando el metanol, se adicionan 8 g de tiourea y se calienta a reflujo durante 6 horas. Se evapora el medio de reacción en seco, se le recupera con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa al 10% de hidróxido de amonio, después con una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentra. Se recupera el residuo con 100 ml de éter y se filtra sobre vidrio fritado. Se obtienen 18,6 g de un sólido blanco.

RMN 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,25 (d, 6H); 3,35 (s, 3H); 4,10 (m, 1H); 5,50 (s, 2H).

Ejemplo 1.2:**2-terc-butoxicarbonilamino-5-(1-metiletil)tiazol 4-carboxilato de metilo**

A 5,81 g de 2-amino-5-(1-metiletil)tiazol 4-carboxilato de metilo, obtenido en la etapa 1.1, en disolución en 300 ml de tetrahidrofurano, se adicionan 6,96 g de di-terc-butildicarbonato y 0,177 g de dimetilaminopiridina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16h. Se evapora el medio de reacción. Se recoge el residuo con acetato de etilo, se lava 2 veces con una disolución acuosa 0,5 N de ácido clorhídrico, 1 vez con agua, después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra. Se obtienen 8,35 g del derivado aminotiazol protegido en forma de un sólido que se utiliza tal cual sin purificar.

LC/MS : MH⁺ = 401 (M - Boc)⁺ = 301

Ejemplo 1.3:**2-amino-5-(1-metiletil)-4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tiazol**

A 2,9 g de benzamidoxima, en disolución en 150 ml de tetrahidrofurano, se adicionan a temperatura ambiente lentamente 0,96 g de hidruro de sodio y 2 g de tamiz molecular 4Å. Se calienta la mezcla a 60° durante 1 h30. Se deja que la mezcla vuelva a temperatura ambiente, después se añaden 3,6 g de 2-terc-butoxicarbonilamino-5-(1-metiletil)tiazol 4-carboxilato de metilo, obtenido en la etapa 1.2, en 30 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 12 horas. La reacción se para por adición de agua. Se filtran los tamices moleculares,

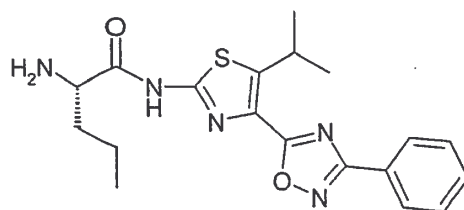
después se concentra la disolución. El producto se recoge en acetato de etilo. Después de evaporación a sequedad, se obtienen 3,4 g de un sólido blanco.

Se coloca con agitación 3,4 g del producto obtenido anteriormente en disolución en 60 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se evapora. Se recoge el residuo con acetato de etilo y se lava 2 veces con una solución acuosa saturada en carbonato de sodio, después con una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se evapora para dar 1,8 g de un sólido blanco.

RMN 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,38 (d, 6H); 4,21 (m, 1H); 5,23 (s, 2H); 7,50 (m, 3H); 8,20 (m, 2H).

Ejemplo 1.4:

10 2-[2-(S)-pentanoilamino]amino-5-(1-metiletil)-4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tiazol



A 1,77 g de 2-amino-5-(1-metiletil)-4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tiazol, obtenido en la etapa 1.3, en disolución en 50 ml de dimetilformamida a 0°C, se adicionan 0,75ml de N-metilmorfolina, 3,5 g de PyBOP, después 1,5 g de (S)-Bocnorvalina. Se deja que vuelva el medio de reacción a temperatura ambiente después se agita durante 16 h. Tras la evaporación, se recupera el residuo con acetato de etilo y se lava 2 veces con una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio, 2 vez en agua, 1 vez con una solución acuosa 1M de hidrogenosulfato de potasio, después con una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentra. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo 95:5 (v/v). Se obtienen 1,4 g de un sólido blanco.

Se agitan 1,4 g del producto obtenido anteriormente en solución en 60 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 30 min, después se evapora. Se recoge el residuo con acetato de etilo y se lava 2 veces con una solución acuosa saturada en carbonato de sodio, después con una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se evapora para dar 1 g de un sólido blanco.

RMN 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 0,98 (t, 3H); 1,45 (d, 6H); 1,62 (m, 2H); 1,92 (m, 2H); 3,64 (m, 1H); 4,25 (m, 1H); 7,50 (m, 3H); 8,20 (m, 2H).

Ejemplo 1.5:

2-[2-(S)-[2-(S)-hidroxi-(3-metil)butirilamino]pentanoil]amino-5-(1-metiletil-4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tiazol

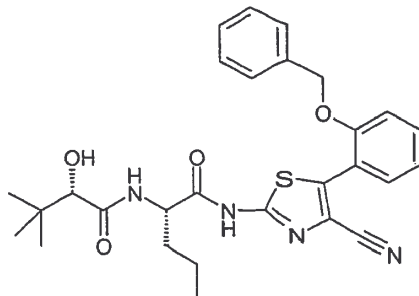
A 0,2 g de 2-[2-(S)-pentanoilamino]amino-5-(1-metiletil)-4-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)tiazol, obtenido en la etapa 1.4, en disolución en 10 ml de dimetilformamida a 0°C, se adicionan 0,06 ml de N-metilmorfolina, 0,30 g de PyBOP, después 0,06 g de ácido α-hidroxihidrovalérico. Se deja que vuelva la reacción a temperatura ambiente y se agita durante 18 h. Se evapora el medio de reacción. Se recupera el residuo con acetato de etilo y se lava 2 veces con una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio, 2 veces en agua, 1 vez con una solución acuosa 1M de bisulfato de potasio, después con una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentra. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 95:5 (v/v), para obtener 0,15 g de un sólido blanco.

LC/MS : MH⁺ = 486

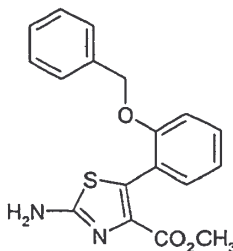
RMN: descrito en la tabla a continuación. (compuesto n°8)

Ejemplo 2:

2-{2-(S)-[2-(S)-hidroxi-(3,3-dimetil)butirilamino]pentanoil}amino-5-(2-benciloxi)feniltiazol-4-nitrilo (compuesto n°22)

5 **Ejemplo 2.1:**

2-amino-5-(2-benciloxi)feniltiazol-4-carboxilato de metilo

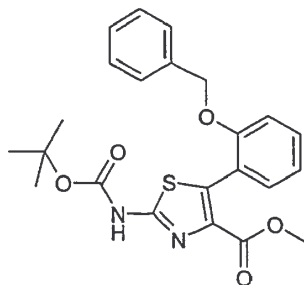


10 Se procede de la misma manera que en la etapa 1.1 del ejemplo 1 reemplazando el isobutiraldehído por 2-benciloxibenzaldehído (42,25 g) en disolución en 400 ml de dietiléter sobre el que se añaden a 0°C, 25,7 g de metildicloroacetato, a continuación gota a gota 400 ml de una disolución de metilato de sodio (0,5 M) en metanol. Después de 1 h a 0°C, se adicionan 100 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae con éter. Después de tratamiento con tiourea (10,66 g), se obtienen 19 g de un sólido amarillo.

LC/MS : $MH^+ = 341$

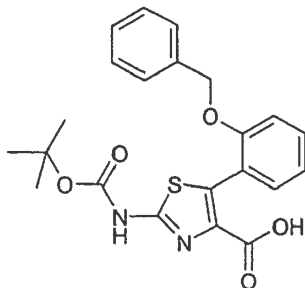
Ejemplo 2.2:

15 **2-terc-butoxicarbonilamino-5-(2-benciloxi)feniltiazol-4-carboxilato de metilo**



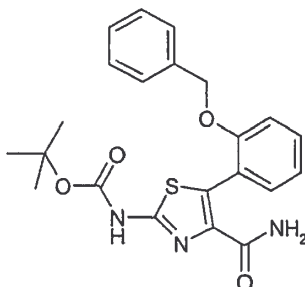
20 A 15,7 g de 2-amino-5-(2-benciloxi)feniltiazol-4-carboxilato de metilo, obtenido en la etapa 2.1, en disolución en 300 ml de tetrahidrofurano, se adicionan 11,5 g de di-terc-butildicarbonato y 0,4 g de dimetilaminopiridina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16h. Se evapora el medio de reacción. Se recoge el residuo con acetato de etilo, se lava 2 veces con una disolución acuosa 0,5 N de ácido clorhídrico, 1 vez con agua, después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra. Se obtienen 20,5 g del derivado aminotiazol protegido en forma de un sólido que se utiliza tal cual sin purificar.

LC/MS : $MH^+ = 441$ ($M - Boc$) $^+ = 341$

Ejemplo 2.3:**ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-5-(2-benciloxi)feniltiazol-4-carboxílico**

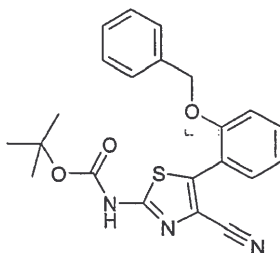
A 5,6 g de 2-terc-butoxicarbonilamino-5-(2-benciloxi)feniltiazol-4-carboxilato de metilo, obtenido en la etapa 2.2, en disolución en 150 ml de tetrahidrofurano, se adiciona a temperatura ambiente una disolución de 1,35 g de hidróxido de litio en 80 ml de agua destilada. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo de tetrahidrofurano durante 16 h, a continuación se concentra. Se recoge en residuo con agua y se lava 2 veces con acetato de etilo. Se acidifica la fase acuosa con una disolución 1 N de ácido clorhídrico hasta pH ~ 4, se la satura de cloruro de sodio y se extrae 2 veces con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentra.

LC/MS : $MH^+ = 427$

Ejemplo 2.4:**2-terc-butoxicarbonilamino-5-(2-benciloxi)feniltiazol-4-amida**

A 4,2 g de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-5-(2-benciloxi)feniltiazol 4-carboxílico obtenido en la etapa 2.3, en disolución en 150 ml de dimetoxietano a 0°, se adicionan 1,3 g de N-metilmorfolina, a continuación 1,7 g de isobutilclorofornato y 8 ml de una disolución de hidróxido de amonio al 25%. Se agita el medio de reacción a temperatura ambiente 16 h, a continuación se concentra. Se recoge el residuo con acetato de etilo, se lava 2 veces con una disolución acuosa 1 M de hidrogenosulfato de potasio, 1 vez con agua, después con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato anhidro y se concentra. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 80/20 (v/v), para obtener 3,3 g de un sólido blanco.

LC/MS : $MH^+ = 426$

Ejemplo 2.5:**2-terc-butoxicarbonilamino-5-(2-benciloxi)feniltiazol-4-nitrilo**

- 5 A 3,3 g 2-terc-butoxicarbonilamino-5-(2-benciloxi)feniltiazol-4-amida, obtenido en la etapa 2.4, a 0° en 80 ml de diclorometano, se adicionan 2,6 ml de trietilamina y 1,7 ml de anhídrido trifluoroacético. Se agita la mezcla a 0° durante una hora, a continuación a temperatura ambiente durante 12 horas, a continuación se concentra. Se extrae el residuo con diclorometano, se lava 2 veces con una disolución acuosa 1 M de hidrogenosulfato de potasio, a continuación con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentra. Se obtienen 1,1 g de un sólido amarillo.

LC/MS : $MH^+ = 408$

RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 1,55 (s, 9H); 5,22 (s, 2H); 7,00-7,80 (m, 9H).

Ejemplo 2.6:

10 2-{2-(S)-[2-(S)-hidroxi-(3,3-dimetil)butirilamino]pentanoil}amino-5-(2-benciloxi)feniltiazol-4-nitrilo

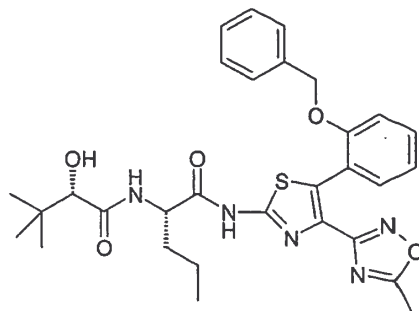
El compuesto obtenido en la etapa 2.5 se desprotege a continuación con ácido trifluoroacético como se describe en la etapa 1.3 del ejemplo 1, a continuación se realizan 2 acoplamiento sucesivos según los procedimientos descritos en las etapas 1.4 y 1.5 del ejemplo 1.

Se obtienen 0,1 g del producto final.

- 15 RMN: descrito en la tabla a continuación. (compuesto n°22)

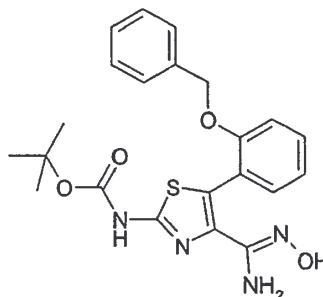
Ejemplo 3 :

2-{2-(S)-[2-(S)-hidroxi-(3,3-dimetil)butirilamino]pentanoil}amino-5-(2-benciloxi)fenil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)tiazol (compuesto n°13)



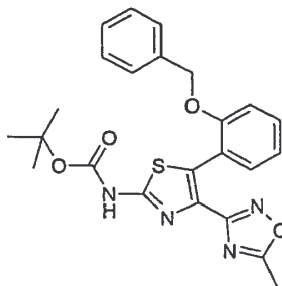
20 Ejemplo 3.1:

2-terc-butoxicarbonilamino-5-(2-benciloxi)feniltiazol-4-amidaoxima



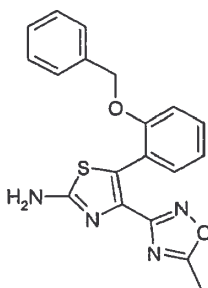
- 25 A 4 ml de una disolución de metóxido de sodio 0,5M en metanol, se añaden gota a gota 0,136 g de hidroxilamina en metanol. Se forma un precipitado blanco, la mezcla de reacción se agita una hora a temperatura ambiente, a continuación se le añade 0,8 g del compuesto 2-terc-butoxicarbonilamino-5-(2-benciloxi)feniltiazol-4-nitrilo obtenido en la etapa 2.5 del ejemplo 2. La mezcla se calienta durante 15 horas, a continuación se evapora el metanol. Se extrae el residuo en acetato de etilo, se lava 2 veces con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentra. Se obtienen 0,67 g de un sólido.

LC/MS : $MH^+ = 441$

Ejemplo 3.2: 2-terc-butoxicarbonilamino-5-(2-benciloxi)fenil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)tiazol

A 0,66 g de 2-terc-butoxicarbonilamino-5-(2-benciloxi)feniltiazol-4-amidaoxima obtenida en la etapa 3.1, en disolución en 30 ml de tetrahidrofurano, se adicionan a temperatura ambiente lentamente 0,75 g de hidruro de sodio y 0,5 g de tamiz molecular 4Å. Se calienta la mezcla a 60° durante 1 h y 30 minutos, a continuación se añaden 220 µl de acetato de etilo y se continua calentando a 60°C durante 12h. La reacción se para por adición de agua. Se filtran los tamices moleculares, después se concentra la disolución. El producto se recoge en acetato de etilo. Después de evaporación a sequedad, se obtienen 0,58 g de un sólido blanco.

RMN 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,53 (s, 9H); 2,48 (s, 3H); 5,04 (s, 2H); 6,90-7,42 (m, 9H); 8,00 (s, 1 H).

Ejemplo 3.3: 2-amino-5-(2-benciloxi)fenil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)tiazol

Se agitan 0,58 g de 2-terc-butoxicarbonilamino-5-(2-benciloxi)fenil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)tiazol, obtenido en la etapa 3.2, en disolución en 30 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 30 min, a continuación se evapora. Se recoge el residuo con acetato de etilo y se lava 2 veces con una solución acuosa saturada en carbonato de sodio, después con una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se evapora para dar 0,46 g de un sólido blanco.

RMN 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 2,54 (s, 3H); 5,07 (s, 2H); 6,98-7,48 (m, 9H).

Ejemplo 3.4:**2-{2-(S)-[2-(S)-hidroxi-(3,3-dimetil)butirilamino]pentanoil}amino-5-(2-benciloxi)fenil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)tiazol**

Se realizan dos acoplamiento sucesivos según los procedimientos descritos en las etapas 1.4 y 1.5 del ejemplo 1.

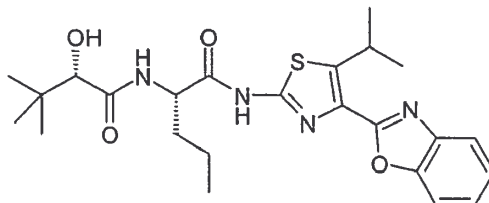
Se obtienen 0,270 g del producto final.

RMN: descrito en la tabla a continuación. (compuesto n°13)

LC/MS : MH⁺ = 578

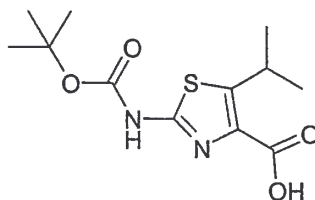
Ejemplo 4 :

2-{2-(S)-[2-(S)-hidroxi-(3,3-dimetil)butirilamino]pentanoil}amino-5-(1-metiletil)-4-(1,3-benzoxazol-2-il)tiazol (compuesto n°34)



5 Ejemplo 4.1:

ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-5-(1-metiletil)tiazol 4-carboxílico



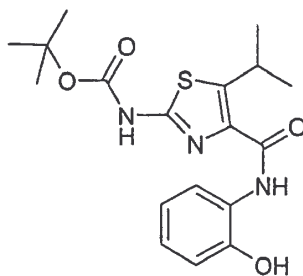
A partir de 2-terc-butoxicarbonilamino-5-(1-metiletil)tiazol-4-carboxilato de metilo, obtenido en la etapa 1.2 del ejemplo 1, se prepara el ácido correspondiente (3 g) utilizando el procedimiento descrito en la etapa 2.3 del ejemplo 2.

LC/MS : $MH^+ = 287$

RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 1,20 (d, 6H); 1,50 (s, 9H); 4,40 (m, 1H).

Ejemplo 4.2

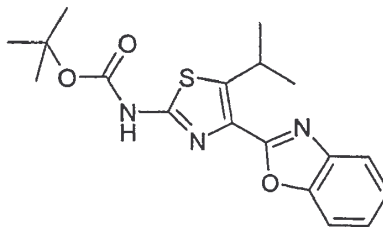
2-terc-butoxicarbonilamino-5-(1-metiletil)tiazol 4-(2-hidroxi)fenil carboxamida



A una disolución de 3 g de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-5-(1-metiletil)-tiazol 4-carboxílico, obtenido en la etapa 4.1, en 75 ml de dimetilformamida a 0°, se adicionan 1,2 g de N-metilmorfolina, 6,11 g de PyBOP, a continuación 1,3 g de 2-aminofenol. Se deja que el medio de reacción vuelva a temperatura ambiente, se agita 16 h, a continuación se concentra. Se recoge el residuo con acetato de etilo y se lava 2 veces con una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio, 2 veces en agua, 1 vez con una solución acuosa 1M de bisulfato de potasio, después con una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentra. Se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo que va de 9:1 (7:3) (v/v). Se obtienen 2,7 g de un polvo anaranjado.

LC/MS : $MH^+ = 378$.

RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 1,35 (d, 6H); 1,36 (s, 9H); 4,33 (m, 1H); 6,80-7,20 (m, 4H); 7,78 (s, 1H) ; 9,30 (s, 1H); 9,52 (s, 1H).

Ejemplo 4.3**2-terc-butoxicarbonilamino-5-(1-metiletil)-4-(1,3-benzoxazol-2-il)tiazol**

A una disolución de 2,72 g de 2-terc-butoxicarbonilamino-5-(1-metiletil)-tiazol-4-(2-hidroxi)fenil carboxamida, obtenida en la etapa 4.2, en 80 ml de tetrahidrofurano a 0°, se adicionan 2,1 g de trifenilfosfina, a continuación gota a gota 1,86 g de DIAD en 30 ml de tetrahidrofurano. Se deja que el medio de reacción vuelva a temperatura ambiente lentamente, se agita 16 h, a continuación se concentra. Se cromatografía el residuo sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo que va de 9:1 (7:3) (v/v). Se obtienen 1,2 g de un polvo anaranjado.

LC/MS : $MH^+ = 360$.

RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 1,42 (d, 6H); 1,50 (s, 9H); 4,40 (m, 1H); 7,30-7,80 (m, 4H); 8,45 (s, 1H).

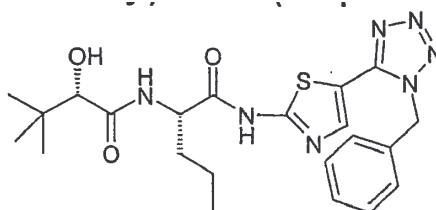
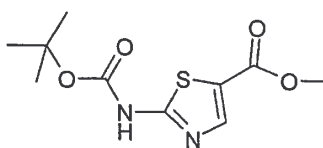
Ejemplo 4.4 :2-{2-(S)-[2-(S)-hidroxi-(3,3-dimetil)butirilamino]-pentanoil}amino-5-(1-metiletil)-4-(1,3-benzoxazol-2-il)tiazol

El 2-terc-butoxicarbonilamino-5-(1-metiletil)-4-(1,3-benzoxazol-2-il)tiazol, obtenido en la etapa 4.3, se desprotege a continuación con ácido trifluoroacético, como se describe en la etapa 1.3 del ejemplo 1, a continuación se realizan 2 acoplamientos sucesivos según los procedimientos descritos en las etapas 1.4 y 1.5 del ejemplo 1.

Se obtienen 0,2 g del producto final.

RMN: descrito en la tabla a continuación. (compuesto n°34)

LC/MS : $MH^+ = 473$

Ejemplo 5:**2-{2-(S)-[2-(S)-hidroxi-(3,3-dimetil)butirilamino]pentanoil}amino-5-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)tiazol (compuesto n°51)****Ejemplo 5.1: 2-terc-butoxicarbonilaminotiazol-5-carboxilato de metilo**

Se disuelven 17,42 g de 3-metoxiacrilato de metilo en 200 ml de una mezcla 1/1 dioxano-1,4 /agua y se enfría la disolución a 0°C antes de añadir 29,37 g de N-bromosuccinimida. Después de 1 h a 0°C, se adicionan 11,42 g de tiourea, a continuación se calienta a 80°C durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se evapora y el residuo se recoge en acetato de etilo, a continuación se lava dos veces con una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10%, a continuación con una disolución saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, después se concentra. Se obtienen 19,17 g de un sólido beis..

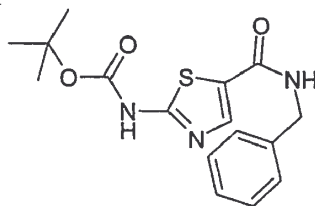
LC/MS : $MH^+ = 159$

La amina de este intermedio se desprotege después mediante un grupo Boc según el procedimiento descrito en la etapa 1.2 del ejemplo 1. La masa del producto obtenido es de 30,7 g.

LC/MS : $MH^+ = 259$

5 RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 1,50 (s, 9H); 3,80 (s, 3H); 8,06 (s, 1H).

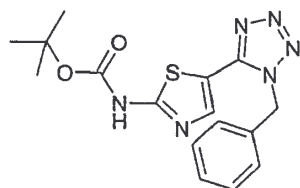
Ejemplo 5.2: 2-terc-butoxicarbonilaminotiazol-5-bencilamida



10 A partir del 2-terc-butoxicarbonilaminotiazol-5-carboxilato de metilo obtenido en la etapa 5.1, se prepara el ácido correspondiente como se describe en la etapa 2.3 del ejemplo 2. A partir del ácido 2-terc-butoxicarbonilaminotiazol-5-carboxílico así obtenido, se prepara la amida (4,35 g) como se describe en el ejemplo 2.4.

LC/MS : $MH^+ = 334$.

Ejemplo 5.3: 2-terc-butoxicarbonilamino-5-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)tiazol



15 A una disolución de 4,35 g del compuesto obtenido en la etapa 5.2 en 200 ml de tetrahidrofurano a 0°, se adicionan 10,3 g de trifetilfosfina, a continuación gota a gota 7,92 g de DIAD en 30 ml de tetrahidrofurano. Después de 15 min, se añaden 4,5 g de azidotrimetilsilano diluido en 20 ml de tetrahidrofurano. Se deja que el medio de reacción vuelva a temperatura ambiente, se agita 24 h, a continuación se concentra. El residuo se recoge con acetato de etilo, el precipitado formado se filtra y a continuación se cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y de acetato de etilo 5 :5 (v/v). Se obtienen 4 g de una aceite anaranjado que se vuelve a cromatografiar sobre una columna de gel de sílice con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo que va de 10:0 (8 :2) (v/v).

20

LC/MS : $MH^+ = 359$.

RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 1,50 (s, 9H); 5,92 (s, 2H); 7,18 (m, 2H); 7,37 (m, 3H); 7,98 (s, 1H); 8,86 (s, 1H).

Ejemplo 5.4:

25 **2-{2-(S)-[2-(S)-hidroxi-(3,3-dimetil)butirilamino]pentanoil}amino-5-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)tiazol**

El 2-terc-butoxicarbonilamino-5-(1-bencil-1H-tetrazol-5-il)tiazol, obtenido en la etapa 5.3, se desprotege a continuación con ácido trifluoroacético, como se describe en la etapa 1.3 del ejemplo 1, a continuación se realizan dos acoplamiento sucesivos según los procedimientos descritos en las etapas 1.4 y 1.5 del ejemplo 1.

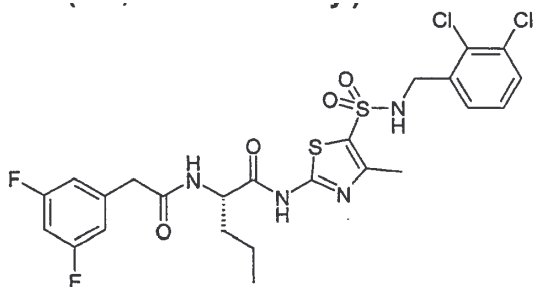
Se obtienen 0,090 g del producto final.

30 RMN: descrito en la tabla a continuación. (compuesto n°51)

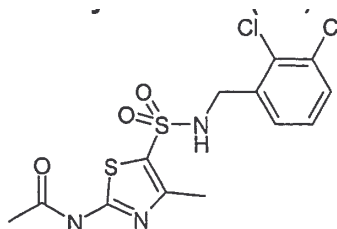
LC/MS : $MH^+ = 472.6$

Ejemplo 6:

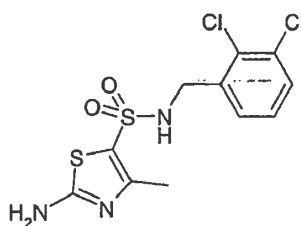
2-{2-(S)-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoil}amino-4-metiltiazol-5-(N-2,3-diclorobencil)sulfonamida (compuesto n°64)

5 **Ejemplo 6.1:**

2-acetamido-4-metiltiazol-5-(N-2,3-diclorobencil)sulfonamida



10 A 2,5 g de cloruro de 2-acetamido-4-metiltiazol-5-sulfonilo comercial en 60ml de diclorometano anhidro a 0°C, se añaden 2 equivalentes (3,5g) de 2,3-diclorobencilamina. Se deja volver a temperatura ambiente. Después de alrededor de 5h, se extrae con diclorometano, se lava dos veces con una disolución de hidrogenosulfato de sodio 1M, a continuación dos veces con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio y luego se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtración, evaporación y condensación en una mezcla diclorometano /pentano, se obtienen 2,9 g (95%) de un polvo blanco. RMN 300 MHz (DMSO) δ ppm : 2,16 (s, 3H); 2,40 (s, 3H); 4,21 (s, 2H); 7,28-7,56 (m, 3H).

15 **Ejemplo 6.2: 2-amino-4-metiltiazol-5-(N-2,3-diclorobencil)-sulfonamida**

20 Se calientan 2,4 g de 2-acetamido-4-metiltiazol-5-(N-2,3-diclorobencil)sulfonamida, obtenido en la etapa 6.1, en 100 ml de una disolución HCl 2N a 100 °C durante 6h. Se evapora el contenido del matraz, a continuación se recoge el residuo con diclorometano. Se lava tres veces con una disolución al 20% de carbonato de sodio y se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración y evaporación, se obtienen 2 g de polvo blanco.

RMN 300 MHz (DMSO) δ ppm : 2,24 (s, 3H); 4,02 (d, 2H); 7,31-7,60 (m, 3H); 7,69 (s, 2H); 8,28 (t, 1H).

Ejemplo 6.3: 2-{2-(S)-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoil}-amino-4-metiltiazol-5-(N-2,3-diclorobencil)sulfonamida

25 A partir de la 2-amino-4-metiltiazol-5-(N-2,3-diclorobencil)sulfonamida, obtenida en la etapa 6.2, se realizan 2 acoplamientos sucesivos según los procedimientos descritos en las etapas 1.4 y 1.5 del ejemplo 1.

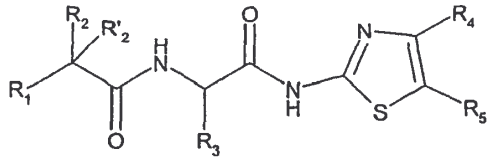
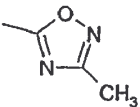
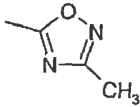
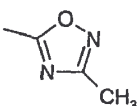
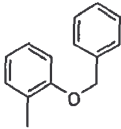
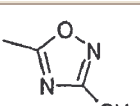
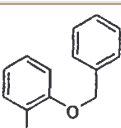
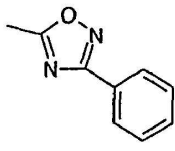
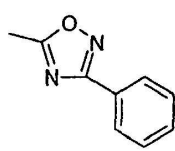
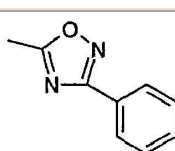
Se obtienen 0,42 g del producto final.

RMN: descrito en la tabla a continuación. (compuesto n°64)

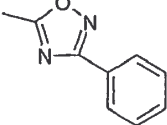
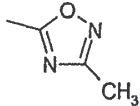
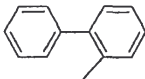
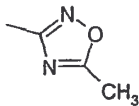
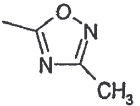
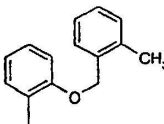
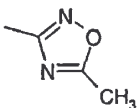
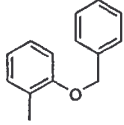
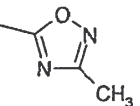
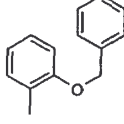
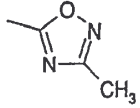
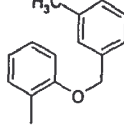
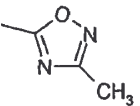
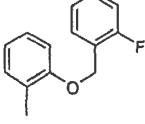
LC/MS : $MH^+ = 605$

La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención.

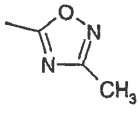
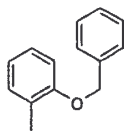
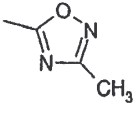
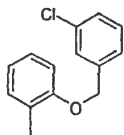
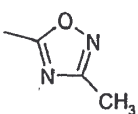
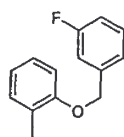
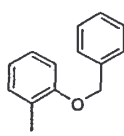
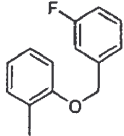
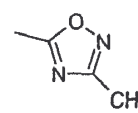
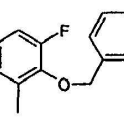
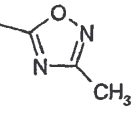
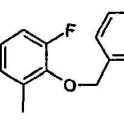
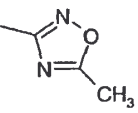
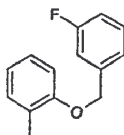
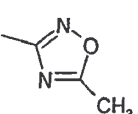
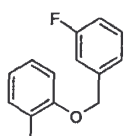
Tabla 1

 (I)						
N°	R ₁	R ₂ , R' ₂	R ₃	R ₄	R ₅	RMN (DMSO d6 cuando no se precisa) * significa 300MHz - ** significa 360MHz - *** significa 500MHz - ****significa 600MHz
1.	3,5-difluorofenilo	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)		-CH(CH ₃) ₂	89 (t, 3H); 1,26-1,36 (m, 2H); 1,39 (d, 6H); 1,78 (m, 2H); 2,48 (s, 3H); 4,21 (m, 1H); 4,53 (m, 1H); 5,13 (d, 1H); 6,63 (d, 1H); 7,20 (m, 3H); 8,34 (d, 1H); 12,68 (s,1H)***
2.	3,5-difluorofenilo	OH, H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)		-CH(CH ₃) ₂	0,84-0,90 (2t,3H) ; 1,25-1,35 (m, 2H); 1,35 (d, 6H); 1,76 (m, 2H); 2,45 (s, 3H); 4,17 (m, 1H); 4,48 (m, 1H); 5,11 y 5,13 (2a,1H); (,48 y 6,60 (2d,1H); 7,14-7,23 (m, 3H); 8,32 y 8,35 (2s, 1H); 12,69 (s ancho,1H)***
3.	3,5-difluorofenilo	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,88 (t, 3H); 1,24-1,34 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 4,58 (m, 1H); 5,09 (s, 2H); 5,13 (m, 1H); 6,63 (d, 1H); 7,09-7,50 (m, 12H); 8,37 (d, 1H); 12,79 (s ancho,1H)***
4.	3,5-difluorofenilo	OH, H (R)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,90 (t, 3H); 1,27-1,40 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 4,52 (m,1H, ancho) ; 5,07 (s, 2H); 5,15 (d, 1H); 6,48 (d, 1H); 7,00-7,50 (m, 12H); 8,40 (d, 1H); 12,85 (s,1H, ancho)***
5.	3,5-difluorofenilo	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)		-CH(CH ₃) ₂	0,91 (t, 3H); 1,21-1,39 (m, 2H); 1,47 (d, 6H); 1,81 (m, 2H); 4,32 (m, 1H); 4,56 (m, 1H); 5,16 (d, 1H); 6,65 (d, 1H) ; 7,22 (m, 3H); 7,68 (m, 3H); 8,16 (m, 2H); 8,37 (d, 1H); 12,76 (s, 1H, ancho)***
6.	3,5-difluorofenilo	OH, H(R)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)		-CH(CH ₃) ₂	0,92 (t, 3H); 1,28-1,41 (m, 2H); 1,43 (d, 6H); 1,80 (m, 2H); 4,31 (m, 1H); 4,52 (m, 1H); 5,17 (d, 1H); 6,52 (d, 1H); 7,19 (m, 3H); 7,68 (m, 3H); 8,15 (m, 2H) ; 8,40 (d, 1H); 12,80 (s,1H, ancho)***
7.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)		-CH(CH ₃) ₂	0,93 (t, 3H); 0,97 (s, 9H); 1,31-1,42 (m, 2H); 1,44 (m, 6H); 1,77 (m, 2H); 3,62 (d, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,60 (m, 1H); 5,62 (d, 1H); 7,66 (m, 3H); 7,88 (d, 1H); 8,13 (m, 2H); 12,71 (s,1H, ancho)***

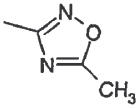
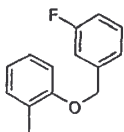
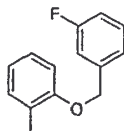
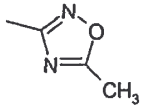
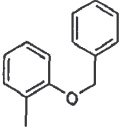
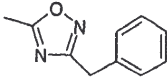
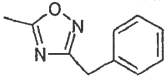
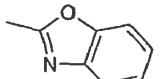
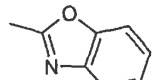
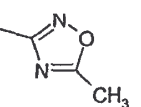
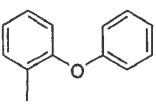
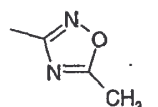
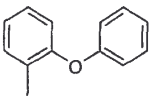
ES 2 369 918 T3

8.	-CH(CH ₃) ₂	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)		-CH(CH ₃) ₂	0,85 (d, 3H); 0,94 (t, 3H); 0,98 (d, 3H); 1,20-1,50 (m, 8H); 1,78 (m, 2H); 2,05 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,61 (m, 1H); 5,54 (d, 1H); 7,66 (m, 3H); 7,94 (d, 1H); 8,14 (m, 2H); 12,75 (s, 1H, ancho)***
9.	3,5-difluorofenilo	H,H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	-CN	-CH(CH ₃) ₂	0,95 (t, 3H); 1,36-1,45 (m, 8H); 1,69-1,75 (m, 2H); 3,43 (m, 1H); 3,64 (d, 2H); 4,49 (m, 1H); 7,00-7,20 (m, 3H); 8,61 (d, 1H); 12,69 (s, 1H)***
10.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,87 (t, 3H); 0,90 (s, 9H); 1,23-1,28 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 2,30 (s, 3H); 3,56 (d, 1H); 4,54 (s, ancho, 1H); 5,61 (d, 1H); 7,04 (d, 2H); 7,18 (m, 3H); 7,43-7,60 (m, 4H); 7,83 (d, 1H);
11.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)		-CH(CH ₃) ₂	12,63 (s, ancho, 1H)*** 0,96 (t, 3H) ; 1,01 (s, 9H); 1,36-1,45 (m, 8H); 1,79 (m, 2H); 2,75 (s, 3H); 3,65 (d, 1H); 4,15 (m, 1H); 4,62 (m, 1H); 5,67 (d, 1H); 7,90 (d, 1H); 12,56 (s, 1H, ancho)***
12.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,88 (t, 3H); 0,91 (s, 9H); 1,23-1,35 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 2,13 (s, 3H); 2,23 (s, 3H) ; 3,57 (d, 1H); 4,57 (d, ancho, 1H); 5,02 (s, 2H); 5,58 (d, 1H); 7,04-7,50 (m, 8H); 8,41 (d, 1H); 12,68 (s, ancho, 1H)***
13.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,98 (t, 3H); 1,03 (s, 9H); 1,39-1,50 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 2,60 (s, 3H); 3,68 (d, 1H); 4,69 (m, 1H); 5,16 (s, 2H); 5,72 (d, 1H); 7,00-7,60 (m, 9H); 7,95 (d, 1H) ; 12,71 (s, 1H)***
14.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,93 (t, 3H); 0,98 (s, 9H); 1,33-1,47 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 3,63 (d, 1H); 4,63 (m, 1H); 5,12 (s, 2H); 5,65 (d, 1H); 7,00-7,52 (m, 9H); 7,91 (d, 1H); 12,87 (s, 1H, ancho)***
15.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,88 (t, 3H); 0,91 (s, 9H); 1,28-1,36 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 2,22 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 3,57 (d, 1H); 4,57 (d, 1H); 4,99 (s, 2H); 5,59 (d, 1H); 6,91 (m, 2H) ; 7,06 (m, 2H); 7,13 (m, 1H); 7,16 (m, 1H); 7,39-7,44 (m, 2H); 7,90 (m, 2H) 12,71 (s, ancho, 1H)***
16.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,97 (t, 3H); 0,99 (s, 9H); 1,34-1,42 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 3,65 (d, 1H); 4,65 (d, 1H); 5,15 (s, 2H); 5,67 (d, 1H); 7,10-7,55 (m, 8H); 7,93 (d, 1H); 12,74 (s, ancho, 1H)***
17.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	-CN	-CH(CH ₃) ₂	0,94 (t, 3H); 0,98 (s, 9H); 1,32-1,39 (m, 2H); 1,42 (d, 6H); 1,76 (m, 2H); 3,43 (m, 1H); 3,64 (d, 1H); 4,60 (m, 1H); 5,61 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 12,60 (s, 1H, ancho)***
18.	3,5-difluorofenilo	OH, H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	-CN	-CH(CH ₃) ₂ E y	0,90 (m, 3H); 1,28-1,39 (m, 2H); 1,40 (m, 6H); 3,44 (m, 1H); 4,53 (m, 1H); 5,16 (2d, 1H) ; 49 y 6,61 (2s, 1H); 7,19-7,34 (m, 3H); 8,37 8,41 (2d, 1H) ; 12,65 y 12,70 (2d, 1H)

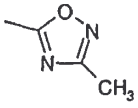
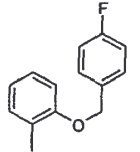
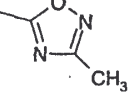
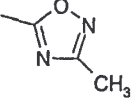
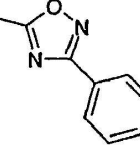
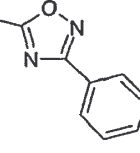
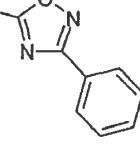
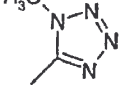
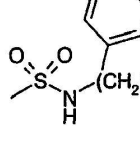
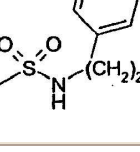
ES 2 369 918 T3

						1H, ancho)***
19.	3,5-difluorofenilo	H,H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,98 (t, 3H); 1,39-1,83 (2m,4H); 2,35 (s, 3H); 3,67 (m, 1H); 4,57 (m, 1H); 5,13 (s, 2H); 7,02-7,54 (m, 12H); 8,65 (d, 1H) ; 12,9 (s,1H)***
20.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,97 (t, 3H); 1,01 (s, 9H); 1,39-1,47 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 3,66 (d, 1H); 4,67 (d, ancho,1H); 5,15 (s, 2H); 5,71 (d, 1H); 7,15-7,55 (m, 8H); 7,97 (d, 1H); 12,86 (s, ancho,1H)***
21.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,95 (t, 3H); 0,99 (s, 9H); 1,33-1,44 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 2,33 (s, 3H); 3,65 (d, 1H); 4,65 (s, ancho, 1H); 5,10 (s, 2H); 5,70 (d, 1H); 6,96-7,53 (m, 8H); 7,96 (d, 1H); 12,88 (s, ancho,1H)***
22.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	-CN		0,94 (t, 3H); 1,04 (s, 9H); 1,31-1,44 (m, 2H); 1,77 (m, 2H); 3,63 (d, 1H); 4,62 (m, 1H); 5,33 (s, 2H); 5,62 (d, 1H); 7,15-7,95 (m, 10H); 12,70 (s,1H, ancho)***
23.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	-CN		0,94 (t, 3H); 0,98 (s, 9H); 1,30-1,44 (m, 2H); 1,77 (m, 2H); 3,63 (d, 1H); 4,62 (m, 1H); 5,35 (s, 2H); 5,62 (d, 1H); 7,18-7,95 (m, 9H); 12,72 (s, 1H, ancho)***
24.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,87 (t, 3H); 0,89 (s, 3H); 1,28-1,35 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 2,25 (s, 3H); 3,57 (d, 1H); 4,59 (m, 1H); 4,86 (s, 2H); 5,57 (d, 1H); 6,98 (d, 1H); 7,15-7,42 (m, 7H); 7,86 (d, 1H); 12,75 (s, ancho,1H)***
25.	3,5-difluorofenilo	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,85 (t, 3H); 1,21-1,33 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 2,48 (s, 3H); 4,51 (m, 1H); 4,86 (s, 2H); 5,08 (d, 1H); 6,55 (d, 1H); 6,97-7,43 (m, 13H); 8,32 (d, 1H); 12,80 (s,1H)***
26.	3,5-difluorofenilo	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,84 (t, 3H); 1,21-1,31 (m, 2H); 1,74 (m, 2H); 2,48 (s, 3H); 4,52 (m, 1H); 5,00-5,10 (m, 3H); 6,58 (d, 1H); 6,96-7,40 (m, 11H); 8,30 (d, 1H); 12,68 (s,1H)***
27.	3,5-difluorofenilo	OH, H(R)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,85 (t, 3H); 1,25-1,35 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 2,48 (s, 3H); 4,50 (m, 1H); 5,07 (s,2H); 5,11 (d,1H) ; 6,43 (d, 1H); 6,90-7,40 (m, 11H); 8,35 (d, 1H); 12,73 (s,1H)***

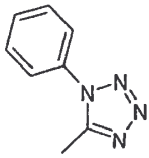
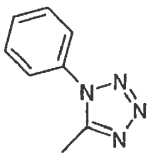
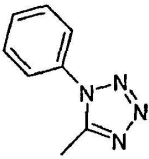
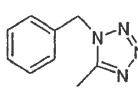
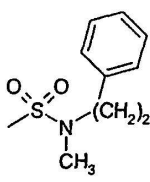
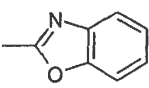
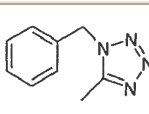
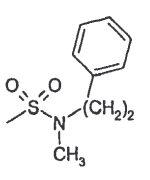
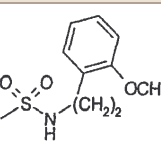
ES 2 369 918 T3

28.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,89 (t, 3H); 1,32 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 2,48 (s, 3H); 3,56 (d, 1H); 5,07 (s, 2H); 5,61 (d, 1H); 6,90-7,40 (m, 8H); 7,84 (d, 1H); 12,63 (s, 1H)***
29.	3,5-difluorofenilo	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	-CN	-CH(CH ₃) ₂	0,82 (t, 3H); 1,20-1,27 (m, 2H); 1,33 (d, 6H); 1,70 (m, 2H); 3,35 (m, 1H); 4,47 (m, 1H); 5,07 (d, 1H); 6,54 (d, 1H); 7,15 (m, 3H); 8,29 (d, 1H); 12,57 (s, 1H)***
30.	3,5-difluorofenilo	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	-CN		0,83 (t, 3H); 1,20-1,30 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 4,51 (m, 1H); 5,08 (d, 1H); 5,29 (s, 2H); 6,56 (d, 1H); 7,12-7,68 (m, 11H); 8,33 (d, 1H); 12,71 (s, 1H)***
31.	3,5-difluorofenilo	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,84 (t, 3H); 1,25 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 4,51 (d, 1H); 5,05 (s, 2H); 5,08 (d, 1H); 6,58 (d, 1H); 6,90-7,40 (m, 12H); 8,31 (d, 1H); 12,65 (s, 1H)***
32.	3,5-difluorofenilo	H,H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)		H	0,86 (t, 3H); 1,28-1,37 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 3,57 (m, 2H); 4,15 (s, 2H); 4,45 (m, 1H); 6,98 (d, 2H); 7,07 (t, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,34 (s, 4H); 8,26 (s, 1H); 8,54 (d, 1H); 12,82 (s ancho, 1H)****
33.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)		H	0,85 (t, 3H); 0,91 (s, 9H); 1,24 y 1,35 (2m, 2H); 1,72 (m, 2H); 3,56 (d, 1H); 4,15 (s, 2H); 4,56 (m, 1H); 5,61 (d, 1H); 7,26-7,35 (m, 5H); 7,84 (d, 1H); 8,28 (s, 1H); 12,73 (s ancho, 1H)****
34.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)		-CH(CH ₃) ₂	0,88 (t, 3H); 0,92 (s, 9H); 1,28-1,35 (m, 2H); 1,36 (d, 6H); 1,72 (m, 2H); 3,57 (d, 1H); 4,35 (m, 1H); 4,55 (m, 1H); 5,60 (d, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,77 (d, 1H); 7,82 (m, 2H); 12,60
35.	3,5-difluorofenilo	H,H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)		-CH(CH ₃) ₂	(s, H)*** 0,88 (t, 3H); 1,31 (m, 2H); 1,37 (d, 6H); 1,67 (m, 2H); 3,57 (m, 2H); 4,35 (m, 1H); 4,43 (m, 1H); 6,98-7,10 (m, 3H); 7,42 (m, 2H); 7,75-7,83 (m, 2H); 8,53 (d, 1H); 12,64
36.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			(s, 1H)*** 0,87 (t, 3H); 0,91 (s, 9H); 1,25-1,75 (m, 4H); 2,50 (s, 3H); 3,55 (d, 1H); 4,55 (m, 1H); 5,61 (d, 1H); 6,81 (d, 2H); 6,93 (d, 1H); 7,06 (t, 1H); 7,21 (t, 1H); 7,30 (m, 2H); 7,46 (m, 2H); 7,82 (d, 1H); 12,64 (s, 1H)***
37.	3,5-difluorofenilo	H,H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,87 (t, 3H); 1,25-1,75 (m, 4H); 2,50 (s, 3H); 3,56 (m, 2H); 4,44 (m, 1H); 6,80-7,50 (m, 12H); 8,53 (d, 1H); 12,73 (s, 1H)***

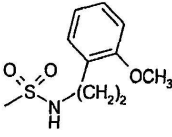
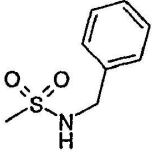
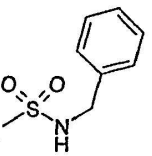
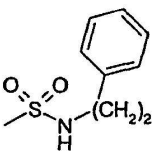
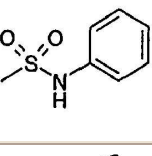
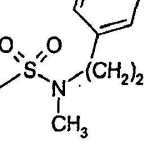
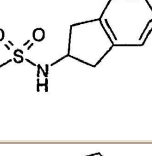
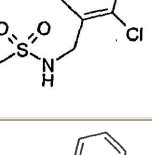
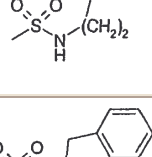
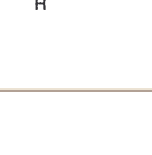
ES 2 369 918 T3

38.	3,5-difluorofenilo	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,83 (t, 3H); 1,22-1,30 (m, 2H); 1,74 (m, 2H); 2,25 (s, 3H); 4,51 (m, 1H); 5,01 (s, 1H); 5,08 (d, 1H); 6,57 (d, 1H); 7,05-7,21 (m, 9H); 7,40-7,45 (m, 2H); 8,32 (d, 1H); 12,75 (s ancho, 1H)****
39.	3,5-difluorofenilo E	OH, H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	H		0,88 y 0,89 (2t, 3H) ; 1,29 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 2,43 (s, 3H); 4,58 (m, 1H); 5,14 (m, 1H); 6,47 y 6,61 (2s, 1H); 7,13 (m, 3H); 8,43 (s, 1H); 8,39-8,47 (m, 3H); 12,99 (s, ancho, 1H)***
40.	3,5-difluorofenilo	OH, H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		0,88 y 0,90 (2t, 3H) ; 1,31 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 2,43 y 2,44 (2s, 3H); 2,71 (s, 3H); 4,57 (m, 1H); 5,15 (m, 1H); 6,48 y 6,63 (2d, 1H) : 7,20 (m, 3H); 8,40 y 8,46 (2s, 1H); 12,90 (s, ancho, 1H)***
41.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	H		0,93 (t, 3H); 0,96 (s, 9H); 1,33-1,44 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 3,62 (d, 1H); 4,66 (m, 1H); 5,62 (d, 1H); 7,65 (m, 3H); 7,95 (d, 1H); 8,10 (m, 2H); 8,54 (s, 1H); 13,00 (s, 1H)***
42.	-CH(CH ₃) ₂	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	H		0,81 (m, 3H); 0,92 (m, 6H); 1,31-1,40 (m, 2H); 1,75 (m, 2H) ; 2,00 (m, 1H); 3,77 (m, 1H); 4,63 (m, 1H); 5,50 (d, 1H); 7,61 (m, 2H) ; 7,97 (d, 1H); 8,07 (m, 2H); 8,51 (s, 1H) ; 12,99 (s, 1H, ancho)***
43.	3,5-difluorofenilo	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	H		0,90 (t, 3H); 1,25-1,40 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 4,63 (m, 1H); 5,16 (d, 1H); 6,63 (d, 1H); 7,18-7,22 (m, 3H); 7,64-7,70 (m, 3H); 8,12 (m, 2H) 8,44 (m, 1H) ; 8,56 (s, 1H); 13,05 (s, 1H)***
44.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		0,88 (t, 3H); 0,91 (t, 9H); 1,32 (m, 2H); 1,71 (m, 2H); 2,42 (s, 3H); 3,56 (d, 1H); 4,09 (s, 3H); 4,57 (m, 1H); 5,58 (d, 1H); 7,84 (d, 1H); 12,63 (s, ancho, 1H)***
45.	3,5-difluorofenilo	H, H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		0,93 (t, 3H); 1,40 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 2,77 (m, 2H); 3,14 (m, 2H); 3,62 (d, 1H); 4,51 (m, 1H) : 7,03-7,32 (m, 8H); 7,99 (m, 1H); 8,61 (d, 1H) : 12,72 (s, ancho, 1H)***
46.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		0,94 (t, 3H); 0,98 (s, 9H); 1,35 (m, 2H); 1,76 (m, 2H); 2,48 (s, 3H); 2,78 (t, 2H); 3,15 (m, 2H); 3,63 (d, 1H); 4,63 (m, 1H) : 5,62 (d, 1H); 7,21-7,40 (m, 5H); 7,91 (d, 1H) : 8,01 (s, 1H, ancho); 12,67 (s, 1H)***
47.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	H	-CN	0,95 (t, 3H); 0,98 (t, 9H); 1,39 (m, 2H); 1,79 (m, 2H); 3,64 (d, 1H); 4,64 (m, 1H); 5,65 (d, 1H); 7,96 (m, 1H) 8,47 (s, 1H) ; 13,15 (s, ancho, 1H)***

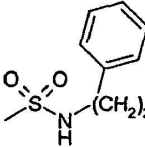
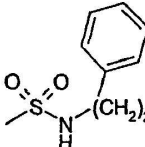
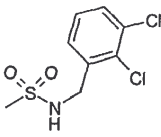
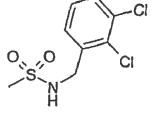
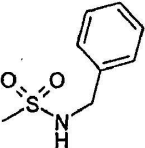
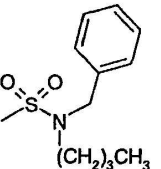
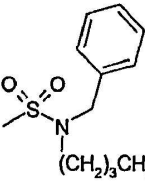
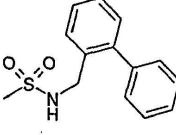
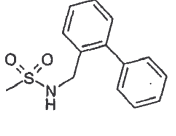
ES 2 369 918 T3

48.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	H		0,92 (t,3H) : 0,96 (t, 9H); 1,33 (m, 2H); 1,74 (m,2d) : 3,61 (d, 1H); 4,61 (m, 1H); 5,64 (d, 1H); 7,64 (s, 1H); 7,74-7,82 (m, 5H); 7,92 (m, 1H); 12,75 (s, ancho,1H)***
49.	3,5-difluorofenilo	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	H		0,87 (t, 3H); 1,28 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 4,55 (m, 1H); 5,12 (d, 1H); 6,60 (d, 1H) ; 7,17-7,24 (m, 3H); 7,64 (s, 1H); 7,24-7,82 (m,5H) , 8,35 (d,1H) ; 12,79 (s, ancho,1H)***
50.	3,5-difluorofenilo	OH, H (R)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	H		0,91 (t, 3H); 1,32 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 4,58 (t, 1H); 5,17 (m, 1H); 6,50 (d, 1H); 7,23 (m, 3H,); 7,68 (s, 1H); 7,77-7,86 (m, 5H); 8,5 (m, 1H); 12,85 (s, ancho,1H)***
51.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	H		0,94 (t, 3H); 0,97 (t, 9H); 1,35 (m, 2H); 1,77 (m,2M) : 3,63 (m, 1H); 4,65 (m, 1H); 5,64 (d, 1H); 6,00 (s, 2H); 7,25 (m, 2H); 7,40 (m, 3H); 7,92 (d, 1H); 8,17 (s, 1H); 12,79 (s,1H, ancho)***
52.	3,5-difluorofenilo	H,H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		0,90 (t, 3H); 1,33 (m, 2H); 1,68 (m, 2H); 2,47 (s, 3H) : 2,80 (s, 3H); 2,68 (t, 2H); 3,30 (t,2H) : 3,59 (m,2H) : 4,46 (m, 1H); 7,01-7,34 (m, 8H); 8,55 (m, ancho, 1H) ; 12,84 (s, ancho,1H)***
53.	3,5-difluorofenilo	H,H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	H		1,01 (t, 3H); 1,42-1,60 (m, 2H); 1,70-1,90 (m, 2H); 3,71 (s, 2H); 4,67 (m, 1H); 7,12-7,30 (m, 3H); 7,53 (m, 2H); 7,88 (m, 2H); 8,47 (s, 1H); 8,75 (d, 1H); 12,98 (s,1H, ancho)***
54.	3,5-difluorofenilo	OH, H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	H		0,84 (t, 3H); 1,22 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 4,51 (m, 1H); 5,08 (m, 1H); 5,94 (s, 2H); 6,48 (m, 1H); 7,12-7,19 (m, 5H); 7,32-7,39 (m, 3H); 8,1 (s, 1H); 8,35 (m, 1H); 12,77 (s, ancho,1H)***
55.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		0,93 (t, 3H); 0,98 (s, 9H); 1,37 (m, 2H); 1,76 (m, 2H); 2,53 (s, 3H); 2,84 (s, 3H); 2,90 (t, 2H); 3,33 (m, 2H); 3,62 (d, 1H); 4,59 (m, 1H); 5,64 (d, 1H); 7,26-7,45 (m, 5H); 7,91 (m,1H) : 12,80 (s, ancho,1H)***
56.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		0,87 (t, 3H); 0,90 (s, 9H); 1,20 (m, 2H); 1,69 (m, 2H); 2,40 (s, 3H); 2,66 (t, 2H); 3,04 (m, 2H); 3,56 (d, 1H); 3,70 (s, 3H); 4,54 (m, 1H) 5,54 (d, 1H) ; 6,80-7,20 (m, 4H); 7 4 (d, 1H); 7,92 (s, ancho, 1H); 12,60 (s, ancho,1H)***

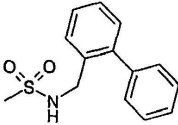
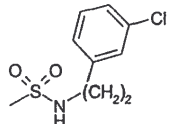
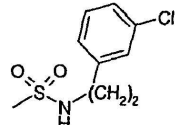
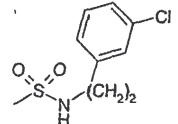
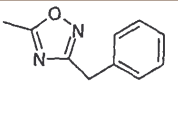
ES 2 369 918 T3

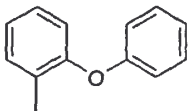
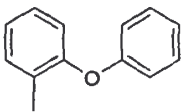
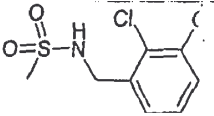
57.	3,5-difluorofenilo	H,H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		0,93 (t, 3H); 1,30-1,50 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 2,45 (s, 3H); 2,72 (t, 2H); 3,11 (m, 2H); 3,63 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 4,51 (m, 1H); 6,80-7,40 (m, 7H); 7,97 (m, 1H) ; 8,62 (d, 1H); 12,72 (s,1H)***
58.	3,5-difluorofenilo	H,H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		0,94 (t, 3H); 1,32-1,44 (m, 2H); 1,71 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 3,63 (m, 2H); 4,51 (m, 1H); 7,05-7,33 (m, 8H); 8,48 (t, 1H); 8,63 (d, 1H); 12,70 (s,1H, ancho)***
59.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		0,96 (t, 3H); 1,00 (s, 9H); 1,33-1,47 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 2,48 (s, 3H); 3,65 (d, 1H); 4,17 (d, 2H); 4,63 (q, 1H); 5,64 (d, 1H); 7,30 (m, 5H); 7,93 (m, 1H); 8,51 (s, 1H, ancho) ; 12,50 (s,1H, ancho)***
60.	3,5-difluorofenilo	H,H	CH ₃ (CH ₂) ₂ -(S)	H		0,85 (t, 3H); 1,34 (m, 2H); 1,63 (m, 2H); 2,70 (t, 2H); 3,04 (m, 2H); 3,55 (s, 2H); 4,46 (m, 1H); 6,96-7,30 (m, 8H); 7,85 (s, 1H); 7,92 (t, 1H); 8,57 (d, 1H); 12,80 (s,1H)***
61.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		0,84 (t, 3H); 0,88 (s, 9H); 1,23 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 2,27 (s, 3H); 3,53 (d, 1H); 4,49 (m, 1H); 5,53 (d, 1H); 7,00-7,30 (m, 5H); 7,81 (d, 1H) ; 10,40 (s, 1H); 12,59 (s ancho, 1H);
62.	3,5-difluorofenilo	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		0,82 (t, 3H); 1,18-1,28 (m, 2H); 1,71 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 2,77 (s, 3H) ; 2,83 (m, 2H); 2,72 (m, 2H); 4,48 (m, 1H); 5,07 (d, 1H); 6,54 (d, 1H); 7,10-7,70 (m, 8H); 8,31 (m, 1H); 12,75 (s,1H)***
63.	3,5-difluorofenilo	H,H	CH ₃ (CH ₂) ₂ -(S)	CH ₃		0,87 (t, 3H); 1,15-1,30 (m, 2H); 1,66 (m, 2H); 2,48 (s, 3H); 2,79 (m, 2H); 3,03 (m, 2H); 3,56 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 4,46 (m, 1H); 6,97-7,17 (m, 7H); 8,29 (d, 1H); 8,57 (d, 1H); 12,72 (s,1H)***
64.	3,5-difluorofenilo	H,H	CH ₃ (CH ₂) ₂ -(S)	CH ₃		0,87 (t, 3H); 1,25-1,35 (m, 2H); 1,62-1,68 (m, 2H); 2,41 (s, 3H); 3,56 (m, 2H); 4,22 (m, 2H); 4,43 (m, 1H); 6,99 (m, 2H); 7,08 (m, 1H); 7,28 (m, 1H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,50 (m, 1H); 8,56 (m, 2H); 12,68 (s,1H)***
65.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ -(S)	H		0,87 (t, 3H); 0,90 (s, 9H); 1,25-1,28 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 2,72 (t, 2H); 3,06 (m, 2H); 3,57 (d, 1H); 4,57 (m, 1H); 5,54 (d, 1H); 7,18 (m, 3H); 7,25 (m, 2H); 7,86 (m, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,94 (m, 1H); 12,74 (s,1H)***
66.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ -(S)	CH ₃		0,87 (t, 3H); 0,91 (s, 9H); 1,20-1,35 (m, 2H); 1,69 (m, 2H); 2,48 (s, 3H); 2,79 (m, 2H); 3,03 (m, 2H); 3,56 (d, 1H); 3,98 (m, 1H); 4,56 (m, 1H); 5,57 (d, 1H); 7,10-7,17 (m, 4H); 7,86 (m, 1H); 8,31 (m, 1H) ; 12,63 (s,1H)***

ES 2 369 918 T3

67.	3,5-difluorofenilo	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ -(S)	H		0,81 (t, 3H); 1,17-1,30 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 2,70 (m, 2H); 3,04 (s, 3H); 4,50 (m, 1H); 5,06 (m, 1H); 6,52 (d, 1H); 7,11-7,24 (m, 8H); 7,87 (s, 1H); 7,95 (m, 1H); 8,33 (d, 1H); 12,76 (s, 1H)***
68.	3,5-difluorofenilo	OH, H (R)	CH ₃ (CH ₂) ₂ -(S)	H		0,84 (t, 3H); 1,22-1,34 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 2,71 (m, 2H); 3,05 (m, 2H); 4,49 (m, 1H); 5,10 (d, 1H); 6,43 (d, 1H); 7,12-7,25 (m, 8H); 7,87 (s, 1H); 7,94 (m, 1H); 8,39 (d, 1H); 12,80 (s, 1H, ancho)***
69.	3,5-difluorofenilo	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ -(S)	-CH ₃		0,83 (t, 3H); 1,18-1,29 (m, 2H); 1,71 (m, 2H); 2,41 (s, 3H); 4,23 (m, 2H); 4,49 (m, 1H); 5,08 (d, 1H); 6,55 (d, 1H); 7,15 (m, 3H); 7,29 (t, 1H); 7,39 (d, 1H); 7,51 (d, 1H); 8,33 (d, 1H); 8,61 (t, 1H); 12,64 (s, 1H)***
70.	3,5-difluorofenilo	OH, H (R)	CH ₃ (CH ₂) ₂ -(S)	CH ₃		0,82 (T, 3H); 1,20-1,30 (m, 2H); 1,69 (m, 2H); 2,39 (s, 3H); 4,20 (m, 2H); 4,44 (m, 1H); 5,08 (d, 1H); 6,41 (d, 1H); 7,12 (m, 3H); 7,2 (t, 1H); 7,36 (d, 1H); 7,47 (d, 1H); 8,36 (d, 1H); 8,58 (m, 1H); 12,66 (s, 1H)***
71.	3,5-difluorofenilo	H,H	CH ₃ (CH ₂) ₂ -(S)	CH ₃		0,94 (t, 3H); 1,30-1,44 (m, 2H); 1,69-1,76 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 3,63 (m, 2H); 4,14 (m, 2H); 4,51 (m, 1H); 7,06 (m, 2H); 7,15 (m, 1H); 7,25-7,33 (m, 5H); 8,48 (t, 1H); 8,63 (d, 1H); 12,70 (s, 1H, ancho)***
72.	3,5-difluorofenilo	H,H	CH ₃ (CH ₂) ₂ -(S)	CH ₃		0,69 (t, 3H); 0,87 (t, 3H); 1,09 (m, 2H); 1,27 (m, 2H); 1,35 (m, 2H); 1,66 (m, 2H); 3,10 (m, 2H); 3,56 (m, 2H); 4,34 (s, 2H); 4,44 (m, 1H); 6,98 (m, 2H); 7,08 (m, 1H); 7,25-7,36 (m, 5H); 8,59 (d, 1H); 12,82 (s, 1H)****
73.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ -(S)	CH ₃		0,69 (t, 3H); 0,87 (t, 3H); 0,91 (s, 9H); 1,09 (m, 2H); 1,26 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 3,56 (d, 1H); 4,35 (s, 2H); 4,55 (m, 1H); 5,57 (d, 1H); 7,27-7,36 (m, 5H); 7,86 (s, 1H); 12,73 (s, 1H)****
74.	3,5-difluorofenilo	H,H	CH ₃ (CH ₂) ₂ -(S)	CH ₃		0,88 (t, 3H); 1,25-1,35 (m, 2H); 1,66 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 3,57 (m, 2H); 3,99 (d, 2H); 4,45 (m, 1H); 6,99-7,45 (m, 12H); 8,32 (t, 1H); 8,58 (d, 1H); 12,64 (s, 1H)****
75.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ -(S)	CH ₃		0,88 (t, 3H); 0,91 (s, 9H); 1,25-1,35 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 2,29 (s, 3H); 3,57 (d, 1H); 4,00 (d, 2H); 5,55 (d, 1H); 7,15-7,45 (m, 9H); 7,86 (d, 1H); 8,33 (t, 1H); 12,56 (s, 1H)****

ES 2 369 918 T3

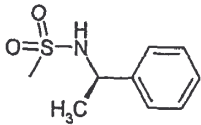
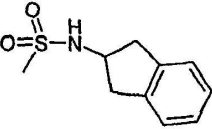
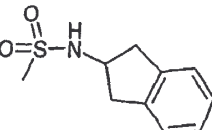
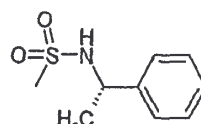
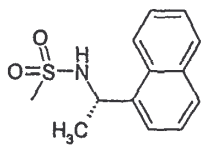
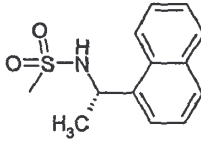
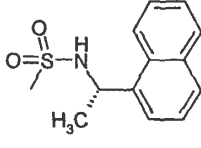
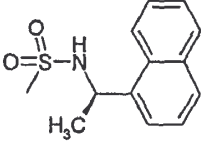
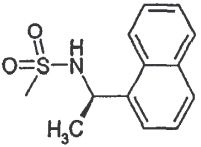
76.	-CH(CH ₃) ₂	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ -(S)	CH ₃		0,79 (d, 3H); 0,89 (d, 3H); 0,90 (t, 3H); 1,20-1,40 (m, 2H); 1,71 (m, 2H); 1,98 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 3,75 (m, 1H); 4,00 (d, 2H); 4,56 (m, 1H); 5,47 (d, 1H); 7,15-7,50 (m,9H); 7,91 (d,1H) ; 8,33 (t,1H); 12,59 (s,1H)****
77.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ -(S)	CH ₃		0,87 (t, 3H); 0,90 (s, 9H); 1,20-1,35 (m, 2H); 1,68 (m, 2H); 2,59 (s, 3H); 2,72 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 3,56 (d, 1H); 4,55 (m, 1H); 5,55 (d, 1H); 7,11-7,27 (m, 4H); 7,84 (d, 1H); 7,94 (m, 1H) ; 12,60 (s,1H)****
78.	3,5-difluorofenilo	H,H	CH ₃ (CH ₂) ₂ -(S)	CH ₃		0,86 (t, 3H); 1,25-1,35 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 2,38 (s, 3H); 2,71 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 3,56 (m, 2H); 4,45 (m, 1H); 6,90-7,30 (m, 7H); 7,93 (m, 1H); 8,57 (d, 1H); 12,68 (s,1H)****
79.	-CH(CH ₃) ₂	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ -(S)	CH ₃		0,77 (d, 3H); 0,86 (t, 3H); 0,91 (d, 3H); 1,24-1,35 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,95 (m, 1H); 2,38 (s, 3H); 2,72 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 3,73 (m, 1H); 4,55 (m, 1H); 5,47 (d, 1H); 7,11-7,27 (m, 4H); 7,89 (d, 1H); 7,94 (q,1H); 12,63 (s,1H)****
80.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ -(S)	CF ₃		0,87 (t, 3H); 0,90 (s, 9H) ;1,27-1,37 (m,2H); 1,73 (m, 2H); 3,57 (d, 2H);4,18 (s, 2H); 4,58 (m, 1H); 5,52 (d, 1H); 7,26 -7,34 (m, 2H) ; 7,90 (d, 1H) ; 13,29 (s,1H)****

N°	R ₁	R ₂ , R' ₂	R ₃	R ₄	R ₅	MH+
81.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			549
82.	3,5-difluorofenilo	H,H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			589
83.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)		-CH(CH ₃) ₂	423
84.	3,5-difluorofenilo	H,H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)		-CH(CH ₃) ₂	463
85.	3,5-difluorofenilo	H,H	-CH ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		591

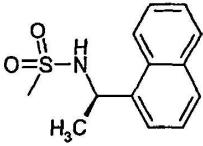
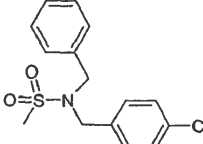
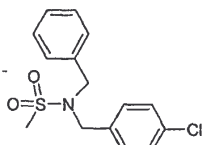
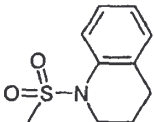
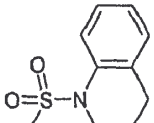
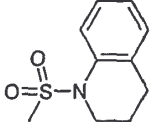
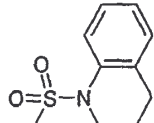
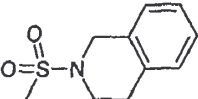
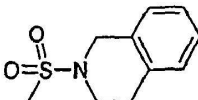
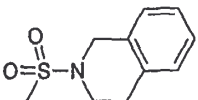
ES 2 369 918 T3

N°	R ₁	R ₂ , R' ₂	R ₃	R ₄	R ₅	MH ⁺
86.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-CH ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		551
87.	-CH(CH ₃) ₂	OH, H(S)	-CH ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		537
88.	3,5-difluorofenilo	H, H	-CH ₃ (S)	CH ₃		577
89.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-CH ₃ (S)	CH ₃		537
90.	-CH(CH ₃) ₂	OH, H(S)	-CH ₃ (S)	CH ₃		523
91.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		421
92.	3,5-difluorofenilo	H, H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		461
93.	3,5-difluorofenilo	OH, H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		477
94.	3,5-difluorofenilo	H, H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		551
95.	3,5-difluorofenilo	H, H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		551
96.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		511

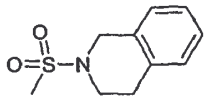
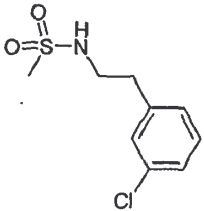
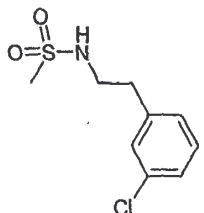
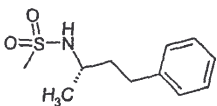
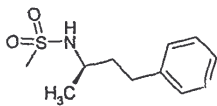
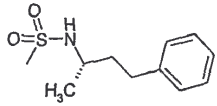
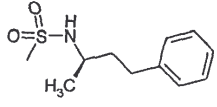
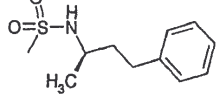
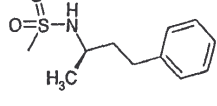
ES 2 369 918 T3

N°	R ₁	R ₂ , R' ₂	R ₃	R ₄	R ₅	MH ⁺
97.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃ ⁻		511
98.	3,5-difluorofenilo	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		579
99.	3,5-difluorofenilo	OH, H (R)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		579
100.	-CH(CH ₃) ₂	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		497
101.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		561
102.	3,5-difluorofenilo	H,H	-(CH ₂) ₂ CH (S)	CH ₃		601
103.	3,5-difluorofenilo	OH, H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		617
104.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		561
105.	3,5-difluorofenilo	H,H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		601

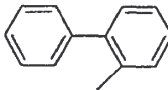
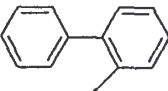
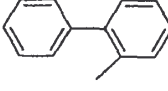
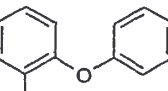
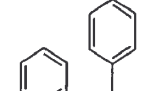
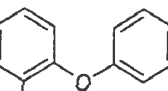
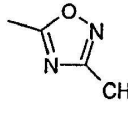
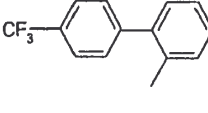
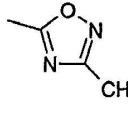
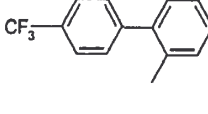
ES 2 369 918 T3

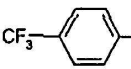
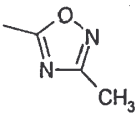
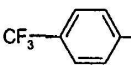
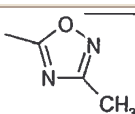
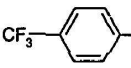
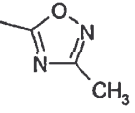
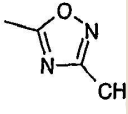
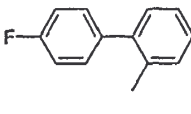
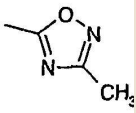
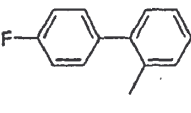
N°	R ₁	R ₂ , R' ₂	R ₃	R ₄	R ₅	MH ⁺
106.	3,5-difluorofenilo	OH, H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		617
107.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		621
148.	3,5-difluorofenilo	H, H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		661
109.	-C(CH ₃) ₃	OH, H (S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		637
110.	3,5-difluorofenilo	H, H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		563
111.	3,5-difluorofenilo	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		579
112.	3,5-difluorofenilo	OH, H (R)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		579
113.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		523
114.	3,5-difluorofenilo	H, H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		563
115.	3,5-difluorofenilo	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		579

ES 2 369 918 T3

N°	R ₁	R ₂ , R' ₂	R ₃	R ₄	R ₅	MH ⁺
116.	3,5-difluorofenilo	OH, H (R)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		579
117.	3,5-difluorofenilo	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		601
118.	3,5-difluorofenilo	OH, H (R)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		601
119.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		539
120.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		539
121.	3,5-difluorofenilo	H,H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		579
122.	3,5-difluorofenilo	H,H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		579
123.	3,5-difluorofenilo	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		595
124.	3,5-difluorofenilo	OH, H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)	CH ₃		595

ES 2 369 918 T3

N°	R ₁	R ₂ ,R' ₂	R ₃	R ₄	R ₅	RMN (DMSO d6 cuando no se precisa) * significa 300MHz - ** significa 360MHz - *** significa 500MHz - ****significa 600MHz
125.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,86 (t, 3H); 0,90 (s, 9H); 1,30 (m, 2H); 1,68 (m, 2H); 3,55 (d, 1H); 4,54 (m, 1H); 5,59 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 7,04-7,57 (m, 9H); 7,77 (d, 1H); 8,19 (s, 1H); 12,41
126.	-CH(CH ₃) ₂	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			(s, ancho,1H)**** 0,77 y 0,90 (2d,6H) ; 0,87 (t, 9H); 1,24 (m, 2H); 1,69 (m, 2H); 1,97 (m, 2H); 3,78 (m, 1H); 4,54 (m, 1H); 5,48 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 7,04-7,56 (m, 9H); 7,82 (d, 1H) ;
127.	3,5-difluorofenilo	H,H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			8,18 (s, 1H); 12,44 (s, ancho,1H)**** 0,87 (t,3H) ; 1,30 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 3,56 (m, 2H); 4,44 (m, 1H); 6,79 (s, 1H); 6,97-7,56 (m, 12H); 8,18 (s, 1H); 8,48 (d,1H): 12,51 (s,1H)****
128.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,87 (t, 3H); 0,91 (s, 9H); 1,28 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 3,55 (d, 1H); 4,56 (m, 1H); 5,58 (d, 1H); 6,79-7,50 (m, 10H); 7,78 (d, 1H) ; 8,32 (s, 1H) ; 12,52 (s,1H)****
129.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,88 (t, 3H); 0,92 (s,9H) ;1,30 (m,2H) 1,72 (m,2H) ; 3,57 (d, 1H); 4,58 (m, 1H); 5,08 (s, 2H); 5,59 (d, 1H); 7,02-7,43 (m, 10H); 7,81 (d, 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; 12,50 (s,1H)****
130.	3,5-difluorofenilo	H,H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,87 (t, 3H); 1,32 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 3,56 (m, 2H); 4,46 (m, 1H); 6,79-7,50 (m, 13H); 8,32 (s, 1H) ; 8,49 (d, 1H); 12,58 (s,1H)****
131.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,88 (t, 3H); 0,91 (s, 9H); 1,30 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 2,24 (s, 3H); 3,57 (d, 1H); 4,56 (m, 1H); 5,58 (d, 1H); 7,23-7,63 (m, 8H); 7,83 (d, 1H); 8,25 (s, 1H) ; 12,65 (s,1H)****
132.	-CH(CH ₃) ₂	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,78 y 0,91 (2s, 6H); 0,88 (t, 3H); 1,28 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 1,98 (m, 1H); 2,23 (s, 3H) ; 3,75 (m, 1H) ; 4,56 (m, 1H); 5,47 (d, 1H); 7,23-7,63 (m, 8H); 7,88 (d, 1H);

N°	R ₁	R ₂ , R' ₂	R ₃	R ₄	R ₅	RMN (DMSO d ₆ cuando no se precisa) * significa 300MHz - ** significa 360MHz - *** significa 500MHz - ****significa 600MHz
133.	-C(CH ₃) ₃	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			12,69 (s,1H)**** 0,87 (t,3H) ; 0,90 (s, 9H); 1,31 (m, 2H); 9,70 (m, 2H); 2,20 (s, 3H); 3,56 (d, 1H); 4,57 (m, 1H); 5,55 (d, 1H); 7,17 (d, 2H); 7,50-7,65 (m, 6H); 7,86 (d, 1H); 12,87 (s, 1H);
134.	-CH(CH ₃) ₂	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			ancho)**** 0,78 y 0,91 (2d,6H) ; 0,87 (t, 3H); 1,30 (m, 2H); 1,71 (m, 2H); 1,98 (m, 1H); 2,20 (s, 3H); 3,74 (m, 1H); 4,57 (m, 1H); 5,45 (d, 1H); 7,18 (d, 2H); 7,50-7,65 (m, 6H); 7,90 (d, 1H); 12,90 (s,1H, ancho)****
135.	3,5-difluorofenilo	H,H	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,86 (t, 3H); 1,34 (m, 2H); 1,66 (m, 2H); 2,20 (s, 3H); 3,55 (m, 2H); 4,48 (m, 1H) : 6,98 (d, 2H); 7,07 (t, 1H); 7,17 (d, 2H); 7,47-7,65 (m, 6H); 8,59 (d, 1H); 12,96 (s,1H)****
136.	-CH(CH ₃) ₂	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,83-0,99 (m, 9H); 1,23-1,43 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 2,05 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 3,81 (m, 1H); 4,61 (m, 1H); 5,57 (d, 1H); 7,11 (m, 4H); 7,48-7,6(m, 4H) ; 7,96 (d, 1H) ; 12,80 (s, 1H)****
137.	-CH(CH ₃) ₂	OH, H(S)	-(CH ₂) ₂ CH ₃ (S)			0,88 (t, 3H); 0,92 (s, 9H); 1,24-1,41 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 1,99 (s, 3H); 3,57 (d, 1H); 4,55 (m, 1H); 5,63 (d, 1H); 7,10-7,20 (m, 4H); 7,40-7,60 (m, 4H); 7,86 (d,1H) ; 12,67 (s, 1H)****

En la tabla:

- (S) o (R) en las columnas « R₃ » y «R₂, R'₂» indican la estereoquímica del carbono asimétrico, que lleva R₃ o R₂, en la fórmula (I). Para el carbono que lleva R₅, la indicación (S) o (R) no concierne al caso en que R₂ y R'₂ juntos forman un grupo oxo.

- 5
- MH⁺ es el valor de la masa del compuesto protonado por un átomo de hidrógeno (masa del compuesto + 1), determinada por LC-MS.

Los compuestos de la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que han demostrado su interés como sustancias activas en terapéutica.

En particular se han probado en cuanto a sus efectos de inhibición de la producción del péptido β-amiloide (β-A4).

- 10 El péptido β-amiloide (β-A4) es un fragmento de una proteína precursora más importante llamada APP (por sus siglas en inglés, Amyloid Precursor Protein). Esta última es producida y está presente en diferentes células de tejido animal o humano. Sin embargo, su escisión, en el tejido cerebral, por enzimas de tipo proteasa conduce a la formación del péptido β-A4 que se acumula en forma de placa amiloide. Las dos proteasas responsables de la producción del péptido amiloide se conocen por el nombre de beta y gamma-secretasas (Wolfe MS, Secretase targets for Alzheimer's disease: identification and therapeutic potential, *J. Med. Chem.*, Jun. 2001, 44(13):2039-60).
- 15

Ahora bien, se ha demostrado que este depósito progresivo de péptido β -A4 es neurotóxico y podría desempeñar una función importante en la enfermedad de Alzheimer.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención, así como el inhibidor de la producción del péptido β -amiloide (β -A4) por inhibición de la gamma secretasa, pueden utilizarse en el tratamiento de patologías como la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Down, la enfermedad de Parkinson, la angiopatía amiloide y/o los trastornos cerebro-vasculares, las demencias fronto-temporales y la enfermedad de Pick, las demencias postraumáticas, las patologías asociadas a procesos de neuroinflamación, la enfermedad de Huntington y el síndrome de Korsakov.

Los ensayos se han realizado siguiendo el protocolo descrito más adelante.

Para el ensayo celular β -amiloide, se utiliza la línea CHO-K1 que expresa simultáneamente CT100 de APP y PS1 M146L clon 30-12. La línea se dirige a la inhibición de gamma secretasa. La presenilina está asociada a la actividad gamma-secretasa (Wolfe MS, Haass C., The Role of presenilins in gamma-secretase activity, *J. Biol. Chem.*, 2001, 276(8), 5413-6) y su coexpresión con la proteína amiloide o su fragmento N-terminal entraña un aumento de secreción del péptido A1-42 (β -A4) generando así una herramienta farmacológica que permite evaluar la inhibición de la producción de péptido β -A4 por los compuestos de fórmula (I).¹ La siembra de las placas de cultivo de 96 pocillos se realiza a razón de 1×10^5 células por pocillo en 150 μ l de medio de incubación. La presencia de un porcentaje mínimo (1,3% final) de suero permite la adhesión celular al plástico después de 2-3 horas de incubación a 37°C, en presencia de 5% CO₂. Los productos (15 μ l) se ensayan a 10 μ M DMSO 1% final y se incuban durante 24-25h a 37°C en presencia de 5% CO₂ y de 100% de humedad. Después de esta incubación de 24 a 25 h, los sobrenadantes celulares (100 μ l) se transfieren a las placas ELISA, tratadas con los anticuerpos de captura 6E10 (6E10, epítopo: aa1-17, INTERCHIM/SENETEK 320-10), para determinar la tasa de péptidos amiloides segregados por las células en presencia de compuestos según la invención. Paralelamente se trata una gama de péptido de referencia « péptido 1-40 », sintético a 5 y 10 ng/ml. Las placas ELISA se incuban durante una noche a 4°C.

La cantidad de péptido fijado se detecta de manera indirecta en presencia de un competidor correspondiente al péptido truncado, el péptido 1-28 acoplado a la biotina que a continuación es detectado por la estreptavidina acoplada a la fosfatasa alcalina. El sustrato, fosfato de p-nitrofenilo (pNPP FAST p-Nitrofenil Phosphate, Sigma N2770), da un producto de reacción soluble amarillo, detectable a 405 nm. La reacción se detiene con una solución de EDTA 0,1 M. Para ello, después de fijar el péptido amiloide en la placa ELISA, se añaden 50 μ l de péptido 1-28 biotinilado a 100 μ l de sobrenadante celular y se incuban 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, las placas ELISA se lavan 3 veces. Después del secado por inversión sobre papel absorbente, se añaden 100 μ l de estreptavidina-fosfatasa alcalina (Interchim/Jackson ImmunoResearch Laboratories 016-050-084), a cada pocillo y se incuban 1 hora a temperatura ambiente. Se lavan de nuevo las placas y, a continuación, se añade el sustrato de la fosfatasa alcalina (pNPP 1 mg/ml) a razón de 100 μ l por pocillo. Después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, la reacción se interrumpe mediante la adición de 100 μ l de EDTA 0,1 M a cada pocillo y se efectúa la lectura a 405 nm.

Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención más activos han presentado una CE₅₀ (concentración eficaz al 50%) inferior a 500 nM, más particularmente inferior a 100 nM.

La tabla 2 siguiente presenta las CE₅₀ de algunos compuestos según la invención.

Tabla 2

N° de Compuesto	CE ₅₀ (nM)
7	52
34	42
40	85
51	94

Los resultados de las pruebas biológicas muestran que los compuestos son inhibidores de la formación del péptido p-amiloide (β -A4).

Por tanto, estos compuestos se pueden usar en el tratamiento de patologías en las que un inhibidor de la formación del péptido β -amiloide (β -A4) aporta un beneficio terapéutico. Particularmente de dichas patologías son la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Down, la enfermedad de Parkinson, la angiopatía amiloide, los

trastornos cerebro-vasculares, las demencias fronto-temporales y la enfermedad de Pick, las demencias postraumáticas, las patologías asociadas a procesos de neuroinflamación, la enfermedad de Huntington y el síndrome de Korsakov. La utilización de los compuestos según la invención para la preparación de un medicamento destinado a tratar las patologías anteriormente mencionadas forma parte integrante de la invención.

- 5 La invención tiene también por objetivo medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de éste último a un ácido farmacéuticamente aceptable o aún un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I). Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento de las patologías mencionadas anteriormente.

- 10 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, al menos un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de dicho compuesto, y opcionalmente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la técnica.

- 15 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, puede administrarse en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

- 20 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos, chicles y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa, y las formas de administración rectal o vaginal. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, pomadas o lociones.

- 25 A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes:

Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

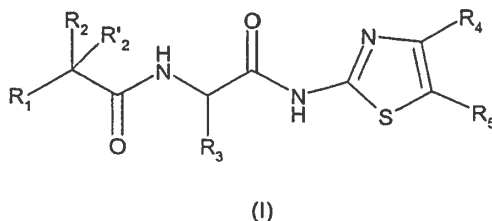
- 30 Con el fin de obtener el efecto profiláctico o terapéutico deseado, la dosis de principio activo puede variar entre 0,1 mg y 200 mg por kg de peso corporal al día. Aunque estas dosificaciones sean ejemplos de situaciones medias, se pueden dar casos concretos en los que las dosificaciones más elevadas o más flojas sean las adecuadas, y tales dosificaciones pertenecen igualmente a la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

Cada dosis unitaria puede contener de 0,1 a 1000 mg, con preferencia de 0,1 a 500 mg, de principio activo en combinación con uno o más excipientes farmacéuticos. Esta dosis unitaria se puede administrar 1 a 5 veces al día, de manera que se administre una dosis diaria de 0,5 a 5000 mg, con preferencia de 0,5 a 2500 mg.

35

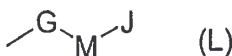
REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula general (I) :



en la que,

- 5 R_1 representa ya sea un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados entre un halógeno, un trifluorometilo, un hidroxilo, un alcoxi C_{1-6} , un tioalquilo C_{1-6} , un tiofeno o un fenilo; ya sea un cicloalquilo C_{3-7} , un tiofeno, un benzotiofeno, un piridinilo, un furanilo o un fenilo; estando sustituidos opcionalmente dichos grupos fenilo por uno a tres sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un alquilo C_{1-6} , un alcoxi C_{1-6} , un hidroxilo, un metilendioxi, un fenoxi, un benciloxi o un trifluorometilo;
- 10 R_2 y R'_2 representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un hidroxilo, un alcoxi C_{1-3} , un alquilo C_{1-3} , un cicloalquilo C_{3-7} , un grupo alquilo $O-C(O)-C_{1-6}$, o R_2 y R'_2 forman en conjunto un grupo oxo;
- R_3 representa bien un átomo de hidrógeno, bien un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por un hidroxilo, un cicloalquilo C_{1-6} o un alcoxi C_{1-3} ;
- 15 R_4 y R_5 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un alquilo C_{1-7} , un trifluorometilo, un grupo L o un grupo Z ;



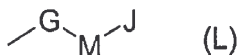
- G representa un alquilo C_{1-7} o un enlace sencillo ;
- 20 M representa un cicloalquilo C_{3-7} , un fenilo, un naftilo o un piridinilo, estando el grupo M opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un alquilo C_{1-3} , un alcoxi C_{1-3} , un trifluorometilo, un trifluorometoxi, un $-O-CHF_2$;
- J representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-Y-K$;
- 25 Y representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, de azufre, un grupo alquilenio- C_{1-4} -, $-O$ -alquilenio- C_{1-4} -, alquilenio- $-C_{1-4}-O-$ o $-N(W)-$, estando el grupo alquilenio- C_{1-4} - opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o alcoxi C_{1-3} ;
- W representa ya sea un átomo de hidrógeno, ya sea un alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido por un fenilo, ya sea un fenilo;
- 30 K representa un grupo fenilo o piridinilo, estando el grupo K opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un alquilo C_{1-3} , un alcoxi C_{1-3} , un trifluorometilo, un trifluorometoxi, un $-O-CHF_2$;
- con la condición de que al menos un grupo R_4 o R_5 represente un grupo Z ;
- Z representa un grupo CN, $SO_2NR_6R_7$, o un grupo heteroaromático ; estando dicho grupo heteroaromático opcionalmente sustituido con un grupo R_8 ; representando R_8 bien un alquilo C_{1-4} él mismo opcionalmente sustituido con un CN, un fenilo o un fenoxi ; bien un fenilo ; estando dichos grupos fenilo y fenoxi opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un alquilo C_{1-3} , un alcoxi C_{1-3} , un trifluorometilo ;
- 35 R_6 y R_7 representan, independientemente entre sí, bien un átomo de hidrógeno, bien un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un cicloalquilo C_{3-7} , un cicloalqueno C_{3-7} , alcoxi C_{1-3} , un fenilo, un naftalenilo, un morfolinilo o un piridinilo ; bien un cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-6} , un fenilo o un indanilo ; estando dichos grupos cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{3-7} , fenilo, naftalenilo, morfolinilo, piridinilo e indanilo opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos elegidos entre un alquilo C_{1-3} , un hidroxilo, un alcoxi C_{1-3} , un fenilo o un átomo de halógeno ; o
- 40

R₆ y R₇, con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un ciclo aziridinio, azetidinio, pirrolidinio, piperidinio, morfolinio o benzopiperidinio.

en el estado de base, de sal de adición a un ácido, de hidrato o de solvato.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque:

- 5 R₁ representa un alquilo C₁₋₆ o un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno ;
- R₂ y R'₂ representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo ;
- R₃ representa un alquilo C₁₋₆ ;
- R₄ y R₅ representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno,
- un alquilo C₁₋₇, un trifluorometilo, un grupo L o un grupo Z ;



- 10 G representa un alquilo C₁₋₇ o un enlace sencillo ;
- M representa un fenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno;
- J representa un átomo de hidrógeno o un grupo -Y-K ;
- Y representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, -O-alquileo C₁₋₄- ;
- 15 K representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un alquilo C₁₋₃, un trifluorometilo ;
- con la condición de que al menos un grupo R₄ o R₅ represente un grupo Z ;
- Z representa un grupo CN, SO₂NR₆R₇, o un grupo heteroaromático ; estando dicho grupo hreteroaromático opcionalmente sustituido con un grupo R₈ ; representando R₈ bien un alquilo C₁₋₄ él mismo opcionalmente sustituido con un fenilo ; bien un fenilo ;
- 20 R₆ y R₇ representan, independientemente entre sí, bien un átomo de hidrógeno, bien un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un fenilo o con un naftalenilo ; bien un fenilo o un indanilo ; estando dichos grupos fenilo opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos elegidos entre un alcoxi C₁₋₃, un fenilo o un átomo de halógeno ; o

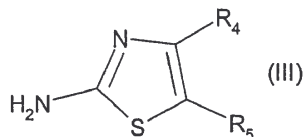
- 25 R₆ y R₇, con el átomo de nitrógeno que los lleva forman un ciclo benzopiperidino;
- en el estado de base, de sal de adición a un ácido, de hidrato o de solvato.

3. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque :

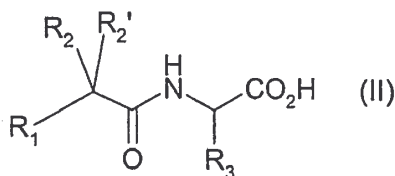
- R₁ representa un alquilo C₁₋₄, con preferencia un isopropilo o un terc-butilo, o un fenilo sustituido con dos átomos de flúor;
- 30 R₂ y R'₂ representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo ;
- R₃ representa un alquilo C₁₋₄, con preferencia un metilo, etilo o propilo;
- en el estado de base, de sal de adición a un ácido, de hidrato o de solvato.

4. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende la etapa que consiste en

realizar un acoplamiento peptídico del 2-amino-tiazol de fórmula (III)

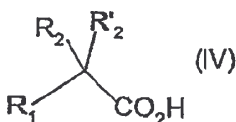


5 con el acilaminoácido de fórmula (II)

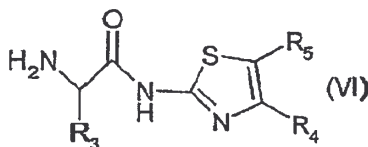


en las que R₁, R₂, R'₂, R₃, R₄, R₅ son tales como las definidas en la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

10 5. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende la etapa consistente en realizar un acoplamiento peptídico del compuesto de fórmula (IV)



con la amina de fórmula (VI)



15 en las que R₁, R₂, R'₂, R₃, R₄, R₅ son tales como las definidas en la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

6. Medicamento caracterizado por que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable.

20 7. Composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el estado de base, de sal, de hidrato o de solvato aceptable farmacéuticamente y opcionalmente uno o varios excipientes aceptables farmacéuticamente.

8. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable, para su utilización para tratar una patología en la que un inhibidor de la formación del péptido β-amiloide β-A4 aporta un beneficio terapéutico.

25 9. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable, para su utilización para tratar la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Down, la enfermedad de Parkinson, la angiopatía amiloide, los trastornos cerebro-vasculares, las demencias fronto-temporales y la enfermedad de Pick, las demencias postraumáticas, las patologías asociadas procesos de neuroinflamación, la enfermedad de Huntington y/o el síndrome de Korsakov.