

(19)



Bureau voor de
Industriële Eigendom
Nederland

(11) 1024499

(12) C OCTROOI²⁰

(21) Aanvraag om octrooi: 1024499

(22) Ingediend: 09.10.2003

(51) Int.Cl.⁷
C07D277/00, C07D513/04,
A61K31/425, A61P25/28

(30) Voorrang:
09.10.2002 US 60/417400
17.06.2003 US 10/463209

(41) Ingeschreven:
13.04.2004 I.E. 2004/06

(47) Dagtekening:
13.10.2004

(45) Uitgegeven:
01.12.2004 I.E. 2004/12

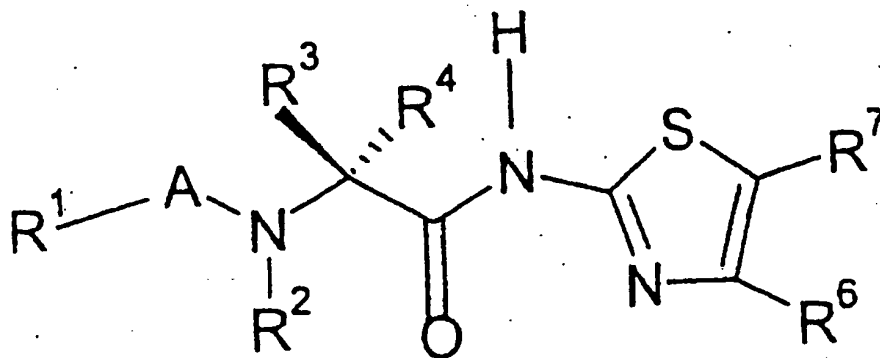
(73) Octrooihouder(s):
Pfizer Products Inc. te Groton, Connecticut,
Verenigde Staten van Amerika (US).

(72) Uitvinder(s):
Yuhpyng Liang Chen te Groton, Connecticut
(US)
Michael Leon Corman te Groton, Connecticut
(US)

(74) Gemachtigde:
Mr. G.L. Kooy c.s. te 2514 BB Den Haag.

(54) Thiazoolverbindingen voor de behandeling van neurodegeneratieve stoornissen.

(57) De onderhavige uitvinding geeft verbindingen met formule I, waarin R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷ en A zijn als gedefinieerd. Verbindingen met formule I hebben een remmende werking op de productie van Aβ-peptide. De uitvinding geeft ook farmaceutische preparaten en methoden ter behandeling van ziekten, bijvoorbeeld van ziekte van Alzheimer bij mammalia, welke preparaten verbindingen met formule I bevatten.



NL C 1024499

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

5

10

Thiazoolverbindingen voor de behandeling van neurodegeneratieve stoornissen

15 Terrein van de uitvinding

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op de behandeling van ziekte van Alzheimer en andere neurodegeneratieve stoornissen bij mammalia, waaronder de mens. De onderhavige uitvinding heeft ook betrekking op het remmen bij mammalia, waaronder de mens, van de productie van A β -peptiden, die kunnen bijdragen tot vorming van neurologische afzetsels van amyloïdeproteïne. Meer in het bijzonder heeft de onderhavige uitvinding betrekking op thiazoolverbindingen, die bruikbaar zijn voor de behandeling van neurologische stoornissen, zoals ziekte van Alzheimer en syndroom van Down, die verband houden met A β -peptideproductie.

Achtergrond van de uitvinding

30 Dementie is het resultaat van een grote verscheidenheid van onderscheidenlijke pathologische processen. De gewoonste pathologische processen, die dementie veroorzaken, zijn ziekte van Alzheimer (AD), cerebraal amyloïde angiopathie (CAA) en door prion gemedieerde ziekten (zie bijvoorbeeld Haan et al. Clin. Neurol Neurosurg. 1990, 35 92(4):305-310; Glenner et al. J. Neurol. Sci., 1989, 94:1-28). AD treft nagenoeg de helft van alle mensen boven 85

jaar, het snelst groeiend gedeelte van de bevolking van de Verenigde Staten. Als zodanig wordt verwacht, dat het aantal AD patiënten in de Verenigde Staten toeneemt van ongeveer 4 miljoen tot ongeveer 14 miljoen in het midden van de volgende eeuw.

Behandeling van AD is met name de steun, die wordt geleverd door een begeleidend familielid. Geregelde, gestimuleerde geheugen oefeningen bleken het geheugenverlies te vertragen, maar niet te stoppen. Een paar medicijnen, bijvoorbeeld Aricept® leveren behandeling van AD op.

Een kenmerk van AD is de opzameling in de hersenen van extracellulaire onoplosbare afzetsels, amyloïde plakken genaamd en abnormale letsels in neuronaalcellen, die neurofibrilair verstrengelingen worden genoemd. Toegenomen plakvorming gaat vergezeld met een toenemend risico op AD. De aanwezigheid van amyloïdeplakken, samen met neurofibrilair verstrengelingen vormen zelfs de basis voor definitieve pathologische diagnose van AD.

De hoofdcomponenten van amyloïdeplakken zijn de amyloïde A β -peptiden, ook A β -peptiden genaamd, die bestaan uit drie proteïnen met 40, 42 of 43 aminozuren, resp. aangeduid als de A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂ en A β ₁₋₄₃ peptiden. De A β -peptiden worden geacht gedeeltelijke zenuwceldestructie te veroorzaken, omdat zij in vitro en in vivo toxisch voor neuronen zijn.

De A β -peptiden zijn afgeleid van grotere amyloïde-voorloperproteïnen (APP proteïnen), die bestaan uit vier proteïnen, die 695, 714, 751 of 771 aminozuren bevatten, respectievelijk aangeduid als de APP₆₉₅, APP₇₁₄, APP₇₅₁ en APP₇₇₁. Aangenomen wordt, dat proteasen de A β -peptiden produceren door splitsing van specifieke aminozuursequenties binnen de verschillende APP-proteïnen. De proteasen worden "secretasen" genoemd, omdat de A β -peptiden, die ze produceren, door cellen in de extracellulaire omgeving worden afgescheiden. Deze secretasen worden elk genoemd naar de splitsing of splitsingen, die zij ter productie van de A β -peptiden maken. De secretase, die het eindstandige ami-

noeinde van de A β -peptiden vormt, wordt de β -secretase genoemd. De secretase, die het eindstandige carboxyleinde van de A β -peptiden vormt, wordt de gamma-secretase genoemd (Haass, C. en Selkoe D. J. 1983, Cell 75:1039-1042).

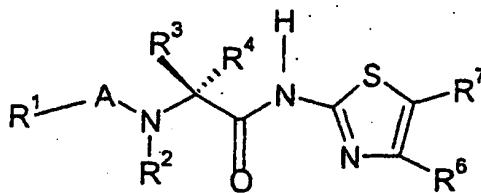
- 5 De onderhavige uitvinding heeft betrekking op nieuwe verbindingen, die A β -peptideproductie remmen, op farmaceutische preparaten, die deze verbindingen bevatten en op methoden voor het gebruiken van dergelijke verbindingen voor het behandelen van neurodegeneratieve stoornissen.

10

Samenvatting van de uitvinding

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op verbindingen met formule:

15



20

25 waarin:

A is gekozen uit $-(C=O)C(=O)-$, $-C(=O)NR^9-$, $-C(=O)Z-$, $-C(=S)Z-$, $-C(=NR^5)Z-$ en $-S(O)_2-$,

waarin Z is: $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OC(=O)R^{11})-$, $-CH(NR^9R^{10})-$, $-CH(CH_2(OH))-$, $-CH(CH(C_1-C_4 \text{ alkyl})(OH))-$, of
 30 $-CH(C(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})(OH))-$, bijvoorbeeld $-CH(C(CH_3)(CH_3)(OH))-$ of $-CH(C(CH_3)(CH_2CH_3)(OH))-$,

R^1 is gekozen uit C_1-C_{20} alkyl en $-C_1-C_{20}$ alkoxy, C_3-C_8 cycloalkyl, (C_4-C_8) cycloalkenyl, (C_5-C_{11}) bi- of tricycloalkyl, (C_7-C_{11}) bi- of tricycloalkenyl, (3-8 ledige) hetero-
 35 cycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, of (5-14 ledige) heteroaryl, waarbij de alkyl en de alkoxy elk eventueel een tot vijf dubbele of drievoudige bindingen bevatten en waarin elk

waterstofatoom van de alkyl en de alkoxy eventueel is vervangen door een fluor,

waarin, wanneer R^1 alkyl of alkoxy is, R^1 eventueel is gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten R^{1a} en waarin, als
 5 R^1 cycloalkyl, cycloalkenyl, bi of tri-tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl of heteroaryl is, R^1 eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten R^{1b} ,

R^{1a} telkens onafhankelijk is gekozen uit -OH, -C₁-C₆
 10 alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C₁-C₆ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰,
 -C(=O)NR⁹R¹⁰, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -S(O)_nR¹¹, -C(=O)OR¹²,
 15 -C₃-C₈ cycloalkyl, -C₄-C₈ cycloalkenyl, -(C₅-C₁₁)bi- of tri-cycloalkyl, -(C₇-C₁₁)bi- of tricycloalkenyl, -(3-8 ledige)heterocycloalkyl, -(C₆-C₁₄)aryl, -(5-14 ledige)heteroaryl, -(C₆-C₁₄) aryloxy en -(5-14 ledige)heteroaryloxy, waarbij deze alkyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy elk onafhankelijk eventueel zijn gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten R^{1b} ,

R^{1b} telkens onafhankelijk is gekozen uit -Cl, -F, -Br,
 25 -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -OH, -C₁-C₆ alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C₁-C₆ alkoxy, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C₁-C₆
 30 hydroxyalkyl, -(C₆-C₁₄)aryloxy, -(5-14 ledige) heteroaryloxy, -(C₆-C₁₄) aryl, -(5-15 ledige)heteroaryl en -C₁-C₆ alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en onafhankelijk gesubstitueerd is met een tot zes atomen, onafhankelijk gekozen
 35 uit F, Cl, Br en I,

R^2 is gekozen uit -H, -C₁-C₄ alkyl, die eventueel een of twee dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C(=O)(C₁-

C_4 alkyl), $-C_6-C_{10}$ aryl, $-SO_2-(C_6-C_{10}$ aryl) en $-SO_2-CH_2-(C_6-C_{10}$ aryl) en R^2 eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten R^{1b} ,

R^3 is gekozen uit C_1-C_6 alkyl, $-C_2-C_6$ alkenyl, $-C_2-C_6$ alkynyl, $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $(C_3-C_6$ cycloalkyl) en $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $(C_3-C_6$ cycloalkenyl), waarbij de alkyl, alkenyl en alkynyl elk eventueel zijn gesubstitueerd met een substituent, gekozen uit $-OH$, C_1-C_4 alkoxy en $-S-(C_1-C_4$ alkyl),

10 R^4 H, D, F of C_1-C_4 alkyl is,

of R^3 en R^4 samen eventueel een cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, morfolino, piperidino of perhydro-2H-pyranrest kunnen vormen, waarbij deze door R^3 en R^4 gevormde rest eventueel is gesubstitueerd met een
15 tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit $-OH$, $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CF_3$, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, allyl en $-OCF_3$,

R^5 is gekozen uit $-H$, $-C_1-C_6$ alkyl, eventueel gesubstitueerd met een tot drie R^{1a} en $-C_6-C_{10}$ aryl, eventueel
20 gesubstitueerd met een tot drie R^{1a} ,

of R^5 en R^1 samen eventueel een vijf tot veertienledige heteroarylring of een vijf tot achtledige heterocycloalkylring kunnen vormen, waarbij de heteroarylring eventueel nog een of twee andere heteroatomen bevat, onafhankelijk
25 gekozen uit N, O en S en de heterocycloalkylring eventueel nog een of twee andere heteroatomen bevat, onafhankelijk gekozen uit N- R^9 , O en S(O) $_{nul-2}$ en waarbij de heterocycloalkylring eventueel een tot drie dubbele bindingen bevat en waarbij de heteroaryl- of heterocycloalkyl-
30 ring eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten R^{1b} ,

R^6 is gekozen uit $-H$, $-C_1-C_{20}$ alkyl, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-CF_3$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)R^{12}$, $-S(O)_nNR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=NR^9)R^{15}$, $-C_3-C_{12}$ cycloalkyl, $-C_4-C_{12}$ cycloalkenyl en
35 $-C_6-C_{10}$ aryl, en waarbij de alkyl, alkyleen, cycloalkyl, cycloalkenyl en aryl van R^6 elk eventueel zijn gesubstitueerd met een tot drie substituenten R^{1b} ,

R^7 is gekozen uit -H, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂,
 -NR¹⁵R¹⁵, -CF₃, -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)R¹³, -S(O)_nR¹³,
 -C(=O)OR¹³, -C(=NR⁹)R¹⁵, -S(O)_nNR¹⁴R¹⁵, -C₁-C₂₀ alkyl, -C₁-C₂₀
 alkoxy, -C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₃-C₁₂ cycloalkyl), -C_{nul}-C₄ alkyleen)-((C₄-C₁₂)cycloalkenyl),
 5 -((C₄-C₁₂)cycloalkenyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((C₅-C₂₀)bi- of tricycloalkyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((C₇-C₂₀)bi-
 of tricycloalkenyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((3-12 ledige)heterocycloalkyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((7-20 ledige)
 heterobi- of heterotricycloalkyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((C₆-C₁₄)aryl) en -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((5-15 ledige) heteroaryl),
 10 waarbij R^7 eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit R^{1a} , -(CH₂)₁₋₁₀NR⁹R¹⁰, -C₃-C₁₂ cycloalkyl, -((4-12 ledige)heterocycloalkyl), -(C₆-C₁₄) aryl, -((5-15 ledige)heteroaryl), -(4-12
 15 ledige) heterocycloalkoxy), -(C₆-C₁₂) aryloxy en -((5-12 ledige) heteroaryloxy), waarbij de cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl en heteroaryl van R^7 elk eventueel en onafhankelijk zijn gesubstitueerd met een tot zes F, de
 20 alkyl, alkoxy en alkyleen van R^7 elk eventueel een tot vijf dubbele of drievoudige bindingen bevatten en elk waterstofatoom van de alkyl, alkoxy en alkyleen van R^7 onafhankelijk, eventueel is vervangen door een fluor,
 of R^6 en R^7 samen eventueel een -(C₆-C₁₀)arylring,
 25 -(C₆-C₈) cycloalkyl of cycloalkenylring, een vijf tot achtedigede heterocycloalkyl of heterocycloalkenylring, een -(C₁₀-C₁₄) ledige bicycloalkyl of bicycloalkenylring, of een tien tot veertienledige heterobicycloalkyl- of heterobicycloalkenylring, gecondenseerd met de thiazoolring met
 30 formule I kunnen vormen, waarbij een tot drie leden van de heterocycloalkyl- of heterocycloalkenylring en een tot vijf leden van de heterobicycloalkyl- of heterobicycloalkenylring, onafhankelijk zijn gekozen uit N-R⁹, O en S(O)_{nul-2} en waarbij de aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl, heterobicycloalkyl en heterobicycloalkenylringen
 35 eventueel zijn gesubstitueerd met een tot drie R^{1b} ,

- R^9 en R^{10} elk onafhankelijk zijn gekozen uit -H, -OH, -C₁-C₆ alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige verbindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel is vervangen door een fluor, -C₁-C₆ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel is vervangen door een fluor, -C(=O)R¹¹, -S(O)_nR¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nNR¹¹R¹², -(C_{mnl}-C₄ alkyleen)-(C₃-C₈ cycloalkyl), -(C_{mnl}-C₄ alkyleen)-(C₄-C₈ cycloalkenyl), -C_{mnl}-C₄ alkyleen)-((C₅-C₁₁)bi- of tricycloalkyl), -(C_{mnl}-C₄ alkyleen)-((C₇-C₁₁)bi- of tricycloalkenyl), -(C_{mnl}-C₄ alkyleen)-(C₆-C₁₄ aryl), -(C_{mnl}-C₄ alkyleen)-(3-8 ledige heterocycloalkyl) en -(C_{mnl}-C₄ alkyleen)-5-14 ledige heteroaryl), waarbij de cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, aryl, heterocycloalkyl en heteroaryl elk eventueel onafhankelijk zijn gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR¹⁴R¹⁵, -OH, -C₁-C₆ alkyl die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C₁-C₆ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C₁-C₆ hydroxyalkyl, -(C₆-C₁₄) aryloxy, -(5-14 ledige) heteroaryloxy, -(C_{mnl}-C₄)-((C₆-C₁₄) aryl), -(C_{mnl}-C₄)-(5-14 ledige heteroaryl) en -C₁-C₆ alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en eventueel is gesubstitueerd met 1 tot 6 atomen, onafhankelijk gekozen uit F, Cl, Br en I,
- of NR⁹R¹⁰ onafhankelijk eventueel een heterocycloalkylrest kan vormen met vier tot zeven ringleden, welke heterocycloalkylrest onafhankelijk eventueel nog een of twee andere heteroatomen bevat, onafhankelijk gekozen uit N-R⁹, O en S(O)_{mnl-2}, en onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele bindingen bevat en deze heterocycloalkylrest onafhankelijk eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit -Cl, -F, -Br, -I,

- CN, -NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=)ONR¹⁴R¹⁵, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR¹⁴R¹⁵, -OH, -C₁-C₆ alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C₁-C₆ alkoxy, die onafhankelijk eventueel
- 5 een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C₁-C₆ hydroxyalkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -(C₆-C₁₄) aryloxy, -(5-14 ledige) heteroaryloxy, -(C_{nul}-C₄)-((C₆-C₁₄) aryl), -(C_{nul}-C₄)-(5-14 ledige heteroaryl) en -C₁-C₆ alkyl, die on-
- 10 afhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en onafhankelijk is gesubstitueerd met een tot zes atomen, onafhankelijk gekozen uit F, Cl, Br en I, R¹¹ en R¹² elk onafhankelijk zijn gekozen uit H, -C₁-C₆ alkyl, -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₃-C₈ cycloalkyl), -C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₄-C₈ cycloalkenyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((C₅-C₁₁)bi- of tricycloalkyl) en -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((C₇-C₁₁)bi- of tricycloalkenyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₆-C₁₀ aryl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((3-8 ledige) heterocycloalkyl) en -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((5-14 ledige) heteroaryl) en R¹¹ en R¹² onafhan-
- 15 kelijk, eventueel zijn gesubstitueerd met een tot drie R^{1b}, R¹³ is gekozen uit H, -C₁-C₆ alkyl, die eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk, eventueel is vervangen door een fluor, -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₃-C₁₂ cycloalkyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₄-C₁₂ cycloalkenyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((C₅-C₂₀)bi- of tricycloalkyl), en -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((C₇-C₂₀)bi- of tricycloalkenyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₆-C₁₄ aryl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((3-12 ledige) heterocycloalkyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((7-20 ledige)heterobi- of he-
- 20 terotricycloalkyl) en -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((5-14 ledige) heteroaryl) en R¹³ eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten R^{1b}, R¹⁴ en R¹⁵ elk onafhankelijk zijn gekozen uit -H, -C₁-C₂₀ alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot vijf dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel is vervangen door een fluor,
- 25 30 35

- $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$, $-C_{nul}-C_4$ alkyleen)- C_3-C_{12} cycloalkyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)-(C_4-C_{12} cycloalkenyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)-((C_5-C_{20})bi- of tricycloalkyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)-((C_7-C_{20})bi- of tricycloalkenyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)-(C_5-C_{14} aryl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)-
- 5 (3-8 ledige heterocycloalkyl) en $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- (5-14 ledige heteroaryl), waarbij de cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, aryl, heterocycloalkyl en heteroaryl elk onafhankelijk eventueel
- 10 zijn gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit $-C_1-C_6$ alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel is
- 15 vervangen door fluor, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $-C(=O)H$, $-S(O)_nH$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-S(O)_nNH_2$, $-C_1-C_6$ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof
- 20 onafhankelijk eventueel is vervangen door fluor, $-(5-14$ ledige) heteroaryloxy, $-(C_6-C_{14}$ aryloxy), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)-(C_6-C_{14} aryl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)-((5-14 ledige) heteroaryl) en C_1-C_6 alkyl, onafhankelijk gesubstitueerd
- 25 met een tot zes atomen, onafhankelijk gekozen uit F , Cl , Br en I , onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat,
- of $NR^{14}R^{15}$ eventueel onafhankelijk een heterocycloalkylrest kan vormen van vier tot zeven ringleden, welke
- 30 heterocycloalkylrest onafhankelijk eventueel nog een of twee andere heteroatomen bevat, onafhankelijk gekozen uit $N-R^9$, O en $S(O)_{nul-2}$ en onafhankelijk eventueel tot drie dubbele bindingen bevat en de heterocycloalkylrest onafhankelijk eventueel is gesubstitueerd met een tot drie
- 35 substituenten, onafhankelijk gekozen uit $-C_1-C_6$ alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk

eventueel door fluor is vervangen, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NH₂, -OH, -C(=O)H, -S(O)_nH, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -S(O)_nNH₂, -C₁-C₆ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door fluor is vervangen, -C₁-C₆ hydroxyalkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elk waterstof onafhankelijk eventueel door een fluor is vervangen, -(5-14 ledige) heteroaryloxy, -(C₆-C₁₄ aryloxy), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₆-C₁₄ aryl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((5-14 ledige) heteroaryl) en C₁-C₆ alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en onafhankelijk is gesubstitueerd met een tot zes atomen, onafhankelijk gekozen uit F, Cl, Br en I en

n telkens een geheel getal is, onafhankelijk gekozen uit nul, 1, 2 en 3

en farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan.

Verbindingen met formule I remmen productie van Aβ-peptide. Verbindingen met formule I en hun farmaceutisch aanvaardbare zouten zijn dan ook bruikbaar voor de behandeling van neurodegeneratieve stoornissen, bijvoorbeeld AD, bij mammalia, waaronder mensen.

In een uitvoering levert de onderhavige uitvinding 25 verbindingen met formule I, waarin A -C(=O)Z- of -C(=O)C(=O)- is. Indien A -C(=O)Z- is, is Z bij voorkeur -CH₂- of -CH(OH)-.

Bij een andere uitvoering is Z -CH(NH₂)-.

Bij een andere uitvoering levert de uitvinding 30 bindingen met formule I, waarin R³ C₁-C₄ alkyl is, waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel is vervangen door een fluor. Bij een andere uitvoering is R³ allyl. Bij een andere uitvoering is R³ methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl of -CH₂CH₂SCH₃.

35 Bij een andere uitvoering levert de onderhavige uitvinding verbindingen met formule I, waarin R⁶ is gekozen uit waterstof, methyl, ethyl, -F, -Cl, -Br en -CF₃.

Bij een andere uitvoering levert de onderhavige uitvinding verbindingen met formule I, waarin R^1 is: $-C_2-C_{12}$ alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, (C_5-C_8) cycloalkenyl, $-(C_5-C_{11})$ bi- of tricycloalkyl, $-(C_7-C_{11})$ bi- of tricycloalkenyl, (3-8 ledige) heterocycloalkyl), $-(C_6-C_{10})$ aryl, $-(5-10$ ledige) heteroaryl of C_1-C_4 alkyl, gesubstitueerd met R^{1a} , waarin R^{1a} $-(C_6-C_{10})$ aryl of $-(5-10$ ledige)heteroaryl is.

Bij een andere uitvoering levert de onderhavige uitvinding verbindingen met formule I, waarin R^1 C_2-C_{10} alkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl of $-(C_7-C_{11})$ bicycloalkyl is, waarbij de alkyl eventueel 1 tot 5 dubbele bindingen bevat en waarbij elk waterstofatoom van de alkyl eventueel door een fluor kan zijn vervangen.

Als R^1 een C_2-C_{10} alkyl is, is R^1 bij een uitvoering rechtketenig. Bij een andere uitvoering is, als R^1 C_2-C_{10} alkyl is, R^1 vertakte C_3-C_{10} alkyl.

Bij een andere uitvoering is R^1 C_3-C_{10} alkyl met een tertiaire koolstof, bijvoorbeeld i-propyl of 2-methylpropyl. Bij een andere uitvoering is R^1 C_4-C_{10} alkyl met een kwaternaire koolstof, bijvoorbeeld t-butyl.

Bij een andere uitvoering is R^1 gekozen uit fenyl, thienyl en pyridyl, eventueel en onafhankelijk gesubstitueerd met een of twee substituenten R^{1b} . Als R^1 fenyl, thienyl of pyridyl is, die eventueel is gesubstitueerd met een of twee substituenten R^{1b} , is elke R^{1b} bij voorkeur onafhankelijk gekozen uit $-C_1-C_4$ alkyl (die bij verschillende uitvoeringen, onafhankelijk, eventueel een of twee dubbele of drievoudige bindingen bevat), CF_3 , $-C_1-C_4$ alkoxy (die bij verschillende uitvoeringen onafhankelijk eventueel een of twee dubbele of drievoudige bindingen bevat), $-F$, $-Cl$, $-Br$, fenyl en fenoxo.

Bij een andere uitvoering is R^1 fenyl of pyridyl en is eventueel gesubstitueerd met een of twee substituenten R^{1b} , onafhankelijk gekozen uit $-F$, $-Cl$ en $-CF_3$.

Bij een andere uitvoering is R^1 C_3-C_7 cycloalkyl, bijvoorbeeld [2.2.1]-heptanyl.

Bij elk van de bovengenoemde uitvoeringen is A bij voorkeur $-C(=O)Z-$ of $-C(=O)C(=O)-$, waarbij Z bij voorkeur $-CH_2-$ of $-CH(OH)-$ is. Verder is R^3 bij voorkeur C_1-C_4 alkyl, bijvoorbeeld methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, i-butyl, s-butyl of is R^3 allyl of $-CH_2CH_2SCH_3$ en is R^6 bij voorkeur waterstof, methyl, ethyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$ en $-CF_3$.

Bij een andere uitvoering is A $-C(=O)Z-$ of $-C(=O)C(=O)-$, is Z $-CH_2-$ of $-CH(OH)-$, is R^3 C_1-C_4 alkyl, waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door een fluor is vervangen, of is R^3 allyl of $-CH_2CH_2SCH_3$, is R^6 gekozen uit waterstof, methyl, ethyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$ en $-CF_3$ en is R^1 C_2-C_{12} alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, (C_5-C_8) cycloalkenyl, $-(C_5-C_{11})$ bi- of tricycloalkyl, $-(C_7-C_{11})$ bi- of tricycloalkenyl, $-(3-8$ ledige) heterocycloalkyl), $-(C_6-C_{10})$ aryl, $-(5-10$ ledige)heteroaryl, of C_1-C_4 alkyl, die is gesubstitueerd met R^{1a} , waarbij R^{1a} $-(C_6-C_{10})$ aryl of $-(5-10$ ledige) heteroaryl is.

Bij een andere uitvoering levert de onderhavige uitvinding verbindingen met formule I, waarin A is $-C(=O)Z-$ of $-C(=O)C(=O)-$, Z is $-CH_2-$ of $-CH(OH)-$, R^3 C_1-C_4 alkyl is, waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door een fluor is vervangen, of R^3 allyl of $-CH_2CH_2SCH_3$ is, R^6 is gekozen uit waterstof, methyl, ethyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$ en $-CF_3$ en R^1 C_2-C_{10} alkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl of $-(C_7-C_{11})$ bicycloalkyl is, waarbij de alkyl eventueel een tot vijf dubbele bindingen bevat en waarin elk waterstofatoom van de alkyl eventueel door een fluor is vervangen.

Bij een andere uitvoering levert de uitvinding verbindingen met formule I, waarin A is $-C(=O)Z-$ of $-C(=O)C(=O)-$, Z is $-CH_2-$ of $-CH(OH)-$, R^3 C_1-C_4 alkyl is, waarin elke waterstof onafhankelijk, eventueel door een fluor is vervangen, of R^3 allyl of $-CH_2CH_2SCH_3$ is, R^6 is gekozen uit waterstof, methyl, ethyl, $-F$, $-Cl$, $-Br$ en $-CF_3$ en R^1 rechteketenige C_2-C_{10} alkyl of vertakte C_3-C_{10} alkyl is.

Bij een andere uitvoering is A $-C(=O)Z-$ of

-C(=O)C(=O)-, is Z -CH₂- of -CH(OH)-, is R³ C₁-C₄ alkyl, waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel is vervangen door een fluor of is R³ allyl of -CH₂CH₂SCH₃, is R⁶ gekozen uit waterstof, methyl, ethyl, -F, -Cl, -Br en -CF₃ en is R¹ C₃-C₁₀ alkyl met een tertiaire koolstof, bijvoorbeeld isopropyl of 2-methylpropyl of is R¹ C₄-C₁₀ alkyl met een kwaternaire koolstof, bijvoorbeeld t-butyl.

Bij een andere uitvoering is A -C(=O)Z- of -C(=O)C(=O)-, is Z -CH₂- of -CH(OH)-, is R³ C₁-C₄ alkyl, waarin elke waterstof onafhankelijk, eventueel is vervangen door een fluor of is R³ allyl of -CH₂CH₂SCH₃, is R⁶ gekozen uit waterstof, methyl, ethyl, -F, -Cl, -Br en -CF₃ en is R¹ gekozen uit fenyl, thienyl en pyridyl, eventueel en onafhankelijk gesubstitueerd met een of twee substituenten R^{1b}, bij voorkeur onafhankelijk gekozen uit -C₁-C₄ alkyl, CF₃, -C₁-C₄ alkoxy, -F, -Cl, -Br, fenyl en fenoxo.

Bij een andere uitvoering is A C(=O)Z- of -C(=O)C(=O)-, is Z -CH₂- of -CH(OH)-, is R³ C₁-C₄ alkyl, waarin elke waterstof onafhankelijk, eventueel door een fluor is vervangen of is R³ allyl of -CH₂CH₂SCH₃, is R⁶ gekozen uit waterstof, methyl, ethyl, -F, -Cl, -Br en -CF₃ en is R¹ fenyl of pyridyl en is eventueel gesubstitueerd met een of twee substituenten R^{1b}, onafhankelijk gekozen uit -F, -Cl en -CF₃.

Bij een andere uitvoering is A C(=O)Z- of -C(=O)C(=O)-, is Z -CH₂- of -CH(OH)-, is R³ C₁-C₄ alkyl, waarin elke waterstof onafhankelijk, eventueel door een fluor is vervangen, of is R³ allyl of -CH₂CH₂SCH₃, is R⁶ gekozen uit waterstof, methyl, ethyl, -F, -Cl, -Br en -CF₃ en is R¹ C₃-C₇ cycloalkyl, bijvoorbeeld [2.2.1]-heptanyl.

Bij een andere uitvoering geeft de onderhavige uitvinding verbindingen met formule I, waarin R⁷ is gekozen uit -H, -C₁-C₁₂ alkyl, die eventueel een tot vijf dubbele binding bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door een fluor is vervangen, -C₁-C₂₀ alkoxy, die eventueel 1 tot 5 dubbele bindingen bevat en waarin elke

waterstof onafhankelijk eventueel door een fluor is vervangen, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -(C₃-C₁₂) cycloalkyl, eventueel gesubstitueerd met een tot zes fluor, -((3-12 ledige) heterocycloalkyl), eventueel gesubstitueerd met een tot zes fluor, -(C₆-C₁₄) aryl, -((5-15 ledige) heteroaryl), -CHO, -C(=O)(C₁-C₁₅ alkyl), -C(=O)((5-12 ledige) hetero-cycloalkyl), -C(=O)(C₆-C₁₄ aryl), -C(=O)((5-15 ledige) heteroaryl), -C(=O)(C₅-C₁₂ cycloalkyl), -C(=O)O(C₁-C₈ alkyl), -C(=O)N(C₁-C₁₀ alkyl)(C₁-C₁₀ alkyl), -C(=O)N(C₁-C₁₀ alkyl)(C₆-C₁₀ aryl), -C(=O)NH(C₆-C₁₀ aryl), -C(=O)N(C₁-C₁₀ alkyl)((5-10 ledige) heteroaryl), -C(=O)NH((5-10 ledige) heteroaryl), -C(=O)N(C₁-C₁₀ alkyl)((5-10 ledige) heterocycloalkyl), -C(=O)NH((5-10 ledige) heterocycloalkyl), -C(=O)N(C₁-C₁₀ alkyl)(C₅-C₁₀ cycloalkyl), -C(=O)NH(C₅-C₁₀ cycloalkyl) -S(O)_n(C₁-C₁₅ alkyl), -S(O)_n(C₅-C₁₂ cycloalkyl), -S(O)_n(C₆-C₁₅ aryl), -S(O)_n((5-10 ledige) heteroaryl), waarin de alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl en heteroaryl elk eventueel zijn gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -C₁-C₆ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -NR⁹R¹⁰, -(CH₂)₁₋₁₀NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -S(O)_nR¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -(C₃-C₁₂) cycloalkyl, -((4-12 ledige) heterocycloalkyl), -(C₆-C₁₅) aryl, -((5-15 ledige) heteroaryl), -((4-12 ledige) heterocycloalkoxy), -(C₆-C₁₂) aryloxy en -((6-12 ledige) heteroaryloxy).

Bij een andere uitvoering is R⁷ gekozen uit -C₁-C₁₂ alkyl, die eventueel een tot vijf dubbele bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door een fluor is vervangen, -(C₃-C₁₂)cycloalkyl, die eventueel is gesubstitueerd met een tot zes fluor en -((3-12 ledige) heterocycloalkyl), eventueel gesubstitueerd met een tot zes fluor, waarbij de alkyl, cycloalkyl en heterocycloalkyl elk eventueel zijn gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit -OH, -C₁-C₆ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -NR⁹R¹⁰, -(CH₂)₁₋₆NR⁹R¹⁰,

$-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{11}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-S(O)_nNR^9R^{10}$, $-(C_6-C_{14})$ aryl, $-((5-15 \text{ ledige}) \text{ heteroaryl})$, $-((4-12 \text{ ledige}) \text{ heterocycloalkoxy})$, $-(C_6-C_{12})$ aryloxy en $-((6-12 \text{ ledige}) \text{ heteroaryloxy})$.

5 Bij een andere uitvoering geeft de uitvinding verbin-
dingen met formule I waarin R^7 is gekozen uit $-C_1-C_{12}$
alkyl, die eventueel een tot vijf dubbele bindingen bevat,
10 $-(C_3-C_{12})$ cycloalkyl en $-((3-12 \text{ ledige}) \text{ heterocycloalkyl})$,
waarin de alkyl, cycloalkyl en heterocycloalkyl elk even-
tueel zijn gesubstitueerd met een tot drie substituenten,
onafhankelijk gekozen uit $-OH$, $-C_1-C_6$ alkoxy, die onafhan-
kelijk, eventueel een tot drie dubbele bindingen of drie-
voudige bindingen bevat, $-NR^9R^{10}$ en $-(CH_2)_{1-6}NR^9R^{10}$.

Bij een andere uitvoering is R^7 gekozen uit $-C_1-C_{12}$
15 alkyl, die eventueel een tot vijf dubbele bindingen bevat,
 $-(C_3-C_{12})$ cycloalkyl en $-(3-12 \text{ ledige}) \text{ heterocycloalkyl}$,
waarbij de alkyl, cycloalkyl en heterocycloalkyl elk even-
tueel zijn gesubstitueerd met een tot drie substituenten,
onafhankelijk gekozen uit $-OH$ en $-C_1-C_6$ alkoxy, die onaf-
20 hankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige
bindingen bevat.

Bij een andere uitvoering is R^7 gekozen uit $-C_1-C_{12}$
alkyl, die eventueel een tot vijf dubbele bindingen bevat
en $-C_3-C_{15}$ cycloalkyl, waarbij de alkyl en cycloalkyl elk
25 eventueel onafhankelijk zijn gesubstitueerd met een tot
drie substituenten $-NR^9R^{10}$.

Bij een andere uitvoering is R^7 $-((3-12 \text{ ledige}) \text{ hete-}$
rocycloalkyl, waarbij de heterocycloalkyl eventueel is ge-
substitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk
30 gekozen uit $-OH$, $-C_1-C_6$ alkyl, die onafhankelijk eventueel
een tot drie dubbele bindingen of drievoudige bindingen
bevat, $-C_1-C_6$ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een toe
drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, $-(C_6-C_{10})$ aryl
en $-(5-15 \text{ ledige}) \text{ heteroaryl}$.

35 De uitdrukkingen "halogeen" en dergelijke, als hier
gebruikt omvatten, tenzij anders aangegeven, F, Cl, Br en
I.

De uitdrukking "alkyl" als hier gebruikt omvat, tenzij anders aangegeven, verzadigde eenwaardige koolwaterstofradicalen met rechte of vertakte resten. Voorbeelden van alkylgroepen zijn, maar niet beperkt tot, methyl,
 5 ethyl, n-propyl, isopropyl en t-butyl.

De uitdrukking "alkenyl" als hier gebruikt omvat, tenzij anders aangegeven, alkylresten met ten minste een koolstof-koolstof dubbele binding, waarbij alkyl is gedefinieerd als boven. Voorbeelden van alkenyl zijn, maar
 10 niet beperkt tot, ethenyl en propenyl.

De uitdrukking "alkynyl" als hier gebruikt omvat, tenzij anders aangegeven, alkylresten met ten minste een koolstof-koolstof drievoudige binding, waarin alkyl is als boven gedefinieerd. Voorbeelden van alkynylgroepen zijn,
 15 maar niet beperkt tot ethynyl en 2-propynyl.

De uitdrukking "cycloalkyl" als hier gebruikt, omvat, tenzij anders aangegeven, niet aromatische, verzadigde cyclische alkylresten, waarin alkyl is als boven gedefinieerd. Voorbeelden van cycloalkyl zijn, maar niet beperkt
 20 tot, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl en cycloheptyl. "Bicycloalkyl" en "tricycloalkyl" groepen zijn niet aromatische, verzadigde, carbocyclische groepen, bestaande uit respectievelijk twee of drie ringen, waarbij deze ringen ten minste een koolstofatoom delen. Ten behoe-
 25 ve van de onderhavige uitvinding en tenzij anders aangegeven omvatten bicycloalkylgroepen spirogroepen en gecondenseerde ringgroepen. Voorbeelden van bicycloalkylgroepen zijn, maar niet beperkt tot, bicyclo-[3.1.0]-hexyl, bicyclo-[2.2.1]-hept-1-yl, norbornyl, spiro[4.5]decyl, spiro[4.4]nonyl, spiro[4.3]octyl en spiro[4.2]heptyl. Een
 30 voorbeeld van een tricycloalkylgroep is adamantyl. Andere cycloalkyl-, bicycloalkyl en tricycloalkylgroepen, zijn in de techniek bekend en deze groepen worden omvat door de onderhavige definities "cycloalkyl", "bicycloalkyl" en
 35 "tricycloalkyl". "Cycloalkenyl", "bicycloalkenyl" en "tricycloalkenyl" hebben betrekking op niet aromatische carbocyclische cycloalkyl-, bicycloalkyl- en tricycloalkylres-

ten als boven gedefinieerd met als uitzondering dat zij een of meer koolstof-koolstof dubbele bindingen bevatten, die koolstofringleden verbinden (een "endocyclische" dubbele binding) en/of een of meer koolstof-koolstof dubbele bindingen bevatten, die een koolstofringlid en een naburige niet ring koolstof verbinden (een "exocyclische" dubbele binding). Voorbeelden van cycloalkenylgroepen zijn, maar niet beperkt tot, cyclopentenyl, cyclobutenyl en cyclohexenyl en een niet beperkend voorbeeld van een bicycloalkenylgroep is norbornenyl. Cycloalkyl, cycloalkenyl, bicycloalkyl en bicycloalkenylgroepen omvatten ook groepen, die met een of meer oxoresten zijn gesubstitueerd. Voorbeelden van dergelijke groepen met oxoresten zijn oxocyclopentyl, oxocyclobutyl, oxocyclopentenyl en norcamforyl. Andere cycloalkenyl, bicycloalkenyl en tricycloalkenylgroepen zijn in de techniek bekend en dergelijke groepen zijn inbegrepen bij de onderhavige definities "cycloalkenyl", "bicycloalkenyl" en "tricycloalkenyl".

De uitdrukking "aryl" als hier gebruikt omvat, tenzij anders aangegeven, een organisch radicaal, dat van een aromatische koolwaterstof is afgeleid door verwijdering van een waterstof, zoals fenyl, naftyl, indenyl, indanyl en fluorenyl. "Aryl" omvat gecondenseerde ringgroepen, waarin ten minste een ring aromatisch is.

De uitdrukkingen "heterocyclisch", "heterocycloalkyl" en dergelijke uitdrukkingen, als hier gebruikt, hebben betrekking op niet aromatische cyclische groepen met één of meer heteroatomen, bij voorkeur een tot vier heteroatomen, elk gekozen uit O, S en N. "Heterobicycloalkyl" groepen zijn niet aromatische, tweering, cyclische groepen, waarbij deze ringen een of twee atomen delen en waarbij ten minste een van de ringen een heteroatoom (O, S of N) bevat. Heterobicycloalkylgroepen omvatten voor de doeleinden van de onderhavige uitvinding en tenzij anders aangegeven, spirogroepen en gecondenseerde ringgroepen. "Heterotricycloalkyl" groepen zijn niet aromatische drieringige cyclische groepen, waarbij deze ringen aan elkaar zijn gecon-

- denseerd of een spirogroep vormen (met andere woorden ten minste twee van deze ringen delen een of twee atomen en de derde ring deelt een of twee atomen met ten minste een van deze twee ringen). De heterocyclische (dat wil zeggen heterocycloalkyl, heterobicycloalkyl en heterotricycloalkyl) groepen van de verbindingen van de onderhavige uitvinding kunnen O, S(O)_{nul-2} en/of N-R⁹ als heteroatomen bevatten, waarbij R⁹ is als boven gedefinieerd en waarbij de talon "nul-2" van S(O)_{nul-2} een groep gehele getallen vertegenwoordigt bestaande uit nul, 1 en 2. Aldus vertegenwoordigt S(O)_{nul-2} de groep, bestaande uit S, S(=O) en S(O)₂.
- Bij een uitvoering bevat elke ring in de heterobicycloalkyl of heterotricycloalkyl tot vier heteroatomen (dat wil zeggen nul tot vier heteroatomen, met dien verstande, dat ten minste een ring ten minste een heteroatoom bevat). De heterocyclische groepen, waaronder de heterobicyclische en heterotricyclische groepen van de uitvinding kunnen ook ringatomen bevatten, die zijn gesubstitueerd met een of meer oxoresten. De heterocyclische groepen, waaronder de heterobicyclische en heterotricyclische groepen, kunnen dubbele of driedubbele bindingen bevatten, bijvoorbeeld heterocycloalkenyl, heterobicycloalkenyl en heterotricycloalkenyl. Voorbeelden van niet aromatische heterocyclische groepen zijn aziridiny, azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, azepiny, piperaziny, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny, oxirany, tetrahydrofurany, tetrahydrothienyl, tetrahydropyrany, tetrahydrothiopyrany, morfolino, thiomorfolino, thioxany, pyrroliny, indoliny, 2H-pyrany, 4H-pyrany, dioxany, 1,3-dioxolany, pyrazoliny, dihydropyrany, dihydrothienyl, dihydrofurany, pyrazolidiny, imidazoliny, imidazolidiny, 3-azabicyclo[3.1.0]hexany, 3-azabicyclo[4.1.0]heptany, chinoliziny, chinuclidiny, 1,4-dioxaspiro[4.5]decyl, 1,4-dioxaspiro[4.4]nonyl, 1,4-dioxospiro[4.3]octyl en 1,4-dioxaspiro[4.2]heptyl.
- "Heteroaryl" als hier gebruikt heeft betrekking op aromatische groepen met een of meer heteroatomen (O, S of N) bij voorkeur een tot vier heteroatomen. Een multicycli-

sche groep met een of meer heteroatomen, waarbij ten minste een ring van de groep aromatisch is, is een "heteroarylgroep". De heteroarylgroepen van de onderhavige uitvinding kunnen ook ringsystemen omvatten, die met een of meer oxoresten zijn gesubstitueerd. Voorbeelden van heteroarylgroepen zijn pyridinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, chinolyl, isochinolyl, 1,2,3,4-tetrahydrochinolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, cinnolinyl, indazolyl, indoliziny, ftalazinyl, triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, isoindolyl, 1-oxoisoindolyl, purinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiofenyl, benzotriazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, chinazolinyl, chinoxalinyl, naftthyridinyl, dihydrochinolyl, tetrahydrochinolyl, dihydroisochinolyl, tetrahydroisochinolyl, benzofuryl, furopyridinyl, pyrolopyrimidinyl en azaindolyl.

De bovengenoemde groepen als afgeleid van de boven opgesomde verbindingen, kunnen C-gebonden of N-gebonden zijn, waar dit mogelijk is. Zo kan bijvoorbeeld een van pyrrool afgeleide groep pyrrol-1-yl (N-gebonden) of pyrrol-3-yl (C-gebonden) zijn. De uitdrukkingen, die de groepen aanduiden, omvatten ook alle mogelijke tautomeren.

Verbindingen met formule I kunnen optische centra hebben en kunnen dan ook voorkomen in verschillende enantiomere, diastereomere en meso-configuraties. De uitvinding omvat alle enantiomeren, diastereomeren en andere stereomeren van dergelijke verbindingen met formule I, alsmede racemische en andere mengsels daarvan. De uitvinding omvat ook alle tautomeren met formule I. Als de verbindingen met formule I van de onderhavige uitvinding een optisch centrum hebben verdient het "S" enantiomeer de voorkeur.

De onderhavige uitvinding omvat ook isotoop gemerkte verbindingen met formule I, die identiek zijn aan de onder formule I genoemde, maar onder inachtneming van het feit,

dat een of meer atomen zijn vervangen door een atoom met een atoommassa of massagetal, dat afwijkt van de atoommassa of het massagetal, dat het meest in de natuur voorkomt. Voorbeelden van isotopen, die in de verbindingen van de uitvinding kunnen worden opgenomen, zijn isotopen van waterstof, koolstof, stikstof, zuurstof, fosfor, fluor, jodium en chloor, zoals ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I en ^{125}I . Verbin-

5 ding met formule I van de onderhavige uitvinding en farmaceutisch aanvaardbare zouten, complexen en derivaten van deze verbindingen, die de bovengenoemde isotopen en/of andere isotopen of andere atomen bevatten, vallen onder de omvang van de onderhavige uitvinding. Isotopisch gemerkte verbindingen met formule I, bijvoorbeeld die, waarin radioactieve isotopen zijn opgenomen, zoals ^3H en ^{14}C , zijn

10 bruikbaar bij medicijn- en/of substraatweefselverdelingsbepalingen. Getritieerde, dat wil zeggen ^3H en koolstof-14, dat wil zeggen ^{14}C isotopen verdienen de bijzondere voorkeur omdat ze gemakkelijk te bereiden en aan te tonen zijn. Verder kan substitutie met zwaardere isotopen, zoals

15 deuterium, dat wil zeggen ^2H , bepaalde therapeutische voordelen met zich mee brengen, die leiden tot grotere metabolische stabiliteit, bijvoorbeeld verhoogde halveringstijd in vivo of verlaagde dosiseisen en kunnen zodoende onder sommige omstandigheden de voorkeur verdienen. Iso-

20 toop gemerkte verbindingen met formule I van de onderhavige uitvinding kunnen in het algemeen worden bereid door bij de bereiding van deze verbinding een gemakkelijk verkrijgbaar met isotoop gemerkt reagens te gebruiken in plaats van niet met isotoop gemerkt reagens.

25

30 Zouten van verbindingen met formule I kunnen worden verkregen door zouten te vormen met een zure of basische groep, die aan een verbinding met formule I aanwezig is. Voorbeelden van farmaceutisch aanvaardbare zouten van de verbindingen met formule I zijn de zouten van zoutzuur, p-

35 tolueensulfonzuur, fumaarzuur, citroenzuur, barnsteen-
 zuur, salicylzuur, oxaalzuur, broomwaterstofzuur, fosforzuur, methaansulfonzuur, wijnsteen-
 zuur, maleïnezuur, di-p-

toluoylwijnsteen zuur, azijn zuur, zwavel zuur, joodwaterstof zuur, amandel zuur, natrium, kalium, magnesium, calcium en lithium.

De onderhavige uitvinding omvat ook alle promedicijnen van verbindingen met formule I. Een promedicijn is een verbinding, die als zodanig niet de gewenste farmacologische activiteit kan hebben, maar aan mammalia kan worden toegediend, bijvoorbeeld parenteraal of oraal en daarna in het lichaam van de mammalia wordt gemetaboliseerd onder vorming van een verbinding met de gewenste farmacologische activiteit. Zo wordt bijvoorbeeld een promedicijn van een verbinding met formule I na toediening aan mammalia gemetaboliseerd tot een verbinding met formule I. Voorbeelden van promedicijnen met formule I zijn verbindingen met formule I waarin een hydroxyrest is vervangen door een rest, gekozen uit $-\text{CH}(\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{2a})\text{R}^{1a}$ en $-\text{CH}(\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{2a})\text{R}^{1a}$, waarin R^{2a} is gekozen uit $-(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(\text{OH})(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl})$, $-\text{CH}(\text{OH})((\text{C}_5-\text{C}_6) \text{ aryl})$, $-\text{CH}(\text{OH})((5.6 \text{ ledige}) \text{ heteroaryl})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{C}_5-\text{C}_6 \text{ cycloalkyl})$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{C}_5-\text{C}_6 \text{ cycloalkenyl})$ en $-\text{CH}(\text{OH})((5.6 \text{ ledige}) \text{ heterocycloalkyl})$. Verder zullen deskundigen begrijpen, dat bepaalde beschermde derivaten van verbindingen met formule I, die kunnen zijn gemaakt voor een uiteindelijke ontschermstadium, in bepaalde gevallen aan mammalia kunnen worden toegediend en daarna worden gemetaboliseerd in het lichaam van de mammalia onder vorming van verbindingen van de uitvinding, die farmacologisch actief zijn. Dergelijke derivaten zijn dan ook "promedicijnen" van verbindingen met formule I en vormen deel van de onderhavige uitvinding.

Voorkeursuitvoeringen van de onderhavige uitvinding zijn de volgende verbindingen met formule I en alle farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan, complexen daarvan en derivaten daarvan, die bij toediening worden omgezet in een farmaceutisch aanvaardbare verbinding:

35

1024499-

- 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetyl-amino]-N-(4-fenylthiazol-2-yl)propionamide;
- 2-{2-[2-(3,5-difluorfenyl)acetyl-amino]propionyl-amino}-4-fenyl-thiazool-5-carbonzuur ethylester,
- 5 2-{2-[2-(3,5-difluorfenyl)acetyl-amino]pentanoyl-amino}-thiazol-4-yl)azijnzuur ethylester,
- 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [5-(4-nitro-benzeensulfonyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [5-(4-hydroxyaminobenzeensulfonyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 10 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [5-(4-amino-benzeensulfonyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[5-(5-broomthiofen-2-yl)-thiazol-2-yl]-2-[2-(3,5-difluorfenyl)acetyl-amino]-butyramide,
- 15 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [5-(4-benzylaminobenzeensulfonyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetyl-amino]-pentaanzurbenzothiazol-2-ylamide,
- 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [5-methylthiazol-2-yl)amide,
- 20 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [4,5-dimethylthiazol-2-yl)-amide,
- 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [5-nitrothiazol-2-yl)-amide,
- 25 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuurthiazol-2-ylamide,
- 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [5,6-dihydro-4H-cyclopentathiazol-2-yl)-amide,
- 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [5-chloorthiazol-2-yl)-amide,
- 30 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [4-methylthiazol-2-yl)-amide,
- (2-{2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetyl-amino]-pentanoyl-amino}-thiazol-4-yl)-azijnzuur,
- 35 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [5-amino-thiazol-2-yl]-amide,

- 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(4-chloor-benzeensulfonyl)-thiazol-2-yl]-amide,
2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-N-[5-(5-methoxy-
1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-butyramide,
5 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-N-(5,6,7,8-
tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl)-butyramide,
N-(4-cyclopentylthiazol-2-yl)-2-[2-(3,5-difluor-
fenyl)acetylamino]-butyramide,
2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-N-(6-methyl-
10 4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-butyramide,
2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-N-(5-
methylsulfonyl-thiazol-2-yl)-butyramide,
2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-N-(5-isopropyl-
thiazol-2-yl)-butyramide,
15 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {4-
[(butylethylcarbamoyle)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide,
2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [4-
(benzylcarbamoyle)methyl]-thiazol-2-yl}-amide,
2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
20 broomthiazol-2-yl]-amide,
2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-N-(4-
fenylthiazol-2-yl)-butyramide,
2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-N-(4,5-difenyl-
thiazol-2-yl)-butyramide,
25 N-(5-acetylthiazol-2-yl)-2-[2-(3,5-difluorfenyl)-
acetylamino]-butyramide,
2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [4-
ethylcarbamoylemethyl-thiazol-2-yl]-amide,
N-(5-sec-butylthiazol-2-yl)-2-[2-(3,5-difluorfenyl)-
30 acetylamino]butyramide,
2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-N-(6-methyl-
benzothiazol-2-yl)-butyramide,
2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-N-(6-methoxy-
benzothiazol-2-yl)-butyramide,
35 N-(6-chloorbenzothiazol-2-yl)-2-[2-(3,5-difluor-
fenyl)-acetylamino]-butyramide,

- N-(4-chloorbenzothiazol-2-yl)-2-[2-(3,5-difluor-
fenyl)-acetylamino]-butyramide,
- 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {4-
[(cyclopropylmethyl-carbamoyl)methyl]-thiazol-2-yl}-amide,
- 5 3,7-dimethyl-oct-6-enozuur [1-(5-methyl-thiazol-2-
ylcarbamoyl)-butyl]-amide,
- 2-(2-cyclohexyl-2-hydroxyacetylamino)pentaanzuur (5-
methylthiazol-2-yl)amide,
- 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-N-(4,5,6,7-
10 tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-butyramide,
- 2-(2-{2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-butyryl-
amino}-thiazol-4-yl)-2-methylpropionzuurethylester,
- 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-N-[6-(piperi-
dine-1-sulfonyl)benzothiazol-2-yl]-butyramide,
- 15 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-
pentaanzuur (5-methylthiazol-2-yl)-amide,
- 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-N-[5-(4-
fluorfenyl)-thiazol-2-yl]-butyramide,
- 2-{2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-butyryl-
20 amino}-thiazol-4-yl]-methoxyimino-azijnzuurethylester,
- 2-[2-(5-broompyridin-3-yl)-acetylamino]-pentaanzuur
(5-methylthiazol-2-yl)-amide,
- 2-[2-(3-fenoxifyenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-
butyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 25 2-(2-hydroxy-3-methyl-butylamino)-pentaanzuur (5-
isopropyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-
isopropyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 4-methyl-2-{2-[2-(3-fenoxifyenyl)-acetylamino]penta-
30 noylamino}-thiazool-5-carbonzuurdimethylamide
- 2-[2-(5-broompyridin-3-yl)-acetylamino]-pentaanzuur
(5-isopropylthiazol-2-yl)-amide,
- 3,7-dimethyl-oct-6-enozuur [1-(5-isopropylthiazol-2-
ylcarbamoyl)-butyl]-amide,
- 35 2-(2-hydroxy-3-methyl-butylamino)-pentaanzuur (5-
isopropyl-thiazol-2-yl)-amide,

2-Hydroxy-N-[2-(2-hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-
pentanoyl]-N-(5-isopropyl-thiazol-2-yl)-3-methylbutyr-
amide,

3,7-dimethyl-oct-6-enonzuur[1-(5-isopropyl-thiazol-2-
5 ylcarbamoyle)-butyl]-amide,

2-{2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-pentanoyl-
amino}-4-ethoxymethyl-thiazool-5-carbonzuurethylester,

2-{2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-pentanoyl-
amino}-thiazool-5-carbonzuuramide,

10 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {[5-
[(4-hydroxy-4-fenylpiperidin-1-yl)-acetyl]-thiazol-2-yl]-
amide,

2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(methylefenylamino)-thiazol-2-yl]-amide,

15 2-{2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-pentanoyl-
amino}-4-methyl-thiazol-5-carbonzuur (4-chloorfenyl)-
amide,

2-{2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-pentanoyl-
amino}-thiazool-5-carbonzuurmethylester, en

20 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
acetyl]-thiazol-2-yl]-amide.

Andere voorkeursuitvoeringen van de onderhavige uit-
vinding omvatten de volgende verbindingen met formule I en
alle farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan, complexen
25 daarvan en derivaten daarvan, die bij toediening overgaan
in een farmaceutisch actieve verbinding:

(2-{2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentanoyl-
amino}-thiazol-4-yl)-azijnzuurethylester,

(2-{2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-butyryl-
30 amino}-thiazol-4-yl)-methoxyiminoazijnzuurethylester,

2-{2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentanoyl-
amino}-thiazool-5-carbonzuurmethylester,

2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-
acetyl-thiazol-2-yl)-amide,

35 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-
pentaanzuur [5-(5-methoxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-
yl]-amide,

- 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur
(5-isopropyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -2-hydroxy-acetylamino] -
pentaanzuur (5-methyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 5 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -2-hydroxy-acetylamino] -
pentaanzuur (5-methyl-thiazol-2-yl) -amide,
- Hydroxyfenylazijnzuur [1- (5-isopropyl-thiazol-2-yl-
carbamoyl) -butylcarbamoyl] -fenylmethylester
- 2- (2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino) -pentaanzuur (5-iso-
10 propyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 2- (2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino) -pentaanzuur (5-
methyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -N- [5- (1,5-di-
methylhex-4-enyl) -thiazol-2-yl] -butyramide,
- 15 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -hexaanzuur (5-
isopropyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -N- [5- (5-hydroxy-
1,5-dimethylhexyl) -thiazol-2-yl] -propionamide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -N- [5- (5-methoxy-
20 1,5-dimethyl-hexyl) -thiazol-2-yl] -propionamide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -2-hydroxy-acetylamino] -N- [5-
(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl) -thiazol-2-yl] -propionamide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -N- [5- (5-methoxy-
1,5-dimethyl-hexyl) -thiazol-2-yl] -propionamide,
- 25 2-Hydroxy-N- {1- [5- (5-hydroxy-1,5-dimethylhexyl) -
thiazol-2-ylcarbamoyl] -ethyl} -3-methylbutyramide,
- 2-Hydroxy-N- {1- [5- (5-methoxy-1,5-dimethylhexyl) -
thiazol-2-ylcarbamoyl] -ethyl} -3-methylbutyramide,
- 2-Hydroxy-N- {1- [5- (5-hydroxy-1,5-dimethylhexyl) -
30 thiazol-2-ylcarbamoyl] -ethyl} -3,3-dimethylbutyramide,
- 2-Hydroxy-N- {1- [5- (5-methoxy-1,5-dimethylhexyl) -
thiazol-2-ylcarbamoyl] -ethyl} -3,3-dimethylbutyramide,
- N- [5- (5-Hydroxy-1,5-dimethylhexyl) -thiazol-2-yl] -2-
(2-hydroxy-2-fenyl-acetylamino) -propionamide,
- 35 2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino) -N- [5- (5-methoxy-1,5-
dimethylhexyl) -thiazol-2-yl] -propionamide,

- N-[5-(5-Hydroxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-2-(2-oxo-2-thiofen-2-yl-acetyl-amino)-propionamide,
 N-[5-(5-Methoxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-2-(2-oxo-2-thiofen-2-yl-acetyl-amino)-propionamide,
 5 2-[2-(5-Broom-pyridin-3-yl)-acetyl-amino]-N-[5-(5-hydroxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide,
 2-[2-(5-Broom-pyridin-3-yl)-acetyl-amino]-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide,
 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur. [5-
 10 (1,3,3-trimethylbutyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethylbutyrylamino)-pentaanzuur [5-(5-methoxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 2-(2-Hydroxy-3-methylbutyrylamino)-pentaanzuur [5-(5-methoxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 15 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-3-hydroxy-3-methylbutyrylamino]-pentaanzuur thiazol-2-ylamide,
 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [5-(1-hydroxy-1-methylethyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 2-[2-(2-Hydroxy-3,3-dimethylbutyrylamino)-butyrylamino]-4-trifluormethylthiazool-5-carbonzuur ethylester
 20 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur benzyl-thiazol-2-yl]-amide,
 2-[2-(Oxo-2-thiofen-2-yl-acetyl-amino)-pentaanzuur [5-(5-methoxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 25 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetyl-amino]-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethylhexyl)thiazol-2-yl]-butyramide,
 2-[2-(Oxo-2-thiofen-2-yl-acetyl-amino)-pentaanzuur [5-(5-hydroxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 2-[2-(Oxo-2-thiofen-2-yl-acetyl-amino)-pentaanzuur [5-(1,5-dimethylhex-4-enyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 30 2-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butyrylamino)-pentaanzuur [5-isopropylthiazol-2-yl]-amide,
 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [5-(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 35 2-(2-Hydroxy-2-fenylacetyl-amino)-pentaanzuur [5-(5-hydroxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-amide,

- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-butyramide,
- 2-(2-Hydroxy-2-fenylacetylamino)-pentaanzuur [5-(5-methoxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 5 2-(2-Hydroxy-N-[1-(5-isopropylthiazol-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-3,3-dimethylbutyramide,
- 2-(2-Hydroxy-2-fenylacetylamino)-N-(5-isopropylthiazol-2-yl)-butyramide,
- 2-(2-Hydroxy-2-fenylacetylamino)-N-(5-isopropylthiazol-2-yl)-propionamide,
- 10 2-Hydroxy-N-[1-(5-isopropylthiazol-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-3-methylbutyramide,
- 2-Hydroxy-N-[1-(5-isopropylthiazol-2-ylcarbamoyl)-propyl]-3-methylbutyramide,
- 15 2-Hydroxy-3,3-dimethylboterzuur 1-[1-(5-isopropylthiazol-2-ylcarbamoyl)-ethylcarbamoyl]-2,2-dimethylpropylester,
- Hydroxyfenylazijnzuur [1-(5-isopropylthiazol-2-ylcarbamoyl)-propylcarbamoyl]fenylmethylester,
- 20 2-Hydroxy-3-methyl-boterzuur 1-[1-(5-isopropylthiazol-2-ylcarbamoyl)propylcarbamoyl]-2-methylpropylester,
- 2-Hydroxy-3-methyl-boterzuur 1-{1-[1-(5-isopropylthiazol-2-ylcarbamoyl)propylcarbamoyl]-2-methylpropoxy-carbonyl}-2-methylpropylester,
- 25 2-[2-(5-Broom-pyridin-3-yl)-2-hydroxy-acetylamino]-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-butyramide,
- 2-[2-(5-Broom-pyridin-3-yl)-acetylamino]-N-(5-isopropylthiazol-2-yl)-butyramide,
- Hydroxyfenylazijnzuur [1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-ethylcarbamoyl]-fenylmethylester,
- 30 2-Hydroxy-3-methyl-boterzuur 1-[1-(5-isopropylthiazol-2-ylcarbamoyl)-ethylcarbamoyl]-2-methylpropylester,
- 2-Hydroxy-N-[1-(5-isopropylthiazol-2-ylcarbamoyl)-propyl]-3,3-dimethylbutyramide,
- 35 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butrylamino)-pentaanzuur (5-isopropenyl-thiazol-2-yl)-amide,

- 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur
 [5- (1-hydroxy-1-methylethyl) -thiazol-2-yl) -amide,
 2- [2- (5-Broom-pyridin-3-yl) -acetylamino] -N- (5-iso-
 propylthiazol-2-yl) -propionamide,
- 5 2- (3,5-Difluorfenyl) -3-hydroxy-3-methylpentaanzuur
 [1- (thiazol-2-ylcarbamoyl) butyl] -amide,
 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur
 [5- (1,3,3-trimethylbutyl) -thiazol-2-yl) -amide,
- 10 1- (3,5-Difluorfenyl) -cyclopentaancarbonzuur [1- (5-
 methyl-thiazol-2-ylcarbamoyl) -butyl] amide,
 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -N- [5- (1,5-di-
 methyl-hex-4-enyl) -thiazol-2-yl] propionamide,
 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
 (1-butylamino-ethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 15 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
 (1-butylamino-ethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
 (1-ethylpropyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 20 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur
 [5- (1,5-dimethyl-hex-4-enyl) -thiazol-2-yl] -amide,
 2- (2-Amino-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur (5-
 isopropyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 25 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur
 [5- (5-methoxy-1,5-dimethylhexyl) -thiazol-2-yl] -amide,
 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur
 [5- (5-methoxy-1,5-dimethylhexyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 30 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur
 [5- (5-hydroxy-1,5-dimethylhexyl) -thiazol-2-yl] -amide,
 2- (2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino) -pentaanzuur [5-
 (5-methoxy-1,5-dimethylhexyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 35 2- (2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino) -pentaanzuur [5-
 (5-methoxy-1,5-dimethylhexyl) -thiazol-2-yl] -amide,
 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur
 (5-acetyl-thiazol-2-yl) -amide,

- 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur
(5-acetyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
(1-propylbutyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 5 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
(1-propylbutyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
(1-ethyl-3-methylbutyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
10 (1-ethyl-1-hydroxypropyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur
[5- (1-ethyl-1-hydroxypropyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
(1-hydroxy-ethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 15 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur (5-
acetyl-4-methyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
(1-butylamino-ethyl) -4-methyl-thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [4-
20 methyl-5- (1-propylamino-ethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
(3,3-dimethyl-cyclohexyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur (5-
ethyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 25 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
(1-benzyl-4-hydroxypiperidin-4-yl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur (5-
formyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur (5-
30 ethylsulfanyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur (8H-
3-thia-1-azacyclopenta[a]inden-2-yl) -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [4-
fenyl-5- (piperidine-1-carbonyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 35 (2- {2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentanoyl-
amino} -thiazol-5-ylmethylsulfanyl) -azijnzuurethylester,

- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(1-hydroxyethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(1-hydroxy-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide,
- 5 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(1-ethylpropenyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-(2-Hydroxy-2-fenylacetylamino)-pentaanzuur [5-(1-
ethyl-1-hydroxypropyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-(2-Hydroxy-2-fenylacetylamino)-pentaanzuur [5-(1-
10 ethyl-1-hydroxypropyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
[1-(2-methoxy-ethylamino)-ethyl]-4-methyl-thiazol-2-yl]-
amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [4-
15 methyl-5-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentaanzuur
[5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3-Fenoxy-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(1-
ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 20 2-(2-Hydroxy-3-methylbutyrylamino)-pentaanzuur [5-(1-
ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(5-Broompyridin-3-yl)-acetylamino]-pentaanzuur
[5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
25 (1,3-dimethyl-but-1-enyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(1-isobutyl-vinyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
[(1-benzyl-piperidin-4-ylamino)-methyl]-thiazol-2-yl}-
30 amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pen-
taanzuur [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pen-
taanzuur [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 35 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [4-
methyl-5-(1-methylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide,

- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(1-ethylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(1-isopropylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide,
- 5 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
[1-(2-hydroxy-ethylamino)-ethyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-
amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [4-
methyl-5-(1-morfolin-4-yl-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 10 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {4-
methyl-5-[1-(4-methylpiperazin-1-yl)-ethyl]-thiazol-2-yl}-
amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-N-[5-(1-ethyl-
propyl)-thiazol-2-yl]-propionamide,
- 15 N-{1-[5-(1-Ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]carbamoylethyl}-
2-hydroxy-3,3-dimethyl-butyramide,
- 2-(2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino)-pentaanzuur [5-(1-
ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-
20 {[ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-methyl}-thiazol-2-yl)-
amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
[1-(3,3-dimethylbutylamino)-ethyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-
amide,
- 25 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(1-isobutylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {4-
methyl-5-[1-(3-methylbutylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-
amide,
- 30 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-
hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-
morfolin-4-ylmethyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
35 [(butyl-ethylamino)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-
trimethylsilanyl-thiazol-2-yl)-amide,

- 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur
(5-acetyl-4-methyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 2- (2-Hydroxy-3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur (5-
acetyl-4-methyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 5 2- (2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino) -pentaanzuur (5-
acetyl-4-methyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur
{5-[1-(5-acetyl-4-methyl-thiazol-2-ylimino)-ethyl]-4-
methyl-thiazol-2-yl} -amide,
- 10 2- (2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino) -pentaanzuur (5-
trifluoracetyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur {5-
[(1-ethyl-propylamino) -methyl] -thiazol-2-yl} -amide,
- N- [5- (1-Ethyl-propyl) -thiazol-2-yl] -2- (2-hydroxy-2-
15 fenyl-acetylamino) -propionamide,
- N- [5- (1-Ethyl-propyl) -thiazol-2-yl] -2- (2-hydroxy-2-
fenyl-acetylamino) -butyramide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur (5-
ethylaminomethyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 20 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur (5-
dimethylaminomethyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
(isopropylamino-methyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- (2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino) -pentaanzuur [5-
25 (2,2,2-trifluor-1-hydroxy-ethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur (5-
aminomethyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur
(5-formyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 30 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur
[5- (1-propyl-butyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2-Hydroxy-3,3-dimethyl-N- {1- [5- (1-propyl-butyl) -
thiazol-2-ylcarbamoyl] -propyl} -butyramide,
- 2-Hydroxy-3,3-dimethyl-N- {1- [5- (1-propyl-butyl) -
35 thiazol-2-ylcarbamoyl] -ethyl} -butyramide,
- 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur
(4-methyl-5-vinyl-thiazol-2-yl) amide,

- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentaanzuur
 {5-[(3-methyl-butyrylamino)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide,
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentaanzuur
 {5-[(3,3-dimethyl-butyrylamino)-methyl-thiazol-2-yl]}amide,
- 5 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentaanzuur
 [5-(isobutyrylamino-methyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentaanzuur
 (5-{[3-methyl-butyl]-amino}-methyl)-thiazol-2-yl}amide,
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentaanzuur
 10 [5-(1,3,3-trimethylbutyl)-thiazol-2-yl]amide,
- 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentaanzuur [5-
 (1,3,3-trimethyl-butyl)-thiazol-2-yl]amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (4-
 methyl-5-(1-fenethylamino-ethyl)-thiazol-2-yl)-amide,
- 15 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
 (1-benzylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-
 acetyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentaanzuur [5-
 20 (5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]amide,
- 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentaanzuur [5-
 (1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-thiazol-2-yl]amide,
- 2-(2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino)-pentaanzuur [5-
 (1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-thiazol-2-yl]amide,
- 25 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
 (5-hydroxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
 (5-methoxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
 30 (1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pen-
 taanzuur [5-(5-hydroxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-
 amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (4-
 35 methyl-5-[1-(2,2,2-trifluorethylamino)-ethyl]-thiazol-2-
 yl)-amide,

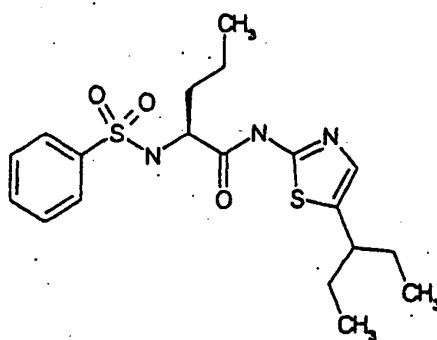
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(1-dimethylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
[1-(2-hydroxy-ethylamino)-ethyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-
5 amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(1-isobutylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide,
2-[(2-{2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]pentanoyl-
amino}-thiazol-5-ylmethyl)-amino]-pentaanzuurmethylester,
10 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(1-isopropylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(1-benzylaminoethyl)-thiazol-2-yl]-amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
15 [1-(3,3-dimethylbutylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
[1-(3-methylbutylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-
ethyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide,
20 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [4-
methyl-5-(1-methylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [4-
methyl-5-(1-methylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide,
2-[(2-{2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]pentanoyl-
25 amino}-thiazol-5-ylmethyl)-amino]-pentaanzuur,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
[1-(2-hydroxy-ethylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(1-fenethylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide,
30 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(1-morfolin-4-yl-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-
trifluoracetyl-thiazol-2-yl)-amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
35 (1-hydroxy-3,3-dimethoxy-1-methylpropyl)-thiazol-2-yl]-
amide,

- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
 (2,2,2-trifluor-1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
 [1-(1-benzyl-pyrrolidon-3-ylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-
 5 amide,
 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
 [1-(2-methoxy-ethylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide,
 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
 (1-isobutylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide,
 10 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
 (1-isobutylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide,
 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
 (1-propylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide, en
 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
 15 [1-(3,3-dimethylbutylamino)-2,2,2-trifluor-ethyl]-thiazol-
 2-yl}-amide.

Andere verbindingen met formule I, die onder de on-
 derhavige uitvinding vallen, zijn:

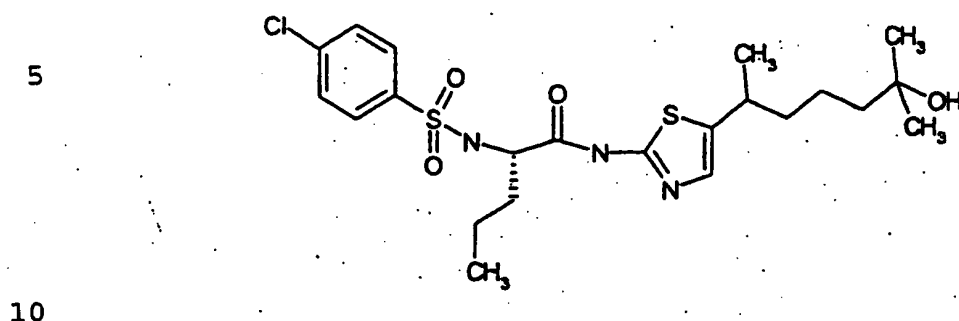
- 2-Benzeensulfonylamino-pentaanzuur-[5-(1-ethyl-
 20 propyl)-thiazol-2-yl]-amide

chiraal



en

- 35 2-(4-Chloor-benzeensulfonylamino)-pentaanzuur [5-(5-
 hydroxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-amide



en farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan.

Van de boven genoemde verbindingen met formule I ver-
15 dienen de volgende verbindingen nog meer voorkeur:

- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
(1-propyl-butyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
(1-ethyl-1-hydroxy-propyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 20 2- (2-hydroxy-3,3-dimethyl-butrylamino) -pentaanzuur
[5- (1-ethyl-1-hydroxy-propyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
(1-butylamino-ethyl) -4-methyl-thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [4-
25 methyl-5- (1-propylamino-ethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
(3,3-dimethyl-cyclohexyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur (5-
ethyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 30 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
(1-benzyl-4-hydroxy-piperidin-4-yl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
(1-hydroxy-ethyl) -4-methyl-thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
35 (1-hydroxyethyl) -4-methyl-thiazol-2-yl] -amide,
- 2- (2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino) -pentaanzuur [5- (1-
ethyl-1-hydroxy-propyl) -thiazol-2-yl] -amide,

- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetyl amino] -pentaanzuur [5-
[1- (2-methoxy-ethyl amino) -ethyl] -4-methyl-thiazol-2-yl] -
amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetyl amino] -pentaanzuur [4-
5 methyl-5- (1-pyrrolidin-1-yl-ethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyryl amino) -pentaanzuur
[5- (1-ethyl-propyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3-Fenoxifenyl) -acetyl amino] pentaanzuur [5- (1-
ethyl-propyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 10 2- (2-Hydroxy-3-methyl-butyryl amino) -pentaanzuur [5-
(1-ethyl-propyl) -thiazol-2-yl] -amide,
2- (2-Hydroxy-3-methyl-butyryl amino) -pentaanzuur [5-
(1-ethyl-propyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -2-hydroxy-acetyl amino] -
15 pentaanzuur [5- (1-ethyl-propyl) -thiazol-2-yl] -amide,
2- [2- (5-Broom-pyridin-3-yl) -acetyl amino] -pentaanzuur
[5- (1-ethylpropyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetyl amino] -pentaanzuur [4-
methyl-5- (1-methyl amino-ethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 20 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetyl amino] -pentaanzuur [5-
(1-ethyl amino-ethyl) -4-methyl-thiazol-2-yl] -amide,
2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetyl amino] -pentaanzuur [4-
methyl-5- (1-morfolin-4-yl-ethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetyl amino] -N- [5- (1-ethyl-
25 propyl) -thiazol-2-yl] -propionamide,
N- {1- [5- (1-Ethyl-propyl) -thiazol-2-yl carbamoyl] -
ethyl} -2-hydroxy-3,3-dimethylbutyramide,
2- (2-Hydroxy-2-fenyl-acetyl amino) -pentaanzuur [5- (1-
ethyl-propyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 30 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetyl amino] -pentaanzuur [5-
(1-isobutyl amino-ethyl) -4-methyl-thiazol-2-yl] -amide,
2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetyl amino] -pentaanzuur {4-
methyl-5- [1- (3-methyl-butyryl amino) -ethyl] thiazol-2-yl} -
amide,
- 35 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetyl amino] -pentaanzuur (5-
morfolin-4-ylmethyl-thiazol-2-yl) -amide,

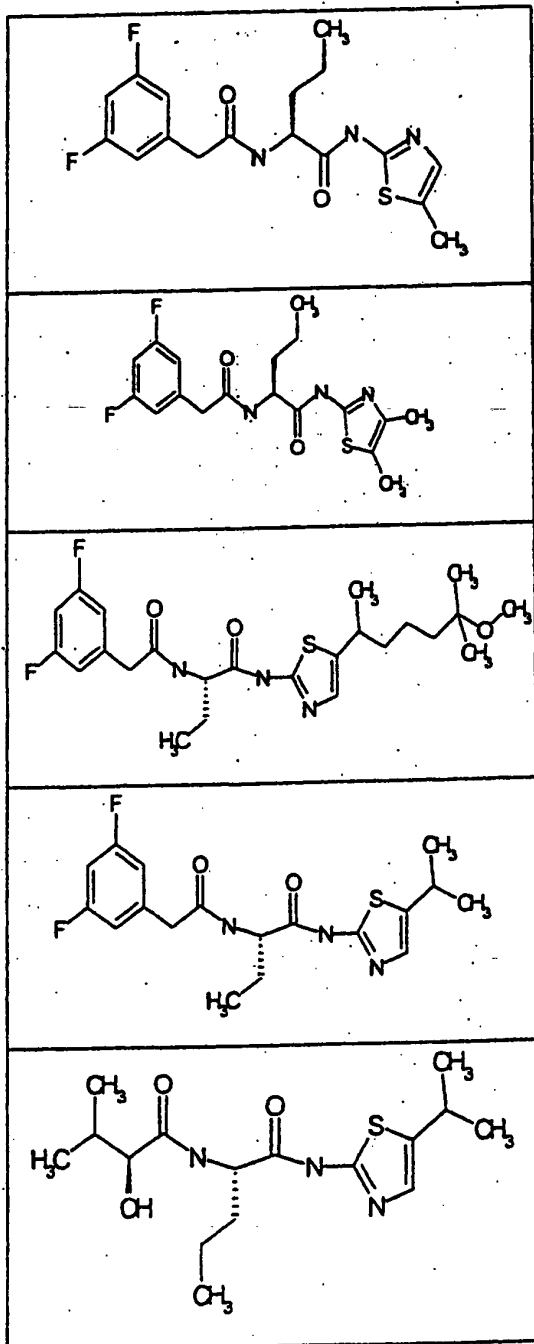
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-2-hydroxy-acetyl-amino]-
 pentaanzuur [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-
 yl]-amide,
- 5 N-[5-(1-Ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-2-(2-hydroxy-2-
 fenyl-acetyl-amino)-propionamide,
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)pentaanzuur
 [5-(1-propyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-Hydroxy-3,3-dimethyl-N-{1-[5-(1-propyl-butyl)-
 thiazol-2-ylcarbamoyl]-propyl}-butyramide,
- 10 2-Hydroxy-3,3-dimethyl-N-{1-[5-(1-propyl-butyl)-
 thiazol-2-ylcarbamoyl]-ethyl}-butyramide,
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentaanzuur
 {5-[(3,3-dimethyl-butylamino)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide,
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)pentaanzuur
 15 [5-(isobutylamino-methyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentaanzuur
 (5-{[methyl-(3-methyl-butyl)amino]-methyl}-thiazol-2-yl)-
 amide,
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentaanzuur
 20 [5-(1,3,3-trimethyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentaanzuur [5-
 (1,3,3-trimethyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [4-
 methyl-5-(1-fenethylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 25 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [5-
 (1-benzylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentaanzuur [5-
 (5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [5-
 30 (5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur {4-
 methyl-5-[1-(2,2,2-trifluorethylamino)-ethyl]-thiazol-2-
 yl}-amide,
- 2-[(2-{2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetyl-amino]-penta-
 35 noylamino}-thiazol-5-ylmethyl)-amino]-pentaanzuurmethyl-
 ester,

- 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur
(5-isopropyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 2- (2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino) -pentaanzuur (5-iso-
propyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 5 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -hexaanzuur (5-
isopropyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 2- [2- (5-Broom-pyridin-3-yl) -acetylamino] -N[5- (5-
hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl) -thiazol-2-yl] -propionamide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
10 (1,3,3-trimethyl-butyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur
[5- (5-methoxy-1,5-dimethylhexyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- (2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino) -pentaanzuur [5-
(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 15 2- (2-Oxo-2-thiofen-2-yl-acetylamino) -pentaanzuur [5-
(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- (3,3-Dimethyl-2-oxo-butyrylamino) -pentaanzuur (5-
isopropyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 2- (2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino) -pentaanzuur [5- (5-
20 hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -N- (5-methoxy-
1,5-dimethyl-hexyl) -thiazol-2-yl] -butyramide,
- 2- (2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino) -pentaanzuur [5- (5-
methoxy-1,5-dimethylhexyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 25 2- (2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino) -N- (5-isopropyl-
thiazol-2-yl) -butyramide,
- 2- (2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino) -N- (5-isopropyl-
thiazol-2-yl) -propionamide,
- 2- [2- (5-Broom-pyridin-3-yl) -acetylamino] -N- (5-
30 isopropyl-thiazol-2-yl) -butyramide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
(1-butylamino-ethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
(1-ethyl-propyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 35 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur
[5- (1,5-dimethyl-hex-4-enyl) -thiazol-2-yl] -amide,

- 2 - (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur
 [5- (5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl) -thiazol-2-yl] -amide,
 2 - (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur
 [5- (5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl) -thiazol-2-yl] -amide,
 5 2 - (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur
 [5- (5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl) -thiazol-2-yl] -amide,
 2 - (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur
 [5- (5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl) -thiazol-2-yl] -amide,
 2 - (2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino) -pentaanzuur [5-
 10 (5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl) -thiazol-2-yl] -amide, en
 2 - (2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino) -pentaanzuur [5-
 (5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl) -thiazol-2-yl] -amide,
 en farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan.

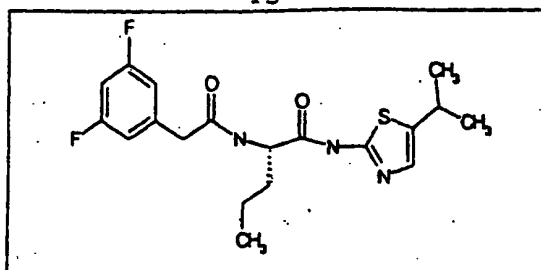
Andere voorkeursverbindingen met formule I zijn
 verbindingen met de volgende structuren en alle farmaceu-
 tisch aanvaardbare zouten daarvan, complexen daarvan en
 derivaten daarvan, die bij toediening in een farmaceutisch
 5 actieve verbinding worden omgezet.

10

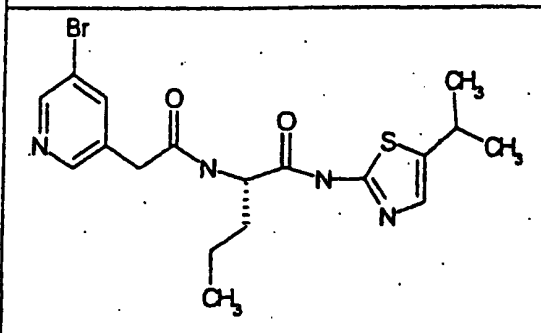


43

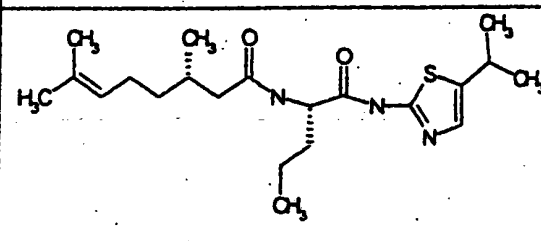
5



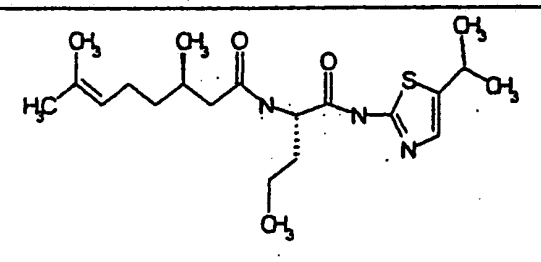
10



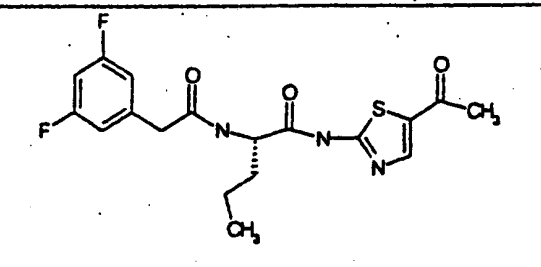
15



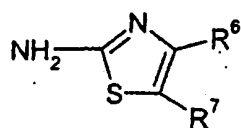
20



25

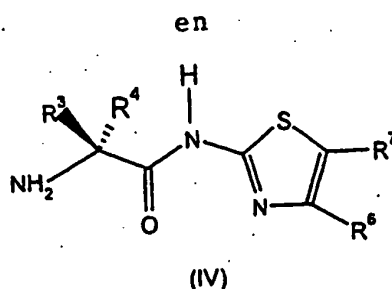


De onderhavige uitvinding geeft ook verbindingen met
30 formule



(III)

1024499-



waarin

R^3 is gekozen uit C_1 - C_6 alkyl, $-C_2$ - C_6 alkenyl, $-C_2$ - C_6 alkynyl, $-C_{nul}$ - C_4 alkyleen)-(C_3 - C_6 cycloalkyl) en $-C_{nul}$ - C_4 alkyleen)-(C_3 - C_6 cycloalkenyl), waarin de alkyl, alkenyl en alkynyl elk eventueel zijn gesubstitueerd met een substituent, gekozen uit $-OH$, C_1 - C_4 alkoxy en $-S$ -(C_1 - C_4 alkyl),

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

of R^3 en R^4 samen eventueel een cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, morfolino, piperidino of perhydro-2H-pyranrest kunnen vormen, waarbij deze door R^3 en R^4 gevormde rest eventueel is gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten, onafhankelijk gekozen uit $-OH$, $-Cl$, $-F$,

$-CN$, $-CF_3$, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, allyl en $-OCF_3$,

R^6 is gekozen uit $-H$, $-C_1$ - C_{20} alkyl, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-CF_3$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nNR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=NR^9)R^{15}$, $-(C_3-C_{12})$ cycloalkyl, $-(C_4-C_{12})$ cycloalkenyl, en $-C_6-C_{10}$ aryl, waarbij de alkyl, alkyleen, cycloalkyl, cycloalkenyl en aryl van R^6 elk eventueel gesubstitueerd kunnen zijn met een tot drie substituenten R^{1b} ,

R^7 is gekozen uit $-H$, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{14}R^{15}$, $-CF_3$, $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^{13}$, $-S(O)_nR^{13}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=NR^9)R^{15}$, $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$, $-C_1$ - C_{20} alkyl, $-C_1$ - C_{20} alkoxy, $-C_{nul}$ - C_4 alkyleen)-(C_3 - C_{12} cycloalkyl), $-C_{nul}$ - C_4 alkyleen)-((C_4-C_{12}) cycloalkenyl), $-(C_{nul}$ - C_4 alkyleen)-((C_5-C_{20}) bi- of tricycloalkyl), $-(C_{nul}$ - C_4 alkyleen)-((C_7-C_{20}) bi-

- of tricycloalkenyl), $-(C_{n+1}-C_4 \text{ alkyleen})-((3-12 \text{ ledige})\text{heterocycloalkyl})$, $-(C_{n+1}-C_4 \text{ alkyleen})-((7-20 \text{ ledige})\text{heterobi- of heterotricycloalkyl})$, $-(C_{n+1}-C_4 \text{ alkyleen})-((C_6-C_{14})\text{aryl})$ en $-(C_{n+1}-C_4 \text{ alkyleen})-((5-14 \text{ ledige})\text{heteroaryl})$,
 5 waarbij R^7 eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit R^{1a} ,
 $-(CH_2)_{1-10}NR^9R^{10}$, $-C_3-C_{12} \text{ cycloalkyl}$, $-(4-12 \text{ ledige})\text{-heterocycloalkyl}$, $-(C_6-C_{14})\text{aryl}$, $-(5-15 \text{ ledige})\text{heteroaryl}$,
 $-(4-12 \text{ ledige})\text{heterocycloalkoxy}$, $-(C_6-C_{12}) \text{ aryloxy}$ en
 10 $-(5-12 \text{ ledige})\text{heteroaryloxy}$, waarbij de cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl en heteroaryl van R^7 elk eventueel en onafhankelijk zijn gesubstitueerd met een tot zes F, de alkyl, alkoxy en alkyleen van R^7 elk eventueel een tot
 15 vijf dubbele of drievoudige bindingen bevatten en elk waterstofatoom van de alkyl, alkoxy en alkyleen van R^7 onafhankelijk, eventueel is vervangen door een fluor,
 of R^6 en R^7 samen eventueel een $-(C_6-C_{10})\text{arylring}$,
 $-(C_6-C_8) \text{ cycloalkyl}$ of cycloalkenylring , een vijf tot acht-
 20 ledige heterocycloalkyl- of heterocycloalkenylring, een $-(C_{10}-C_{14}) \text{ ledige bicycloalkyl}$ of $\text{bicycloalkenylring}$, of een tien tot veertienledige heterobicycloalkyl- of heterobicycloalkenylring, die aan de thiazoolring van formule I is gecondenseerd, kunnen vormen, waarbij een tot drie leden van de heterocycloalkyl- en heterocycloalkenylringen en een tot vijf leden van de heterobicycloalkyl- en heterobicycloalkenylringen, onafhankelijk zijn gekozen uit N- R^9 , O en $S(O)_{n+1-2}$ en waarbij de aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl, bicycloalkyl,
 30 bicycloalkenyl, heterobicycloalkyl en heterobicycloalkenylringen eventueel zijn gesubstitueerd met een tot drie R^{1b} ,
 R^9 en R^{10} elk onafhankelijk zijn gekozen uit $-H$, $-OH$, $-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door een fluor is vervangen, $-C_1-C_6 \text{ alkoxy}$, die onafhankelijk eventueel een tot drie

- dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door een fluor is vervangen, $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$, $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $(C_3-C_8$ cycloalkyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $(C_4-C_8$ cycloalkenyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $((C_5-C_{11})$ bi- of tricycloalkyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $((C_7-C_{11})$ bi- of tricycloalkenyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $(C_6-C_{14}$ aryl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $(3-8$ ledige heterocycloalkyl) en $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $(5-14$ ledige heteroaryl), waarbij de cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, aryl, heterocycloalkyl en heteroaryl elk eventueel onafhankelijk zijn gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$, $-OH$, $-C_1-C_6$ alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, $-C_1-C_6$ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, $-C_1-C_6$ hydroxyalkyl, $-(C_6-C_{14})$ aryloxy, $-(5-14$ ledige) heteroaryloxy, $-C_{nul}-C_4)-((C_6-C_{14})$ aryl), $-(C_{nul}-C_4)- (5-14$ ledige heteroaryl) en $-C_1-C_6$ alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en onafhankelijk is gesubstitueerd met 1 tot 6 atomen, onafhankelijk gekozen uit F , Cl , Br en I , of NR^9R^{10} onafhankelijk eventueel een heterocycloalkylrest kunnen vormen met vier tot zeven ringleden, welke heterocycloalkylrest onafhankelijk eventueel nog een of twee andere heteroatomen bevat, onafhankelijk gekozen uit $N-R^9$, O en $S(O)_{nul-2}$, en onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele bindingen bevat en welke heterocycloalkylrest onafhankelijk eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$, $-OH$, $-C_1-C_6$ alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, $-C_1-C_6$ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, $-C_1-C_6$ hydroxyalkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of

drievoudige bindingen bevat, $-(C_6-C_{14})$ aryloxy, $-(5-14$ le-
dige) heteroaryloxy, $-(C_{nul}-C_4)-((C_6-C_{14})$ aryl), $-(C_{nul}-C_4)-$
 $(5-14$ ledige heteroaryl) en $-C_1-C_6$ alkyl, die onafhankelijk
eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen
5 bevat en onafhankelijk is gesubstitueerd met een tot zes
atomen, onafhankelijk gekozen uit F, Cl, Br en I,

R^{11} en R^{12} elk onafhankelijk zijn gekozen uit H, $-C_1-C_6$
alkyl, $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $(C_3-C_8$ cycloalkyl), $-C_{nul}-C_4$ alky-
leen)- $(C_4-C_8$ cycloalkenyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $((C_5-C_{11})$ bi-
10 of tricycloalkyl) en $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $((C_7-C_{11})$ bi- of
tricycloalkenyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $(C_6-C_{10}$ aryl), $-(C_{nul}-C_4$
alkyleen)- $((3-8$ ledige) heterocycloalkyl) en $-(C_{nul}-C_4$
alkyleen)- $((5-14$ ledige) heteroaryl) en R^{11} en R^{12} onafhan-
kelijk, eventueel zijn gesubstitueerd met een tot drie R^{1b} ,

15 R^{13} is gekozen uit H, $-C_1-C_6$ alkyl, die eventueel een
tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin
elke waterstof onafhankelijk, eventueel door een fluor is
vervangen, $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $(C_3-C_{12}$ cycloalkyl), $-(C_{nul}-C_4$
alkyleen)- $(C_4-C_{12}$ cycloalkenyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $((C_5-$
20 $C_{20})$ bi- of tricycloalkyl), en $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $((C_7-$
 $C_{20})$ bi- of tricycloalkenyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $(C_6-C_{14}$
aryl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $((3-12$ ledige) heterocyclo-
alkyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $((7-20$ ledige)heterobi- of he-
terotricycloalkyl) en $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $((5-14$ ledige)
25 heteroaryl) en R^{13} eventueel is gesubstitueerd met een tot
drie substituenten R^{1b} ,

R^{14} en R^{15} elk onafhankelijk zijn gekozen uit -H, $-C_1-$
 C_{20} alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot vijf dubbele
of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof
30 onafhankelijk eventueel door een fluor is vervangen,
 $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nR^{11}R^{12}$, $-C_{nul}-C_4$ alky-
leen)- C_3-C_{12} cycloalkyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $(C_4-C_{12}$ cyclo-
alkenyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $((C_5-C_{20})$ bi- of tricyclo-
alkyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $((C_7-C_{20})$ bi- of tricycloalke-
35 nyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $(C_5-C_{14}$ aryl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)-
 $(3-8$ ledige heterocycloalkyl) en $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $(5-14$
ledige heteroaryl), waarbij de cycloalkyl, cycloalkenyl,

- bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, aryl, heterocycloalkyl en heteroaryl elk onafhankelijk eventueel zijn gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit $-C_1-C_6$ alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door fluor is vervangen, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $-C(=O)H$, $-S(O)_nH$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-S(O)_nNH_2$, $-C_1-C_6$ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door fluor is vervangen, $-C_1-C_6$ hydroxyalkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elk waterstof onafhankelijk eventueel door fluor is vervangen,
- 15 $-(5-14 \text{ ledige})$ heteroaryloxy, $-(C_6-C_{14} \text{ aryloxy})$, $-(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-((5-14 \text{ ledige}) \text{ heteroaryl})$ en C_1-C_6 alkyl, die onafhankelijk is gesubstitueerd met een tot zes atomen, onafhankelijk gekozen uit F , Cl , Br en I , en onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat,
- 20 of $NR^{14}R^{15}$ onafhankelijk eventueel een heterocycloalkylrest kan vormen met vier tot zeven ringleden, welke heterocycloalkylrest onafhankelijk eventueel nog een of twee andere heteroatomen bevat, onafhankelijk gekozen uit
- 25 $N-R^9$, O en $S(O)_{nul-2}$ en onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele bindingen bevat en deze heterocycloalkylrest onafhankelijk eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit $-C_1-C_6$ alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door fluor is vervangen, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $-C(=O)H$, $-S(O)_nH$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-S(O)_nNH_2$, $-C_1-C_6$ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin
- 30 elke waterstof onafhankelijk eventueel door fluor is vervangen, $-C_1-C_6$ hydroxyalkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en
- 35

waarin elk waterstof onafhankelijk eventueel door een fluor is vervangen, $-(5-14 \text{ ledige}) \text{ heteroaryloxy}$, $-(C_6-C_{14} \text{ aryloxy})$, $-(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-((5-14 \text{ ledige}) \text{ heteroaryl})$ en $C_1-C_6 \text{ alkyl}$, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en onafhankelijk is gesubstitueerd met een tot zes atomen, onafhankelijk gekozen uit F, Cl, Br en I,

R^{1a} telkens onafhankelijk is gekozen uit $-\text{OH}$, $-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, $-C_1-C_6 \text{ alkoxy}$, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$, $-C_3-C_8 \text{ cycloalkyl}$, $-C_4-C_8 \text{ cycloalkenyl}$, $-(C_5-C_{11})\text{bi- of tri-}$
 15 cycloalkyl , $-(C_7-C_{11})\text{bi- of tricycloalkenyl}$, $-(3-8 \text{ ledige})\text{heterocycloalkyl}$, $-(C_6-C_{14})\text{aryl}$, $-(5-14 \text{ ledige}) \text{ heteroaryl}$, $-(C_6-C_{14}) \text{ aryloxy}$ en $-(5-14 \text{ ledige})\text{heteroaryloxy}$, waarbij de alkyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl,
 20 aryl , heteroaryl , aryloxy en heteroaryloxy elk onafhankelijk eventueel zijn gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten R^{1b} ,

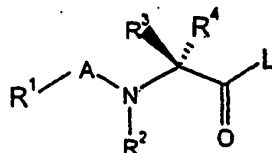
R^{1b} telkens onafhankelijk is gekozen uit $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$,
 25 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{OH}$, $-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, $-C_1-C_6 \text{ alkoxy}$, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, $-C_1-C_6 \text{ hydroxyalkyl}$, $-(C_6-C_{14})\text{aryloxy}$, $-(5-14 \text{ ledige}) \text{ heteroaryloxy}$, $-(C_6-C_{14}) \text{ aryl}$, $-(5-15 \text{ ledige})\text{heteroaryl}$ en $-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en onafhankelijk is gesubstitueerd met een tot zes atomen, onafhankelijk gekozen uit F, Cl, Br en I,

35 n telkens een geheel getal is, onafhankelijk gekozen uit nul, 1, 2 en 3.

Verbindingen met formule II en formule IV zijn bruikbaar als tussenproducten voor de synthese van verbindingen met formule I.

De uitvinding geeft ook verbindingen met formule

5

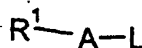


10

(III)

en

15



(V)

waarin:

A is gekozen uit $-(C=O)C(=O)-$, $-C(=O)NR^9-$, $-C(=O)Z-$, $-C(=S)Z-$, $-C(=NR^5)Z-$ en $-S(O)_2-$,

waarin Z staat voor $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OC(=O)R^{11})-$, $-CH(NR^9R^{10})-$, $-CH(CH_2(OH))-$, $-CH(CH(C_1-C_4 \text{ alkyl})(OH))-$, of $-CH(C(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})(OH))-$, bijvoorbeeld $-CH(C(CH_3)(CH_3)(OH))-$ of $-CH(C(CH_3)(CH_2CH_3)(OH))-$,

R^1 is gekozen uit C_1-C_{20} alkyl en $-C_1-C_{20}$ alkoxy, C_3-C_8 cycloalkyl, (C_4-C_8) cycloalkenyl, (C_5-C_{11}) bi- of tricycloalkyl, (C_7-C_{11}) bi- of tricycloalkenyl, (3-8 ledige) heterocycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, of (5-14 ledige) heteroaryl, waarbij de alkyl en de alkoxy elk eventueel een tot vijf dubbele of drievoudige bindingen bevatten en waarin elk waterstofatoom van de alkyl en de alkoxy eventueel door een fluor is vervangen,

waarin als R^1 alkyl of alkoxy is, R^1 eventueel is gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten R^{1a} en waarin, als R^1 cycloalkyl, cycloalkenyl, bi-tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl of heteroaryl is, R^1

eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten R^{1b} ;

R^{1a} telkens onafhankelijk is gekozen uit -OH, -C₁-C₆ alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele
5 of drievoudige bindingen bevat, -C₁-C₆ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰,
-C(=O)NR⁹R¹⁰, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -S(O)_nR¹¹, -C(=O)OR¹²,
-C₃-C₈ cycloalkyl, -C₄-C₈ cycloalkenyl, -(C₅-C₁₁)bi- of tri-
10 cycloalkyl, -(C₇-C₁₁)bi- of tricycloalkenyl, -(3-8 ledige)heterocycloalkyl, -(C₆-C₁₄)aryl, -(5-14 ledige)heteroaryl, -(C₆-C₁₄) aryloxy en -(5-14 ledige)heteroaryloxy, waarbij de alkyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl,
15 aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy elk onafhankelijk eventueel zijn gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten R^{1b} ,

R^{1b} telkens onafhankelijk is gekozen uit -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹²,
20 -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -OH, -C₁-C₆ alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C₁-C₆ alkoxy, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C₁-C₆ hydroxyalkyl, -(C₆-C₁₄)aryloxy, -(5-14 ledige) heteroaryloxy, -(C₆-C₁₄) aryl, en -C₁-C₆ alkyl, die onafhankelijk,
25 eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en onafhankelijk is gesubstitueerd met een tot zes atomen, onafhankelijk gekozen uit F, Cl, Br en I,

R^2 is gekozen uit -H, -C₁-C₄ alkyl, die eventueel een
30 of twee dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C(=O)(C₁-C₄ alkyl), -C₆-C₁₀ aryl, -SO₂-(C₆-C₁₀ aryl) en -SO₂-CH₂-(C₆-C₁₀ aryl) en R^2 eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten R^{1b} ,

R^3 is gekozen uit C₁-C₆ alkyl, -C₂-C₆ alkenyl, -C₂-C₆
35 alkynyl, -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₃-C₆ cycloalkyl) en -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₃-C₆ cycloalkenyl), waarbij de alkyl, alkenyl en alkynyl elk eventueel zijn gesubstitueerd met een sub-

stituent, gekozen uit -OH, C₁-C₄ alkoxy en -S-(C₁-C₄ alkyl),

R⁴ H, D, F of C₁-C₄ alkyl is,

of R³ en R⁴ samen eventueel een cyclopropyl, cyclobu-
 5 tyl, cyclopentyl, cyclohexyl, morfolino, piperidino of
 perhydro-2H-pyranrest kunnen vormen, waarbij deze door R³
 en R⁴ gevormde rest eventueel is gesubstitueerd met een
 tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit -OH,
 -Cl, -F, -CN, -CF₃, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, allyl
 10 en -OCF₃,

R⁵ is gekozen uit -H, -C₁-C₆ alkyl, die eventueel is
 gesubstitueerd met een tot drie R^{1a} en -C₅-C₁₀ aryl, die
 eventueel is gesubstitueerd met een tot drie R^{1a},

of R⁵ en R¹ samen eventueel een vijf tot veertienledi-
 15 ge heteroarylring of een vijf tot achtledige heterocyclo-
 alkyring kunnen vormen, waarbij de heteroarylring eventue-
 eel nog een of twee andere heteroatomen bevat, onafhanke-
 lijk gekozen uit N, O en S en de heterocycloalkylring
 eventueel nog een of twee andere heteroatomen bevat, onaf-
 20 hankelijk gekozen uit N-R⁹, O en S(O)_{nul-2} en waarbij de he-
 terocycloalkylring eventueel een tot drie dubbele bindin-
 gen bevat en waarbij de heteroaryl- of heterocycloalkyl-
 ring eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substi-
 tuenten R^{1b},

R⁹ en R¹⁰ elk onafhankelijk zijn gekozen uit -H, -OH,
 -C₁-C₆ alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dub-
 bele of drievoudige verbindingen bevat en waarin elke wa-
 terstof onafhankelijk eventueel door een fluor is vervan-
 gen, -C₁-C₆ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot
 30 drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke
 waterstof onafhankelijk eventueel door een fluor is ver-
 vangen, -C(=O)R¹¹, -S(O)_nR¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nNR¹¹R¹², -
 (C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₃-C₈ cycloalkyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-
 (C₄-C₈ cycloalkenyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((C₅-C₁₁)bi- of
 35 tricycloalkyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((C₇-C₁₁)bi- of tricy-
 cloalkenyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₆-C₁₄ aryl), -(C_{nul}-C₄
 alkyleen)-(3-8 ledige heterocycloalkyl) en -(C_{nul}-C₄ alky-

leen)-5-14 ledige heteroaryl), waarbij de cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, aryl, heterocycloalkyl en heteroaryl elk eventueel onafhankelijk zijn gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR¹⁴R¹⁵, -OH, -C₁-C₆ alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C₁-C₆ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C₁-C₆ hydroxyalkyl, -(C₆-C₁₄) aryloxy, -(5-14 ledige) heteroaryloxy, -(C_{mnl}-C₄)-((C₆-C₁₄) aryl), -(C_{mnl}-C₄)-(5-14 ledige heteroaryl) en -C₁-C₆ alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en onafhankelijk is gesubstitueerd met 1 tot 6 atomen, onafhankelijk gekozen uit F, Cl, Br en I, of NR⁹R¹⁰ onafhankelijk eventueel een heterocycloalkylrest kunnen vormen met vier tot zeven ringleden, welke heterocycloalkylrest onafhankelijk eventueel nog een of twee andere heteroatomen bevat, onafhankelijk gekozen uit N-R⁹, O en S(O)_{mnl-2}, en onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele bindingen bevat en welke heterocycloalkylrest onafhankelijk eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR¹⁴R¹⁵, -OH, -C₁-C₆ alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C₁-C₆ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C₁-C₆ hydroxyalkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -(C₆-C₁₄) aryloxy, -(5-14 ledige) heteroaryloxy, -(C_{mnl}-C₄)-((C₆-C₁₄) aryl), -(C_{mnl}-C₄)-(5-14 ledige heteroaryl) en -C₁-C₆ alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en onafhankelijk is gesubstitueerd met een tot zes atomen, onafhankelijk gekozen uit F, Cl, Br en I,

- R^{11} en R^{12} elk onafhankelijk zijn gekozen uit H, $-C_1-C_6$ alkyl, $-(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$, $-C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-(C_4-C_8 \text{ cycloalkenyl})$, $-(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-((C_5-C_{11})\text{bi- of tricycloalkyl})$ en $-(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-((C_7-C_{11})\text{bi- of tricycloalkenyl})$, $-(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, $-(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-((3-8 \text{ ledige}) \text{ heterocycloalkyl})$ en $-(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-((5-14 \text{ ledige}) \text{ heteroaryl})$ en R^{11} en R^{12} onafhankelijk, eventueel zijn gesubstitueerd met een tot drie R^{1b} ,
- R^{14} en R^{15} elk onafhankelijk zijn gekozen uit -H, $-C_1-C_{20}$ alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot vijf dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door een fluor is vervangen, $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nR^{11}R^{12}$, $-C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-(C_3-C_{12} \text{ cycloalkyl})$, $-(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-(C_4-C_{12} \text{ cycloalkenyl})$, $-(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-((C_5-C_{20})\text{bi- of tricycloalkyl})$, $-(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-((C_7-C_{20})\text{bi- of tricycloalkenyl})$, $-(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-(C_5-C_{14} \text{ aryl})$, $-(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-((3-8 \text{ ledige}) \text{ heterocycloalkyl})$ en $-(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-((5-14 \text{ ledige}) \text{ heteroaryl})$, waarbij de cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, aryl, heterocycloalkyl en heteroaryl elk onafhankelijk eventueel zijn gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit $-C_1-C_6$ alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door fluor is vervangen, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $-C(=O)H$, $-S(O)_nH$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-S(O)_nNH_2$, $-C_1-C_6$ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door fluor is vervangen, $-C_1-C_6$ hydroxyalkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elk waterstof onafhankelijk eventueel door fluor is vervangen, $-(5-14 \text{ ledige}) \text{ heteroaryloxy}$, $-(C_6-C_{14} \text{ aryloxy})$, $-(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-((5-14 \text{ ledige}) \text{ heteroaryl})$ en C_1-C_6 alkyl, die onafhankelijk gesubstitueerd met een tot zes atomen, onafhankelijk gekozen uit F,

Cl, Br en I, en onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat,

- of $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ onafhankelijk eventueel een heterocycloalkylrest kunnen vormen met vier tot zeven ringleden, welke heterocycloalkylrest onafhankelijk eventueel nog een of twee andere heteroatomen bevat, onafhankelijk gekozen uit N-R^9 , O en $\text{S(O)}_{\text{nul}-2}$ en onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele bindingen bevat en welke heterocycloalkylrest onafhankelijk eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door fluor is vervangen, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{C(=O)H}$, $-\text{S(O)}_{\text{n}}\text{H}$, $-\text{C(=O)OH}$, $-\text{C(=O)NH}_2$, $-\text{S(O)}_{\text{n}}\text{NH}_2$, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door fluor is vervangen, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ hydroxyalkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elk waterstof onafhankelijk eventueel door een fluor is vervangen, $-(5-14 \text{ ledige}) \text{ heteroaryloxy}$, $-(\text{C}_6-\text{C}_{14} \text{ aryloxy})$, $-(\text{C}_{\text{nul}}-\text{C}_4 \text{ alkyleen})-(\text{C}_6-\text{C}_{14} \text{ aryl})$, $-(\text{C}_{\text{nul}}-\text{C}_4 \text{ alkyleen})-(5-14 \text{ ledige}) \text{ heteroaryl}$ en C_1-C_6 alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en onafhankelijk is gesubstitueerd met een tot zes atomen, onafhankelijk gekozen uit F, Cl, Br en I en

n telkens een geheel getal is, onafhankelijk gekozen uit nul, 1, 2 en 3 en

- L hydroxy of een geschikte afsplitsende groep is of A-L een alkylester of een arylester is.

Verbindingen met formule III en verbindingen met formule V zijn bruikbaar als tussenproducten voor het synthetiseren van verbindingen met formule I.

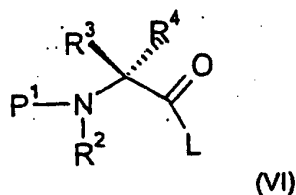
- Bij een uitvoering van de uitvinding worden verbindingen met formule III geleverd, waarin L hydroxy of een halogeenatoom is. Bij een andere uitvoering worden verbin-

dingen met formule III geleverd, waarin L hydroxy of -Cl, -Br of -I is. Bij een andere uitvoering worden verbindingen met fomule III geleverd, waarin A-L een alkylester of een arylester is.

5 Bij een andere uitvoering van de uitvinding worden verbindingen met formule V geleverd, waarin L hydroxy of een halogeenatoom is. Bij een andere uitvoering worden verbindingen met formule V geleverd, waarin L hydroxy of -Cl, -Br of -I is. Bij een andere uitvoering worden ver-
10 bindingen met formule V geleverd, waarin A-L een alkylester of een arylester is.

De onderhavige uitvinding geeft ook verbindingen met formule

15



20

25 waarin:

R^2 is gekozen uit -H, C_1 - C_4 alkyl, die eventueel een of twee dubbele of drievoudige bindingen bevat, $-C(=O)$ (C_1 - C_4 alkyl), $-C_6$ - C_{10} aryl, $-SO_2$ -(C_6 - C_{10} aryl) en $-SO_2-CH_2$ -(C_6 - C_{10} aryl) en R^2 eventueel is gesubstitueerd met een tot
30 drie substituenten R^{1b} ,

R^3 is gekozen uit C_1 - C_6 alkyl, $-C_2$ - C_6 alkenyl, $-C_2$ - C_6 alkynyl, $-(C_{m+1}-C_4$ alkyleen)-(C_3 - C_6 cycloalkyl) en $-(C_{m+1}-C_4$ alkyleen)-(C_3 - C_6 cycloalkenyl), waarin de alkyl, alkenyl en alkynyl elk eventueel zijn gesubstitueerd met een substi-
35 tuent, gekozen uit -OH, C_1 - C_4 alkoxy en -S-(C_1 - C_4 alkyl),

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

of R^3 en R^4 samen eventueel een cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, morfolino, piperidino of perhydro-2H-pyranrest kunnen vormen, waarbij deze door R^3 en R^4 gevormde rest eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit -OH, -Cl, -F, -CN, -CF₃, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, allyl en -OCF₃,

R^{1b} telkens onafhankelijk is gekozen uit -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -OH, -C₁-C₆ alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C₁-C₆ alkoxy, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C₁-C₆ hydroxyalkyl, -(C₆-C₁₄)aryloxy, -(5-14 ledige) heteroaryloxy, -(C₆-C₁₄) aryl, -(5-15 ledige)heteroaryl en -C₁-C₆ alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en eventueel is gesubstitueerd met een tot zes atomen, onafhankelijk gekozen uit F, Cl, Br en I,

R^9 en R^{10} elk onafhankelijk zijn gekozen uit -H, -OH, -C₁-C₆ alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door een fluor is vervangen, -C₁-C₆ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door een fluor is vervangen, -C(=O)R¹¹, -S(O)_nR¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nNR¹¹R¹², -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₃-C₈ cycloalkyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₄-C₈ cycloalkenyl), -C_{nul}-C₄ alkyleen)-((C₅-C₁₁)bi- of tricycloalkyl), -C_{nul}-C₄ alkyleen)-((C₇-C₁₁)bi- of tricycloalkenyl), -C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₆-C₁₄ aryl), -C_{nul}-C₄ alkyleen)-(3-8 ledige heterocycloalkyl) en -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-5-14 ledige heteroaryl), waarbij de cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, aryl, heterocycloalkyl en heteroaryl elk eventueel onafhankelijk zijn gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onaf-

hankelijk gekozen uit $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkoxy, die

5 onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ hydroxyalkyl, $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ aryloxy, $-(5-14 \text{ ledige})$ heteroaryloxy, $-\text{C}_{\text{nu}1}-\text{C}_4)-((\text{C}_6-\text{C}_{14}) \text{ aryl})$, $-(\text{C}_{\text{nu}1}-\text{C}_4)-(5-14 \text{ ledige heteroaryl})$ en $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige

10 bindingen bevat en onafhankelijk is gesubstitueerd met een tot zes atomen, onafhankelijk gekozen uit F , Cl , Br en I , of NR^9R^{10} onafhankelijk eventueel een heterocycloalkylrest kunnen vormen met vier tot zeven ringleden, welke heterocycloalkylrest onafhankelijk eventueel nog een of

15 twee andere heteroatomen bevat, onafhankelijk gekozen uit $\text{N}-\text{R}^9$, O en $\text{S}(\text{O})_{\text{nu}1-2}$, en onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele bindingen bevat en deze heterocycloalkylrest onafhankelijk eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$,

20 $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie

25 dubbele of drievoudige bindingen bevat, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ hydroxyalkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ aryloxy, $-(5-14 \text{ ledige})$ heteroaryloxy, $-(\text{C}_{\text{nu}1}-\text{C}_4)-((\text{C}_6-\text{C}_{14}) \text{ aryl})$, $-(\text{C}_{\text{nu}1}-\text{C}_4)-(5-14 \text{ ledige heteroaryl})$ en $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkyl, die onafhankelijk

30 eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en onafhankelijk is gesubstitueerd met een tot zes atomen, onafhankelijk gekozen uit F , Cl , Br en I ,

R^{11} en R^{12} elk onafhankelijk zijn gekozen uit H , $-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkyl, $-(\text{C}_{\text{nu}1}-\text{C}_4 \text{ alkyleen})-(\text{C}_3-\text{C}_8 \text{ cycloalkyl})$, $-\text{C}_{\text{nu}1}-\text{C}_4 \text{ alkyleen})-(\text{C}_4-\text{C}_8 \text{ cycloalkenyl})$, $-(\text{C}_{\text{nu}1}-\text{C}_4 \text{ alkyleen})-(\text{C}_5-\text{C}_{11})\text{bi-}$

35 of tricycloalkyl) en $-(\text{C}_{\text{nu}1}-\text{C}_4 \text{ alkyleen})-(\text{C}_7-\text{C}_{11})\text{bi-}$ of tricycloalkenyl), $-(\text{C}_{\text{nu}1}-\text{C}_4 \text{ alkyleen})-(\text{C}_6-\text{C}_{10} \text{ aryl})$, $-(\text{C}_{\text{nu}1}-\text{C}_4$

- alkyleen)-((3-8 ledige) heterocycloalkyl) en $-(C_{mul}-C_4$ alkyleen)-((5-14 ledige) heteroaryl) en R^{11} en R^{12} onafhankelijk, eventueel zijn gesubstitueerd met een tot drie R^{1b} , R^{14} en R^{15} elk onafhankelijk zijn gekozen uit $-H$, $-C_1$ - C_{20} alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot vijf dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door een fluor is vervangen, $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$, $-C_{mul}-C_4$ alkyleen)- C_3-C_{12} cycloalkyl), $-(C_{mul}-C_4$ alkyleen)-(C_4-C_{12} cycloalkenyl), $-(C_{mul}-C_4$ alkyleen)-((C_5-C_{20})bi- of tricycloalkyl), $-(C_{mul}-C_4$ alkyleen)-((C_7-C_{20})bi- of tricycloalkenyl), $-(C_{mul}-C_4$ alkyleen)-(C_5-C_{14} aryl), $-(C_{mul}-C_4$ alkyleen)-((3-8 ledige heterocycloalkyl) en $-(C_{mul}-C_4$ alkyleen)-((5-14 ledige heteroaryl), waarbij de cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, aryl, heterocycloalkyl en heteroaryl elk onafhankelijk eventueel zijn gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit $-C_1-C_6$ alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door fluor is vervangen, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $-C(=O)H$, $-S(O)_nH$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-S(O)_nNH_2$, $-C_1-C_6$ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door fluor is vervangen, $-C_1-C_6$ hydroxyalkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elk waterstof onafhankelijk eventueel door fluor is vervangen, $-(5-14$ ledige) heteroaryloxy, $-(C_6-C_{14}$ aryloxy), $-(C_{mul}-C_4$ alkyleen)-(C_6-C_{14} aryl), $-(C_{mul}-C_4$ alkyleen)-((5-14 ledige) heteroaryl) en C_1-C_6 alkyl, die onafhankelijk is gesubstitueerd met een tot zes atomen, onafhankelijk gekozen uit F , Cl , Br en I , en onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat,
- of $NR^{14}R^{15}$ onafhankelijk eventueel een heterocycloalkylrest kunnen vormen met vier tot zeven ringleden, welke heterocycloalkylrest onafhankelijk eventueel nog een of

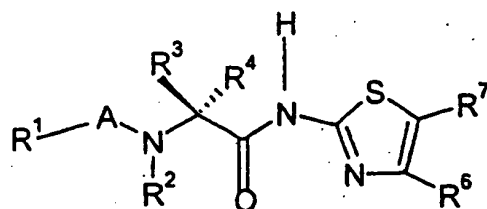
twee andere heteroatomen bevat, onafhankelijk gekozen uit $N-R^9$, O en $S(O)_{nul-2}$ en onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele bindingen bevat en welke heterocycloalkylrest onafhankelijk eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit $-C_1-C_6$ alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door fluor is vervangen, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $-C(=O)H$, $-S(O)_nH$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-S(O)_nNH_2$, $-C_1-C_6$ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door fluor is vervangen, $-C_1-C_6$ hydroxyalkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elk waterstof onafhankelijk eventueel door een fluor is vervangen, $-(5-14 \text{ ledige})$ heteroaryloxy, $-(C_6-C_{14} \text{ aryloxy})$, $-(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-((5-14 \text{ ledige}) \text{ heteroaryl})$ en C_1-C_6 alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en onafhankelijk is gesubstitueerd met een tot zes atomen, onafhankelijk gekozen uit F, Cl, Br en I, n telkens een geheel getal is, onafhankelijk gekozen uit nul, 1, 2 en 3.

L hydroxy of een geschikte afsplitsende groep is en P^1 een aminobeschermende groep is.

Voorbeelden van aminobeschermende groepen zijn, maar niet beperkt tot, N-Boc, benzyl, p-methoxybenzyl, trimethylsilyl en t-butyldimethylsilyl.

Verbindingen met formule VI zijn bruikbaar als tussenproducten voor het synthetiseren van verbindingen met formule I.

De onderhavige uitvinding geeft ook methoden voor het synthetiseren van verbindingen met formule



en farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan,
waarin:

A is gekozen uit $-(C=O)C(=O)-$, $-C(=O)NR^9-$, $-C(=O)Z-$,
 $-C(=S)Z-$, $-C(=NR^5)Z-$ en $-S(O)_2-$,

waarin Z staat voor $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OC(=O)R^{11})-$,
 $-CH(NR^9R^{10})-$, $-CH(CH_2(OH))-$, $-CH(CH(C_1-C_4 \text{ alkyl})(OH))-$, of
 $-CH(C(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})(OH))-$, bijvoorbeeld
 $-CH(C(CH_3)(CH_3)(OH))-$ of $-CH(C(CH_3)(CH_2CH_3)(OH))-$,

R^1 is gekozen uit C_1-C_{20} alkyl en $-C_1-C_{20}$ alkoxy, C_3-C_8
cycloalkyl, (C_4-C_8) cycloalkenyl, (C_5-C_{11}) bi- of tricyclo-
alkyl, (C_7-C_{11}) bi- of tricycloalkenyl, (3-8 ledige) hetero-
cycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, of (5-14 ledige) heteroaryl,
waarbij de alkyl en de alkoxy elk eventueel een tot vijf
dubbele of drievoudige bindingen bevatten en waarin elk
waterstofatoom van de alkyl en de alkoxy eventueel door
een fluor is vervangen,

waarin als R^1 alkyl of alkoxy is, R^1 eventueel is ge-
substitueerd met 1 tot 3 substituenten R^{1a} en waarin, als
 R^1 cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of
tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl of heteroaryl is,
 R^1 eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substitu-
enten R^{1b} ,

R^{1a} telkens onafhankelijk is gekozen uit $-OH$, $-C_1-C_6$
alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele
of drievoudige bindingen bevat, $-C_1-C_6$ alkoxy, die onafhan-

kelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -S(O)_nR¹¹, -C(=O)OR¹², -C₃-C₈ cycloalkyl, -C₄-C₈ cycloalkenyl, -(C₅-C₁₁)bi- of tri-
 5 cycloalkyl, -(C₇-C₁₁)bi- of tricycloalkenyl, -(3-8 ledige)heterocycloalkyl, -(C₆-C₁₄)aryl, -(5-14 ledige) heteroaryl, -(C₆-C₁₄) aryloxy en -(5-14 ledige)heteroaryloxy, waarbij de alkyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl,
 10 aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy elk onafhankelijk eventueel zijn gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten R^{1b},

R^{1b} telkens onafhankelijk is gekozen uit -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹²,
 15 -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -OH, -C₁-C₆ alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C₁-C₆ alkoxy, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C₁-C₆ hydroxyalkyl, -(C₆-C₁₄)aryloxy, -(5-14 ledige) heteroaryloxy, -(C₆-C₁₄) aryl, -(5-15 ledige)heteroaryl en -C₁-C₆
 20 alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en onafhankelijk is gesubstitueerd met een tot zes atomen, onafhankelijk gekozen uit F, Cl, Br en I,

25 R² is gekozen uit -H, -C₁-C₄ alkyl, die eventueel een of twee dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C(=O)(C₁-C₄ alkyl), -C₆-C₁₀ aryl, -SO₂-(C₆-C₁₀ aryl) en -SO₂-CH₂-(C₆-C₁₀ aryl) en R² eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten R^{1b},

30 R³ is gekozen uit C₁-C₆ alkyl, -C₂-C₆ alkenyl, -C₂-C₆ alkynyl, -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₃-C₆ cycloalkyl) en -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₃-C₆ cycloalkenyl), waarbij de alkyl, alkenyl en alkynyl elk eventueel zijn gesubstitueerd met een substituent, gekozen uit -OH, C₁-C₄ alkoxy en -S-(C₁-C₄
 35 alkyl),

R⁴ H, D, F of C₁-C₄ alkyl is,

of R^3 en R^4 samen eventueel een cyclopropyl, cyclobu-
 tyl, cyclopentyl, cyclohexyl, morfolino, piperidino of
 perhydro-2H-pyranrest kunnen vormen, waarbij deze door R^3
 en R^4 gevormde rest eventueel is gesubstitueerd met een
 5 tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit -OH,
 -Cl, -F, -CN, -CF₃, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, allyl
 en -OCF₃,

R^5 is gekozen uit -H, -C₁-C₆ alkyl, die eventueel is
 gesubstitueerd met een tot drie R^{1a} en -C₆-C₁₀ aryl, die
 10 eventueel is gesubstitueerd met een tot drie R^{1a} ,

of R^5 en R^1 samen eventueel een vijf tot veertienledi-
 ge heteroarylring of een vijf tot achtledige heterocyclo-
 alkylring kunnen vormen, waarbij de heteroarylring eventue-
 eel nog een of twee andere heteroatomen bevat, onafhanke-
 15 lijk gekozen uit N, O en S en de heterocycloalkylring
 eventueel nog een of twee andere heteroatomen bevat, onaf-
 hankelijk gekozen uit N- R^9 , O en S(O)_{nul-2} en waarbij de he-
 terocycloalkylring eventueel een tot drie dubbele bindin-
 gen bevat en waarbij de heteroaryl- of heterocycloalkyl-
 20 ring eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substi-
 tuenten R^{1b} ,

R^6 is gekozen uit -H, -C₁-C₂₀ alkyl, -Cl, -F, -Br, -I,
 -CN, -CF₃, -C(=O) R^{11} , -C(=O) R^{12} , -S(O)_nNR⁹ R^{10} , -S(O)_n R^{11} ,
 -C(=NR⁹) R^{15} , -C₃-C₁₂) cycloalkyl, -C₄-C₁₂) cycloalkenyl en
 25 -C₆-C₁₀ aryl, en waarbij de alkyl, alkyleen, cycloalkyl,
 cycloalkenyl en aryl van R^6 elk eventueel zijn gesubstitu-
 eerd met een tot drie substituenten R^{1b} ,

R^7 is gekozen uit -H, -Cl, -F, -Br, -I, -CN,
 -NO₂, -NR¹⁴ R^{15} , -CF₃, -C(=O)NR¹⁴ R^{15} , -C(=O) R^{13} , -S(O)_n R^{13} ,
 30 -C(=O)OR¹³, -C(=NR⁹) R^{15} , -S(O)_nNR¹⁴ R^{15} , -C₁-C₂₀ alkyl, -C₁-C₂₀
 alkoxy, -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₃-C₁₂ cycloalkyl), -(C_{nul}-C₄ alky-
 leen)-((C₄-C₁₂)cycloalkenyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((C₅-
 C₂₀)bi- of tricycloalkyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((C₇-C₂₀)bi-
 of tricycloalkenyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((3-12 ledi-
 35 ge)heterocycloalkyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((7-20 ledige)
 heterobi- of heterotricycloalkyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((C₆-
 C₁₄)aryl) en -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((5-14 ledige) heteroaryl),

- waarbij R^7 eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit R^{1a} ,
 $-(CH_2)_{1-10}NR^9R^{10}$, $-C_3-C_{12}$ cycloalkyl, $-((4-12 \text{ ledige})\text{-hetero-}$
 cycloalkyl), $-(C_6-C_{14})\text{aryl}$, $-((5-15 \text{ ledige})\text{heteroaryl})$,
 5 $-(4-12 \text{ ledige})\text{ heterocycloalkoxy}$, $-(C_6-C_{12})\text{ aryloxy}$ en
 $-((5-12 \text{ ledige})\text{ heteroaryloxy})$, waarbij de cycloalkyl, cy-
 cloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl,
 heterocycloalkyl, aryl en heteroaryl van R^7 elk eventueel
 en onafhankelijk zijn gesubstitueerd met een tot zes F,
 10 de alkyl, alkoxy en alkyleen van R^7 elk eventueel een tot
 vijf dubbele of drievoudige bindingen bevatten en elk wa-
 terstofatoom van de alkyl, alkoxy en alkyleen van R^7 onaf-
 hankelijk, eventueel is vervangen door een fluor,
 of R^6 en R^7 samen eventueel een $-(C_6-C_{10})\text{arylring}$,
 15 $-(C_6-C_8)$ cycloalkyl of cycloalkenylring, een vijf tot acht-
 ledige heterocycloalkyl- of heterocycloalkenylring, een
 $-(C_{10}-C_{14})$ ledige bicycloalkyl of bicycloalkenylring, of
 een tien tot veertienledige heterobicycloalkyl- of hetero-
 bicycloalkenylring, die aan de thiazoolring van formule I
 20 is gecondenseerd, kunnen vormen, waarbij een tot drie le-
 den van de heterocycloalkyl- en heterocycloalkenylringen
 en een tot vijf leden van de heterobicycloalkyl- en hete-
 robicycloalkenylringen, onafhankelijk zijn gekozen uit N-
 R^9 , O en $S(O)_{n=1-2}$ en waarbij de aryl, cycloalkyl, cycloal-
 25 kenyl, heterocycloalkyl, heterocycloalkenyl, bicycloalkyl,
 bicycloalkenyl, heterobicycloalkyl en heterobicycloalke-
 nylringen eventueel zijn gesubstitueerd met een tot drie
 R^{1b} ,
 R^9 en R^{10} elk onafhankelijk zijn gekozen uit -H, -OH,
 30 $-C_1-C_6$ alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dub-
 bele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke water-
 stof onafhankelijk eventueel door een fluor is vervangen,
 $-C_1-C_6$ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie
 dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke wa-
 35 terstof onafhankelijk eventueel door een fluor is vervan-
 gen, $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$, $-(C_{n=1}-C_4$
 alkyleen)- $(C_3-C_8 \text{ cycloalkyl})$, $-(C_{n=1}-C_4 \text{ alkyleen})$ - $(C_4-C_8 \text{ cy-}$

cloalkenyl), $-(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-((C_5-C_{11})\text{bi- of tricyclo-}$
 $\text{alkyl}), -(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-((C_7-C_{11})\text{bi- of tricycloalke-}$
 $\text{nyl}), -(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-(C_6-C_{14} \text{ aryl}), -(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-$
 $(3-8 \text{ ledige heterocycloalkyl}) \text{ en } -(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-(5-14$
 5 $\text{ledige heteroaryl}),$ waarbij de cycloalkyl, cycloalkenyl,
 bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, aryl, hete-
 rocycloalkyl en heteroaryl elk eventueel onafhankelijk
 zijn gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onaf-
 hankelijk gekozen uit $-\text{Cl}, -\text{F}, -\text{Br}, -\text{I}, -\text{CN}, -\text{NO}_2, -\text{NR}^{14}\text{R}^{15},$
 10 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}, -\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}, -\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}, -\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}, -\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{14}\text{R}^{15},$
 $-\text{OH}, -\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl},$ die onafhankelijk eventueel een tot drie
 dubbele of drievoudige bindingen bevat, $-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkoxy},$ die
 onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudi-
 ge bindingen bevat, $-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ hydroxyalkyl}, -(C_6-C_{14}) \text{ aryloxy},$
 15 $-(5-14 \text{ ledige}) \text{ heteroaryloxy}, -C_{nul}-C_4-((C_6-C_{14}) \text{ aryl}),$
 $-(C_{nul}-C_4)-(5-14 \text{ ledige heteroaryl})$ en $-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl},$ die on-
 afhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige
 bindingen bevat en onafhankelijk is gesubstitueerd met 1
 tot 6 koolstofatomen, onafhankelijk gekozen uit F, Cl, Br
 20 en I,

of NR^9R^{10} onafhankelijk eventueel een heterocyclo-
 alkylrest kunnen vormen met vier tot zeven ringleden, wel-
 ke heterocycloalkylrest onafhankelijk eventueel nog een of
 twee andere heteroatomen bevat, onafhankelijk gekozen uit
 25 $\text{N}-\text{R}^9, \text{O}$ en $\text{S}(\text{O})_{nul-2},$ en onafhankelijk eventueel een tot
 drie dubbele bindingen bevat en welke heterocycloalkylrest
 onafhankelijk eventueel is gesubstitueerd met een tot drie
 substituenten, onafhankelijk gekozen uit $-\text{Cl}, -\text{F}, -\text{Br}, -\text{I},$
 $-\text{CN}, -\text{NO}_2, -\text{NR}^{14}\text{R}^{15}, -\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}, -\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}, -\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}, -$
 30 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11},$
 $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{14}\text{R}^{15}, -\text{OH}, -\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl},$ die onafhankelijk, eventue-
 eel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat,
 $-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkoxy},$ die onafhankelijk eventueel een tot drie
 dubbele of drievoudige bindingen bevat, $-\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ hydroxy-}$
 35 $\text{alkyl},$ die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of
 drievoudige bindingen bevat, $-(C_6-C_{14}) \text{ aryloxy}, -(5-14 \text{ le-}$
 $\text{dige}) \text{ heteroaryloxy}, -(C_{nul}-C_4)-((C_6-C_{14}) \text{ aryl}), -(C_{nul}-C_4)-$

(5-14 ledige heteroaryl) en $-C_1-C_6$ alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en onafhankelijk is gesubstitueerd met een tot zes atomen, onafhankelijk gekozen uit F, Cl, Br en I,

- 5 R^{11} en R^{12} elk onafhankelijk zijn gekozen uit H, $-C_1-C_6$ alkyl, $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $(C_3-C_8$ cycloalkyl), $-C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $(C_4-C_8$ cycloalkenyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $((C_5-C_{11})$ bi- of tricycloalkyl) en $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $((C_7-C_{11})$ bi- of tricycloalkenyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $(C_6-C_{10}$ aryl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $((3-8$ ledige) heterocycloalkyl) en $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $((5-14$ ledige) heteroaryl) en R^{11} en R^{12} onafhankelijk, eventueel zijn gesubstitueerd met een tot drie R^{1b} ,

- R^{13} is gekozen uit H, $-C_1-C_6$ alkyl, die eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin
15 elke waterstof onafhankelijk, eventueel door een fluor is vervangen, $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $(C_3-C_{12}$ cycloalkyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $(C_4-C_{12}$ cycloalkenyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $((C_5-C_{20})$ bi- of tricycloalkyl), en $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $((C_7-C_{20})$ bi- of tricycloalkenyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $(C_6-C_{14}$ aryl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $((3-12$ ledige) heterocycloalkyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $((7-20$ ledige)heterobi- of heterotricycloalkyl) en $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $((5-14$ ledige) heteroaryl) en R^{13} eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten R^{1b} ,

- 25 R^{14} en R^{15} elk onafhankelijk zijn gekozen uit -H, $-C_1-C_{20}$ alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot vijf dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door een fluor is vervangen,
30 $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$, $-C_{nul}-C_4$ alkyleen)- C_3-C_{12} cycloalkyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $(C_4-C_{12}$ cycloalkenyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $((C_5-C_{20})$ bi- of tricycloalkyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $((C_7-C_{20})$ bi- of tricycloalkenyl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $(C_5-C_{14}$ aryl), $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $(3-8$ ledige heterocycloalkyl) en $-(C_{nul}-C_4$ alkyleen)- $(5-14$ ledige heteroaryl), waarbij de cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, aryl, heterocycloalkyl en heteroaryl elk onafhankelijk eventueel

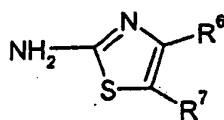
zijn gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit $-C_1-C_6$ alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door fluor is vervangen, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $-C(=O)H$, $-S(O)_nH$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-S(O)_nNH_2$, $-C_1-C_6$ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door fluor is vervangen, $-C_1-C_6$ hydroxyalkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elk waterstof onafhankelijk eventueel door fluor is vervangen, $-(5-14 \text{ ledige})$ heteroaryloxy, $-(C_6-C_{14} \text{ aryloxy})$, $-(C_{mul}-C_4 \text{ alkyleen})-(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-(C_{mul}-C_4 \text{ alkyleen})-((5-14 \text{ ledige}) \text{ heteroaryl})$ en C_1-C_6 alkyl, die onafhankelijk is gesubstitueerd met een tot zes atomen, onafhankelijk gekozen uit F , Cl , Br en I , en onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat,

of $NR^{14}R^{15}$ onafhankelijk eventueel een heterocycloalkylrest kan vormen met vier tot zeven ringleden, welke heterocycloalkylrest onafhankelijk eventueel nog een of twee andere heteroatomen bevat, onafhankelijk gekozen uit $N-R^9$, O en $S(O)_{mul-2}$ en onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele bindingen bevat en deze heterocycloalkylrest onafhankelijk eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit $-C_1-C_6$ alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door fluor is vervangen, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $-C(=O)H$, $-S(O)_nH$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-S(O)_nNH_2$, $-C_1-C_6$ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door fluor is vervangen, $-C_1-C_6$ hydroxyalkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elk waterstof onafhankelijk eventueel door een fluor is vervangen, $-(5-14 \text{ ledige})$ heteroaryloxy, $-(C_6-C_{14}$

aryloxy), $-(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-(C_{nul}-C_4 \text{ alkyleen})-((5-14 \text{ ledige}) \text{ heteroaryl})$ en $C_1-C_6 \text{ alkyl}$, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en onafhankelijk is gesubstitueerd met een
 5 tot zes atomen, onafhankelijk gekozen uit F, Cl, Br en I en

n telkens een geheel getal is, onafhankelijk gekozen uit nul, 1, 2 en 3.

Bij een uitvoering laat men een verbinding met formule
 10 le

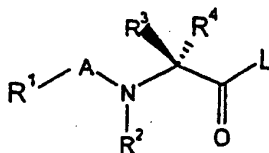


(II)

20

waarin R^6 en R^7 zijn als boven gedefinieerd,
 reageren met een verbinding met formule

25



30

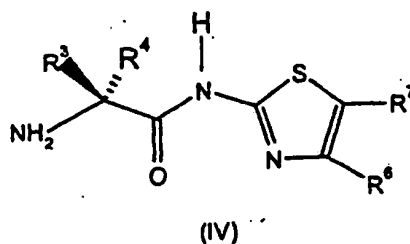
(III)

waarin R^1 , R^2 , R^3 , R^4 en A zijn als boven gedefinieerd en L
 35 hydroxy of een geschikte afsplitsende groep is.

Bij een andere uitvoering wordt een methode voor de synthese van een verbinding met formule I gegeven, waarbij men een verbinding met formule IV

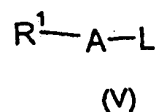
5

10



15 waarin R^3 , R^4 , R^6 en R^7 zijn als boven gedefinieerd, laat reageren met een verbinding met formule

20



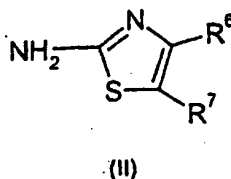
waarin R^1 en A zijn als boven gedefinieerd en L hydroxy of een geschikte afsplitsende groep is,

25 of R^1 is als boven gedefinieerd en A-L een alkylester of een arylester is.

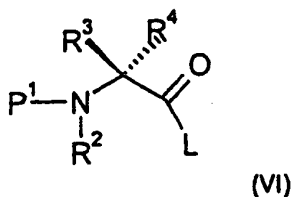
De uitvinding geeft verder een methode voor het synthetiseren van een verbinding met formule I als beschreven in de voorafgaande alinea, waarbij de verbinding met formule IV wordt verkregen door reactie van een verbinding met

30 formule

35



waarin R^6 en R^7 zijn als boven gedefinieerd,
 met een verbinding met formule



waarin R^2 , R^3 en R^4 zijn als boven gedefinieerd, L hydroxy of een geschikte afsplitsende groep is en P^1 een amino beschermende groep is.

De onderhavige uitvinding geeft ook een farmaceutisch preparaat voor het behandelen bij mammalia, met inbegrip van de mens, van een ziekte of aandoening, die vergezeld gaat met $A\beta$ -peptideproductie, welk farmaceutisch preparaat een verbinding met formule I in een hoeveelheid, die voor het remmen van $A\beta$ -productie effectief is en een farmaceutisch aanvaardbare drager bevat.

De onderhavige uitvinding geeft ook een farmaceutisch preparaat voor het behandelen bij mammalia, met inbegrip van de mens, van een ziekte of aandoening, die met $A\beta$ -peptideproductie vergezeld gaat welk farmaceutisch preparaat een verbinding met formule I in een voor het remmen van de ziekte of aandoening effectieve hoeveelheid en een farmaceutisch aanvaardbare drager bevat.

De onderhavige uitvinding geeft ook een farmaceutisch preparaat voor het behandelen bij mammalia, met inbegrip van de mens, van een ziekte of aandoening, gekozen uit ziekte van Alzheimer, hereditair cerebraal hemorrhage met amyloïdedosis, cerebraal amyloïde angiopathie, een prion

gemedieerde ziekte, waaronder lichaamsmyositis, beroerte en syndroom van Down, welk farmaceutisch preparaat een verbinding met formule I in een voor het remmen van A β -productie effectieve hoeveelheid en een farmaceutisch aanvaardbare drager bevat.

De onderhavige uitvinding geeft ook een farmaceutisch preparaat voor het behandelen bij mammalia, waaronder de mens van een ziekte of aandoening, gekozen uit ziekte van Alzheimer, hereditair cerebraal hemorragie met amyloïde dosis, cerebraal amyloïde angiopathie, een prion gemedieerde ziekte, waaronder lichaamsmyositis, beroerte en syndroom van Down, welk farmaceutisch preparaat een verbinding met formule I in een voor het remmen van de ziekte of aandoening effectieve hoeveelheid en een farmaceutisch aanvaardbare drager bevat.

De onderhavige uitvinding geeft ook een methode voor het behandelen bij mammalia, waaronder de mens, van een ziekte of aandoening die met A β -peptideproductie vergezeld gaat, bij welke methode men aan de mammalia een hoeveelheid verbinding met formule I toedient, die effectief is voor het remmen van A β -productie.

De onderhavige uitvinding heeft ook betrekking op een methode voor het behandelen bij mammalia, waaronder de mens van een ziekte of aandoening, die met A β -productie vergezeld gaat, waarbij men aan mammalia een hoeveelheid verbinding met formule I toedient, die voor het behandelen van deze ziekte of aandoening effectief is.

De onderhavige uitvinding geeft ook een methode voor het behandelen bij mammalia, met inbegrip van de mens van een ziekte of aandoening, gekozen uit ziekte van Alzheimer, hereditair cerebraal hemorragie met amyloïdedosis, cerebraal amyloïde angiopathie, een prion gemedieerde ziekte, waaronder lichaamsmyositis, beroerte en syndroom van Down, waarbij men aan de mammalia een hoeveelheid verbinding met formule I toedient, die voor het remmen van A β -productie effectief is.

De onderhavige uitvinding geeft ook een methode voor het behandelen bij mammalia, met inbegrip van de mens, van een ziekte of aandoening, gekozen uit ziekte van Alzheimer, hereditair cerebraal hemorrhage met amyloidedosis, cerebraal amyloïde angiopathie, een prion gemedieerde ziekte, waaronder lichaamsmyositis, beroerte en syndroom van Down, waarbij men aan de mammalia een hoeveelheid van de verbinding met formule I toedient, die effectief is voor het behandelen van deze ziekte of aandoening.

Verbindingen met formule I kunnen alleen worden gebruikt of worden gebruikt als een combinatie met een ander medicijn, waaronder, maar niet beperkt tot, een geheugenversterkend middel, antidepressivum, anxiolyticum, antipsychotisch middel, slaapmiddel, anti-inflammatoir middel, anti-oxidant, cholesterol modulerend middel (bijvoorbeeld een middel, dat LDL verlaagt of HDL verhoogt) of antihypertensief middel. Dienovereenkomstig geeft de onderhavige uitvinding ook een farmaceutisch preparaat voor het behandelen bij mammalia, waaronder de mens, die daaraan behoefte heeft, die een effectieve hoeveelheid bevat van een verbinding met formule I en een effectieve hoeveelheid van een ander medicijn, bijvoorbeeld een geheugenversterkend middel, antidepressivum, anxiolyticum, antipsychotisch middel, slaapmiddel, antiinflammatoir middel, antioxidant, cholesterolmodulerend middel (bijvoorbeeld een middel, dat LDL verlaagt of HDL verhoogt) of antihypertensief middel en een farmaceutisch aanvaardbare drager. De uitvinding geeft ook een methode voor het behandelen van dementie, bijvoorbeeld ziekte van Alzheimer bij mammalia, waaronder de mens, waarbij men aan de mammalia een effectieve hoeveelheid toedient van een verbinding met formule I en een effectieve hoeveelheid van een ander medicijn, bijvoorbeeld een geheugenversterkend middel, antidepressivum, anxiolyticum, antipsychoticum, slaapmiddel, antiinflammatoir middel, antioxidant, cholesterolmodulerend middel (bijvoorbeeld een middel, dat LDL verlaagt of HDL verhoogt) of hypertensivum, waarbij de verbinding met formule

I en het andere medicijn afzonderlijk of samen in een enkel farmaceutisch preparaat worden toegediend.

Verbindingen met formule I of allerlei combinaties, die zijn beschreven in de onmiddellijk voorafgaande alinea
 5 kunnen eventueel in samenhang worden gebruikt met een bekende P-glycoproteïneremmer, zoals verapamil.

Wanneer hier wordt gesproken over ziekten en aandoeningen "die met A β -peptideproductie vergezeld gaan" betekent dit een ziekte of aandoening, die ten minste ten dele
 10 wordt veroorzaakt door A β -peptide en/of de productie daarvan. Aldus is A β -peptide een bijdragende factor maar niet noodzakelijk de enige bijdragende factor tot een "ziekte of aandoening, die met A β -peptideproductie vergezelt gaat".

15 De uitdrukkingen "behandeling" en dergelijke hebben betrekking op het tegengaan, verlichten of remmen van de voortgang van een stoornis of aandoening. Als hier gebruikt kunnen "behandeling" en soortgelijke uitdrukkingen ook betrekking hebben op het verminderen van de waar-
 20 schijnlijkheid van het oplopen of optreden van een ziekte of aandoening bij mammalia, vergeleken bij een onbehandelde controlepopulatie of bij dezelfde mammalia voor behandeling volgens de onderhavige uitvinding. "Behandeling" kan ook vertraging of voorkoming van het beginnen van de
 25 ziekte of een aandoening inhouden. "Behandeling" als hier gebruikt omvat ook het voorkomen van de terugkeer van een ziekte of aandoening.

Gedetailleerde beschrijving van de uitvinding

30 Verbindingen met formule I kunnen worden bereid volgens de volgende reactieschema's en bespreking. Tenzij anders aangegeven zijn R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, A en Z in de volgende reactieschema's en bespreking als boven gedefinieerd.

35 De verbindingen met formule I kunnen asymmetrische koolstofatomen hebben en kunnen dan ook voorkomen als ra-

cemische mengsels, diastereoisomeren of als individuele optische isomeren.

Scheiding van een mengsel van isomeren van verbindingen met formule I tot enkelvoudige isomeren kan volgens in
5 de techniek bekende traditionele methoden geschieden.

De verbindingen met de formule (I) kunnen worden bereid met de onder beschreven methode, samen met synthesemethoden, die in de techniek van de organische chemie bekend zijn, of modificaties en afleidingen daarvan, waarmee
10 deskundigen bekend zijn. Voorkeursmethoden zijn, maar niet beperkt tot, de onder beschrevene.

De onderstaande reacties worden uitgevoerd in oplosmiddelen, die passen bij de reagentia en materialen, die worden gebruikt en zijn voor gebruik bij de reacties geschikt. Bij de beschrijving van de onder beschreven synthesesmethoden zijn natuurlijk alle voorgestelde of uitgevoerde reactieomstandigheden, waaronder keuze van oplosmiddel, reactietemperatuur, reactieduur, reactiedruk, reactieomstandigheden (zoals watervrije omstandigheden, onder argon, onder stikstof, enz.) en opwerkprocedures gekozen onder omstandigheden, die voor deze reacties standaard zijn, wat deskundigen natuurlijk zullen inzien. Eventuele andere methoden kunnen ook worden gebruikt.

2-amino-1,3-thiazolen II kunnen worden bereid met bekende methoden (bijvoorbeeld Can. J. Chem., EN, 66 (1988), 1617-1624, Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.), EN 5, (1969) 46-48, J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.), EN, 6, (1970), 1196-1200; Hoekfelt, B., Joensson, A., JMPCAS, J. Med. Pharm. Chem., EN, 5, (1962) 247-257, J. Chem. Soc., (1951), 2430, 2440, J. Amer. Chem. Soc., 72 (1950), 3722, J. Chem. Soc., (1945) 455, 457) of met de onder beschreven methoden. Zo kunnen bijvoorbeeld verbindingen met formule II worden verkregen door reactie van een verbinding met formule VII, waarin L¹ een afsplitsende groep is, zoals
35 broom, chloor of jodium, met thioureum in een geschikt oplosmiddel of mengsel van oplosmiddelen, zoals C₁-C₄ alcohol, THF, 1,4-dioxan, toluen, diethylether, DMF, water,

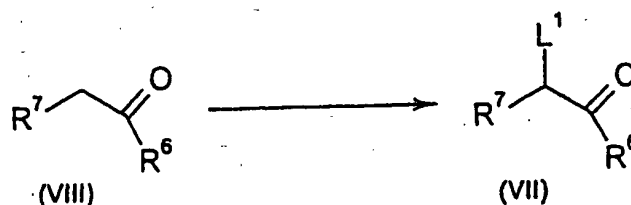
methyleenchloride, of chloroform, bij een geschikte temperatuur, zoals vanaf ongeveer 0°C tot ongeveer verhitting onder terugvloeiakoeling.

Gelet op schema 1 kunnen verbindingen met formule VII worden bereid door reactie van verbindingen met formule VIII met halogeen, zoals I₂, Br₂, Cl₂, N-broomsuccinaat (NBS), N-chloorsuccinaat of N-broombarbituraat, met of zonder azijnzuur, in een passend oplosmiddel, zoals diethylether, THF, 1,4-dioxan, methyleenchloride, dichloorethaan, chloroform, tetrachloorkoolstof of ben-
 10 zeen, bij een geschikte temperatuur, bijvoorbeeld van ongeveer -78°C tot ongeveer verhitting onder terugvloeiakoeling, bij voorkeur bij een temperatuur van ongeveer -78°C tot ongeveer kamertemperatuur onder gebruik van standaardomstandigheden of analoge omstandigheden als in de literatuur worden aangetroffen.

SCHEMA 1

20

25



30

35

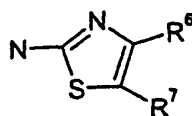
Eventueel kunnen verbindingen met formule II worden bereid door verbindingen, die analoog zijn met verbindingen met formule II, maar waarin R⁷ H is, te laten reageren met n-BuLi, af te schrikken met een elektrofiel (zoals trimethylsilylchloride) ter bescherming van de vrije NH₂ groep van de analoge verbindingen met formule II en daarna nog meer n-BuLi toe te voegen teneinde een carbanion te vormen, dat wordt afgeschrikt met een elektrofiel (zoals

een aldehyde keton, alkylhalogenide, enz.), gevolgd door zuur/baseopwerking. Deze methode is hetzelfde als in de literatuur beschreven methoden (Can. J. Chem., EN, 66 (1988), 1617-1624).

- 5 Verbindingen met formule II, waarin R^7 een alcoholrest bevat, kunnen worden geoxideerd met in de techniek bekende standaardoxidatiemethoden, zoals, bijvoorbeeld, Dess-Martin reagentia, Swern oxidatie, of gebruik van CrO_3 , ter verkrijging van verbindingen met formule II, waarin R^7 een
 10 keton of aldehyde is. Verbindingen met formule II, waarin R^7 een keton of aldehyde is, kunnen worden omgezet in de overeenkomstige verbindingen met formule II, waarin R^7 een imine is (door reactie met een amine), alkeen (met een Wittig-reactie), alcohol (met een Grignard-reactie), of
 15 ander derivaat (door standaardreacties).

De verbindingen met formule I van de onderhavige uitvinding en hun zouten kunnen worden bereid met een werkwijze, waarbij men een verbinding met formule II

20

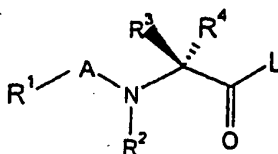


25

(II)

laat reageren met een verbinding met formule III

30



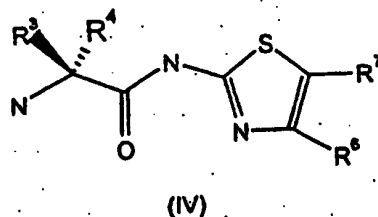
35

(III)

of een verbinding met formule IV

5

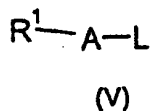
10



15

laat reageren met een verbinding met formule V

20



waarin R^1 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 en A zijn als boven gedefini-
eerd en L hydroxy of een geschikte afsplitsende groep is.
Desgewenst kan het 2-amino-1,3-thiazoolderivaat met formu-
le I of het synthetische tussenproduct met formule IV in
een zout worden omgezet door in de techniek bekende metho-
den.

Voorbeelden van specifieke verbindingen met formule
III en V, waarin L hydroxy of een geschikte afsplitsende
groep is, zijn die, waarin L een halogeenatoom voorstelt,
zoals Cl, Br of I, of A-L een alkyl of arylester is.

Verbindingen met formule I kunnen worden bereid door
reactie van een verbinding met formule II en een carbon-
zuur met formule III of een verbinding met formule IV met
een verbinding met formule V. Verbindingen met formule IV
kunnen worden bereid door reactie van een verbinding met
formule II met een verbinding met formule VI.

De reactie tussen verbindingen met formule II en verbindingen met formule III, tussen verbindingen met formule IV en verbindingen met formule V en tussen verbindingen met formule II en verbindingen met formule VI, kan met

5 standaardmethoden worden uitgevoerd. Wanneer L bijvoorbeeld een hydroxygroep is, kunnen deze reacties worden uitgevoerd in aanwezigheid van een koppelmiddel of een op een polymeer gedragen koppelmiddel, zoals bijvoorbeeld carbodiimide, dat wil zeggen 1,3-dicyclohexylcarbodiimide

10 (DCC), 1,3-diisopropylcarbodiimide, 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC), N-cyclohexylcarbodiimide, of N'-methylpolystyreen in aanwezigheid of afwezigheid van HOBT, in een geschikt oplosmiddel, zoals bijvoorbeeld, een enkel oplosmiddel of een combinatie van

15 verschillende oplosmiddelen, gekozen uit dichloormethaan (CH_2Cl_2), chloroform (CHCl_3), tetrahydrofuran (THF), diethylether (Et_2O), 1,4-dioxan, azijnzuurnitril, (CH_3CN), toluen, N,N-dimethylformamide (DMF), of dimethylsulfoxide (DMSO), bij een geschikte temperatuur, zoals van ongeveer

20 -10°C tot ongeveer verhitting onder terugvloeiakoeling, gedurende een geschikte tijd, gevolgd door chromatografie of LC-MS. Een alternatieve methode, waarbij L OH is, wordt uitgevoerd door omzetting van OH in een afsplitsende groep door reactie met oxalylchloride, thionylchloride of een

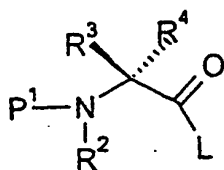
25 methode met gemengd anhydride, onder gebruik van een alkylchlorformiaat, zoals C_1 - C_4 alkylchlorformiaat, in aanwezigheid van een base, zoals triethylamine, N,N-diisopropylethylamine, pyridine of dimethylaminopyridine, in een geschikt oplosmiddel, zoals bijvoorbeeld methyleen-

30 chloride, chloroform, tetrahydrofuran (THF), toluen, diethylether, azijnzuurnitril, 1,4-dioxan, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide (DMSO), N-methylpyrrolidinon (NMP), of xyleen, bij een temperatuur van ongeveer -30°C tot ongeveer kamertemperatuur.

35 Eventueel kan aminothiazoolkoppeling als volgt worden verkregen. Een verbinding met formule I kan worden bereid door koppeling van een aminothiazool II met III, waarin

C(=O)L een ester is, in aanwezigheid van trialkylaluminium, bij voorkeur trimethylaluminium in een passend oplosmiddel, zoals methyleenchloride, THF, dioxan, toluen, enz., bij een passende temperatuur, zoals van ongeveer kamertemperatuur tot ongeveer verhitting onder terugvloei-
 5 koeling, of in een afgesloten reactor (zoals een afgesloten buis of flesjes met schroefdop). Insgelijks kan verbinding IV worden bereid door reactie van een aminothiazool II, trimethylaluminium en N-Boc van een Δ -aminozuurester, gevolgd door verwijdering van de Boc-groep
 10 onder gebruik van standaardmethoden.

De beschermde aminogroepen zoals een verbinding met een N-Boc-groep, met formule VI kunnen worden bereid met in de literatuur welbekende methoden, bijvoorbeeld de me-
 15 thoden, beschreven in het boek van Theodora W. Green, getiteld: "Protective Groups in Organic Synthesis". Verbindingen met formule IV kunnen volgens een analoge methode als boven worden bereid door reactie van een verbinding met formule II met een verbinding met formule VI, gevolgd
 20 door deblokkering van de P¹-groep. Ontscherming kan worden uitgevoerd met welbekende methoden, bijvoorbeeld wanneer P¹ N-Boc is, verwijdering volgens allerlei in de literatuur welbekende methoden, bijvoorbeeld HCl(g) in een passend oplosmiddel, zoals 1,4-dioxan, diethylether of tri-
 25 fluorazijnzuur in methyleenchloride. Vele andere aminobeschermende groepen zijn bekend en kunnen ook worden gebruikt, zoals benzyl of p-methoxybenzyl, trimethylsilyl, t-butyldimethylsilyl, enz. Methoden voor het deblokkeren van dergelijke groepen zijn ook in de literatuur welbekend
 30 en kunnen worden gebruikt.



(VI)

De verbindingen met formule II, III en IV zijn bekende verbindingen of kunnen volgens bekende methoden worden verkregen.

Verbindingen met formule III en V, waarin L een af-
5 splitsende groep is als boven gedefinieerd, kunnen volgens traditionele methoden worden verkregen uit de overeenkomstige carbonzuren met formule III, waarin X hydroxy is.

Verbindingen met formule IV kunnen worden bereid door
10 reactie van een verbinding met formule II met een verbinding met formule V, onder gebruik van bekende methoden.

Een estergroep van R⁷ in verbindingen met formule I of II kan in het overeenkomstige amide worden omgezet onder gebruik van eenzelfde methode voor amidebindingvorming, bij voorkeur onder gebruik van trimethylaluminium in een
15 passend oplosmiddel of een mengsel van oplosmiddelen, zoals THF/tolueen.

Een ketogroep van R⁷ in verbindingen met formule I of II kan in het overeenkomstige amine worden omgezet onder gebruik van een welgevestigde reductieve amineringsmethode
20 door reactie van een dergelijk keton met een passend amine, met of zonder zure katalysator/ammoniumacetaat/droogmiddelen (zoals watervrij Na₂SO₄ of MgSO₄) en een reductiemiddel, zoals natriumtriacetoxymboriumhydride, natriumcyanoboriumhydride, of natriumboriumhydride, of het
25 overeenkomstige aan polymeer gebonden-NaBH₄, aan polymeer gebonden-NaBH₃CN, of aan polymeer gebonden -NaB(Oac)₃H of een reductiemiddel (bijvoorbeeld hydrogenering), dat in de techniek bekend is voor het reduceren van een iminebinding tot een amine, in een passend oplosmiddel, zoals dichloorethaan, chloroform, THF, MeOH, ethanol, isopropanol, t-
30 butanol of tolueen, bij een temperatuur van ongeveer kamertemperatuur tot ongeveer verhitting onder terugvloei-koeling, bij voorkeur van ongeveer kamertemperatuur tot ongeveer 65°C.

35 Verbindingen, waarin R⁶ een halogeengroep is, kunnen worden gevormd door reactie van het uitgangsmateriaal, waarin R⁶ H is, met NBS, NCS of SO₂Cl₂, I₂ in een passend

oplosmiddel, zoals methyleenchloride of chloroform. De halogeengroep kan dan door een andere groep worden vervangen onder gebruik van in de techniek bekende methoden, zoals halogeen-metaaluitwisseling, gevolgd door afschikking met een electrofiel, of onder gebruik van kenmerkende Suzuki koppelomstandigheden onder gebruik van een katalysator, zoals een palladiumcomplex, bijvoorbeeld tetraakis(trifenylfosfine)-palladium, met natriumcarbonaat als een base, in een geschikt oplosmiddel zoals THF, DME, of ethanol en een boronzuur.

De bij de procedures van de bovenstaande reacties gebruikte uitgangsstoffen, waarvan de syntheses boven niet worden beschreven, zijn hetzij in de handel verkrijgbaar, hetzij in de techniek bekend, hetzij gemakkelijk verkrijgbaar uit bekende verbindingen onder gebruik van methoden, die voor deskundigen voor de hand liggen.

De verbindingen met formule I en de tussenproducten, die in de bovenstaande reactieschema's worden getoond, kunnen worden geïsoleerd en gezuiverd met traditionele methoden, zoals herkristallisatie of chromatografische scheiding, zoals over silicagel, hetzij met een ethylacetat/hexaan elueergradiënt, hetzij een methyleenchloride/methanol elueergradiënt, hetzij een chloroform/methanol elueergradiënt. Eventueel kan er een omgekeerde fase, preparatieve HPLC of chirale HPLC scheidingstechniek worden gebruikt. Bij elk van de boven besproken of toegelichte reacties, is druk niet kritisch tenzij anders aangegeven. Drukken van ongeveer 0,5 atmosfeer tot ongeveer 5 atmosfeer zijn in het algemeen aanvaardbaar en heersende druk, dat wil zeggen ongeveer 1 atmosfeer, verdient voor het gemak de voorkeur.

Farmaceutisch aanvaardbare zouten van een verbinding met formule I kunnen op traditionele wijze worden bereid door een oplossing of suspensie van de overeenkomstige vrije base of het zuur te behandelen met een chemisch equivalent van een farmaceutisch aanvaardbaar zuur of base. Traditionele concentratie- of kristallisatietechnieken

kunnen voor het isoleren van de zouten worden gebruikt. Voorbeelden van geschikte zuren zijn azijnzuur, melkzuur, barnsteenzuur, maleïnezuur, wijnsteenzuur, citroenzuur, gluconzuur, ascorbinezuur, benzoëzuur, kaneelzuur, fumaarzuur, zwavelzuur, fosforzuur, zoutzuur, broomwaterstofzuur, joodwaterstofzuur, sulfaminezuur, sulfonzuren, zoals methaansulfonzuur, benzeensulfonzuur, p-tolueensulfonzuur en verwante zuren. Goede voorbeelden van basen zijn natrium, kalium en calcium.

- 10 Een verbinding van de onderhavige uitvinding kan alleen of in combinatie met farmaceutisch aanvaardbare dragers in hetzij enkelvoudige, hetzij meervoudige doses worden toegediend. Geschikte farmaceutische dragers zijn inerte vaste verdunningsmiddelen of vulmiddelen, steriele
- 15 waterige oplossingen en verscheidene organische oplosmiddelen. De farmaceutische preparaten, die zijn gevormd door combinatie van een verbinding met formule I of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, kunnen daarna gemakkelijk worden toegediend in een verscheidenheid van doseervormen, zoals tabletten, poeders, zuigtabletten, siropen,
- 20 injecteerbare oplossingen en dergelijke. Deze farmaceutische preparaten kunnen, indien gewenst, extra bestanddelen bevatten, zoals smaakstoffen, bindmiddelen, excipiënten en dergelijke. Aldus kunnen ten behoeve van orale toediening
- 25 tabletten, die verscheidene excipiënten bevatten, zoals natriumcitraat, calciumcarbonaat en calciumfosfaat worden gebruikt, samen met verscheidene desintegreermiddelen, zoals zetmeel, methylcellulose, alginezuur en bepaalde complexe silicaten, samen met bindmiddelen, zoals polyvinylpyrrolidon, saccharose, gelatine en acacia. Daarbij worden
- 30 vaak smeermiddelen, zoals magnesiumstearaat, natriumlaurylsulfaat en talk voor tablettering gebruikt. Vaste preparaten van een soortgelijk type kunnen ook als vulmiddelen in zachte en harde gevulde gelatinecapsules worden gebruikt.
- 35 Voorkeursstoffen voor dit doel zijn lactose of melksuiker en polyethyleenglycolen met hoog molecuulgewicht. Wanneer waterige suspensies of elixers voor orale

toediening gewenst zijn, kan het essentiële actieve bestanddeel daarin worden gecombineerd met verscheidene zoetstoffen of smaakstoffen, kleurstoffen of verfstoffen, desgewenst, emulgatoren of suspendermiddelen, samen met
5 verdunningsmiddelen, zoals water, ethanol, propyleenglycol, glycerol en combinaties daarvan.

Voor parenterale toediening kunnen oplossingen worden gebruikt, die een verbinding van de onderhavige uitvinding of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan in sesam-
10 olie of pindaolie, waterige propyleenglycol of in steriele waterige oplossing bevatten. Dergelijke waterige oplossingen moeten zonodig geschikt worden gebufferd en het vloeibare verdunningsmiddel moet eerst isotoon worden gemaakt met voldoende zout of glucose. Deze bijzondere waterige
15 oplossingen zijn speciaal geschikt voor intraveneuze, intramusculaire, subcutane en intraperitoneale toediening. De gebruikte steriele waterige media zijn alle gemakkelijk verkrijgbaar met in de techniek bekende standaardmethoden.

Een verbinding met formule I of een farmaceutisch
20 aanvaardbaar zout daarvan kan oraal, transdermaal (bijvoorbeeld door gebruik van een pleister), parenteraal (bijvoorbeeld intraveneus), rectaal of uitwendig worden toegediend. In het algemeen gaat de dagelijkse dosis voor het behandelen van een neurodegeneratieve ziekte of aan-
25 doening of een ziekte of aandoening, die vergezeld gaat met $A\beta$ -peptideproductie van ongeveer 0,1 mg/kg tot ongeveer 5 g/kg lichaamsgewicht, bij voorkeur van ongeveer 0,1 mg/kg tot ongeveer 100 mg/kg lichaamsgewicht. Variaties, gebaseerd op het bovengenoemde dosistraject kunnen worden
30 aangebracht door een arts of een deskundige onder inachtneming van bekende overwegingen, zoals het gewicht, de leeftijd en de conditie van de te behandelen persoon, de ernst van de aandoening en de bepaalde gekozen toedieningsweg.

35 Een specifieke verbinding met formule I kan op het remmen van $A\beta$ -peptideproductie worden getest onder gebruik

van biologische bepalingen, die in de techniek bekend zijn, bijvoorbeeld de onder beschreven bepalingen.

De activiteit van verbindingen van de uitvinding voor het remmen van gamma-secretaseactiviteit werd bepaald aan
 5 een gesolubiliseerd membraanpreparaat, in het algemeen volgens de beschrijving, gegeven in McLendon et al. *Cell-free assays for γ -secretase activity*, The FASEB Journal (Vol. 14, december 2000, blz. 2383-2386). Bij een dergelijke bepaling bleken verbindingen van de uitvinding een
 10 IC_{50} activiteit voor het remmen van γ -secretaseactiviteit te hebben van minder dan ongeveer 32 micromolair. Zo heeft bijvoorbeeld onderstaand voorbeeld 11 een IC_{50} van ongeveer 5 micromolair.

De volgende voorbeelden lichten de onderhavige uitvinding toe. Men begrijpt echter dat de uitvinding, zoals
 15 hierin volledig beschreven en vermeld in de conclusies, geacht wordt niet door de details van de volgende voorbeelden te zijn beperkt.

20 **Voorbeelden**

Algemene procedure A:

Koppelmethode voor amidevorming

a) EDC/HOBt/trialkylaminekoppelprocedure

Een mengsel van een carbonzuur (1,0 eq), amine (1,0
 25 eq), HOBt (1,1-1,5 eq), EDC (1,2-1,8 eq) en een trialkylamine (triethylamine of diisopropylethylamine) (3-6 eq) in een passend oplosmiddel of mengsel van oplosmiddelen, bijvoorbeeld methyleenchloride, dichloorethaan, THF of DMF, werd bij kamertemperatuur geroerd tot productvorming of
 30 verdwijning van uitgangsmateriaal. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk verwijderd, het residu werd opgenomen in ethylacetaat (of soortgelijk geselecteerd oplosmiddel, zoals methyleenchloride of chloroform) en water. De organische laag werd afgescheiden, gewassen met verdund HCl
 35 (indien het gewenste product een functionale basische groep bevat, kan wassing met verdund HCl worden weggelaten) en pekkel op natriumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel

werd toen bij verlaagde druk verwijderd ter verkrijging van product.

b) HATU/trialkylaminekoppelprocedure

5 Een mengsel van een carbonzuur (1,0 eq), amine (1,0 eq), HATU (1,1-1,5 eq) en een trialkylamine (triethylamine of diisopropylethylamine) (3-6 eq) in een passend oplosmiddel of een mengsel van oplosmiddelen, bijvoorbeeld methyleenchloride, dichloorethaan, THF of DMF, werd bij kamertemperatuur geroerd tot productvorming of verdwijning
10 van uitgangsmateriaal. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk verwijderd en het residu opgenomen in ethylacetaat (of soortgelijk uitgekozen oplosmiddel, zoals methyleenchloride of chloroform) en water. De organische laag werd
15 afgescheiden, gewassen met verdund HCl (indien het gewenste product een functionele basische groep bevat, kan wassing met verdund HCl worden weggelaten) en pekelen op natriumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd toen bij verlaagde druk verwijderd ter verkrijging van product.

20

c) PyBOP/trialkylaminekoppelprocedure

Een mengsel van een carbonzuur (1,0 eq), amine (1,0 eq), PyBOP (1,1-1,5 eq) en een trialkylamine (triethylamine of diisopropylethylamine) (3-6 eq) in een passend oplosmiddel of een mengsel van oplosmiddelen, bijvoorbeeld
25 methyleenchloride, dichloorethaan, THF, of DMF, werd bij kamertemperatuur geroerd tot productvorming of verdwijning van uitgangsmateriaal. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk verwijderd en het residu werd opgenomen in ethylacetaat (of soortgelijk uitgekozen oplosmiddel, zoals methyleenchloride of chloroform) en water. De organische laag werd afgescheiden, gewassen met verdund HCl (indien het gewenste product een functionele basische groep bevat, kan wassing met verdund HCl worden weggelaten) en pekelen
30 op natriumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd bij verlaagde druk verwijderd ter verkrijging van product.

d) HBTU/trialkylaminekoppelprocedure

Een mengsel van een carbonzuur (1,0 eq), amine (1,0 eq), HBTU (1,1-1,5 eq) en een trialkylamine (triethylamine of diisopropylethylamine) (3-6 eq) in een passend oplosmiddel of een mengsel van oplosmiddelen, bijvoorbeeld methyleenchloride, dichloorethaan, THF, of DMF, werd bij kamertemperatuur geroerd tot productvorming of verdwijning van uitgangsmateriaal. Het oplosmiddel werd onder verlaagde druk verwijderd en het residu werd opgenomen in ethylacetaat (of soortgelijk uitgekozen oplosmiddel, zoals methyleenchloride of chloroform) en water. De organische laag werd afgescheiden, gewassen met verdund HCl (indien het gewenste product een functionele basische groep bevat, kan wassing met verdund HCl worden weggelaten) en pekelen op natriumsulfaat gedroogd. Het oplosmiddel werd bij verlaagde druk verwijderd ter verkrijging van product.

e) Chloor-alkylformiaatkoppeling

Een mengsel van een carbonzuur (1 eq) en triethylamine (eq) werd opgelost in een passend oplosmiddel, zoals DMF en tot -23°C gekoeld. Er werd isobutylformiaat (1 eq) onder roeren bijgedruppeld. Na een tijd roeren (15 min. tot 2 uur) werd er een 2-aminothiazool of een amine (1 eq) toegevoegd en werd er nog 30 min. bij -23°C geroerd. Het mengsel werd toen tot kamertemperatuur opgewarmd tot amidvorming (met name gedurende de nacht). Het mengsel werd met water en pekelen afgeschrikt en geëxtraheerd met een passend oplosmiddel zoals ethylacetaat, methyleenchloride of chloroform. De organische laag werd gewassen met verdund NaHSO_4 , NaHCO_3 en pekelen en het oplosmiddel werd onder verlaagde druk verwijderd ter verkrijging van product. Zuivering kan nodig zijn.

f) Trimethylaluminiumkoppelprocedure

Er werd een mengsel van een amine of een aminothiazool (1-2 eq) en 2M trimethylaluminium gemaakt in een passend oplosmiddel, zoals THF, toluen, xyleen, methyleen-

chloride of dichloorethaan, of een mengsel van oplosmidde-
len, zoals THF/tolueen. Het mengsel werd 15 min. tot 2 uur
bij kamertemperatuur geroerd, waarop er een ester (1 eq)
werd toegevoegd. Het resulterende mengsel werd bij een
5 temperatuur tussen kamertemperatuur en verhitting onder
terugvloei-cooling geroerd tot productvorming. Het mengsel
wordt zorgvuldig afgeschikt met Rochelle zout en geëxtra-
heerd met een passend oplosmiddel, zoals ethylacetaat of
methyleenchloride en gefiltreerd door Celite. De organi-
10 sche laag werd gewassen met verdund HCl, met verzadigd na-
triumbicarbonaat geneutraliseerd en met pekkel gewassen. De
organische laag werd afgescheiden, gedroogd en geconcen-
treerd onder verkrijging van het gewenste amide. Zuivering
kan nodig zijn.

15

Algemene procedure B:

Methode voor reductieve aminering

a) Natriumtriacetoxiboorhydride

Een amine (1-4 eq) in dichloorethaan of THF werd toe-
gevoegd aan een oplossing van een keton (1 eq), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$,
20 (1-3 eq) en azijnzuur (1-3 eq) in dichloorethaan of THF.
Het mengsel werd bij kamertemperatuur geroerd tot product-
vorming of verdwijning van uitgangsmateriaal. Het mengsel
werd afgeschikt met verdunde base en geëxtraheerd met me-
25 thyleenchloride of ander passend oplosmiddel, zoals chlo-
roform of ethylacetaat. De organische laag werd afgeschei-
den, gedroogd en geconcentreerd tot het gewenste amide.
Zuivering kan nodig zijn.

30

b) Natriumcyanoboriumhydride

Een mengsel van een keton of aldehyde (1 eq), een
amine (1-20 eq), natriumcyanoboriumhydride (1-5 eq),
azijnzuur (1-3 eq), natriumacetaat (1-3 eq), watervrij na-
triumsulfaat in dichloorethaan of THF, werd bij kamertem-
35 peratuur geroerd tot 60°C, bij voorkeur op 35-50°C verhit
tot productvorming. Het mengsel werd afgeschikt met ver-
dunde base en geëxtraheerd met methyleenchloride of een

ander passend oplosmiddel, zoals chloroform of ethylacetaat. De organische laag werd afgescheiden, gedroogd en geconcentreerd tot het gewenste amide. Zuivering kan nodig zijn.

5

c) Kaliumformiaat en palladiumacetaat

- Een oplossing van een aldehyde of keton (1 eq) en een amine (1 eq) in droog DMF werd gedurende 4 uur bij kamertemperatuur geroerd in aanwezigheid van moleculaire zeven.
- 10 Bij het resulterende reactiemengsel werden kaliumformiaat (2 eq) en palladiumacetaat (katalytische hoeveelheid 0,02 eq) gevoegd. Het mengsel werd op 40-60°C verhit tot volledige reactie (TLC) en na koeling werd het met ijswater verdund. Het mengsel werd geëxtraheerd met een passend op-
- 15 losmiddel (zoals methyleenchloride, ethylacetaat, of chloroform). De organische laag werd afgescheiden, gedroogd en geconcentreerd tot het gewenste amide. Zuivering kan nodig zijn.

20 Algemene procedure C:

Reductie van keton of aldehyde met natriumboriumhydride

- Een mengsel van een aldehyde of een keton (1 eq) en natriumboriumhydride (1-10 eq) in een passend oplosmiddel (methanol of ethanol) werd ter voltooiing van reactie
- 25 (TLC) gedurende 10 min. bij kamertemperatuur bij 0°C geroerd. Het mengsel werd tot een klein volume geconcentreerd, met water afgeschikt en geëxtraheerd met een passend oplosmiddel (zoals methyleenchloride, ethylacetaat, of chloroform). De organische laag werd afgescheiden, ge-
- 30 droogd en geconcentreerd tot het gewenste amide. Zuivering kan nodig zijn.

Algemene procedure D:

N-tBOC ontschermpprocedure

- 35 Bij een oplossing van N-tBOC verbinding in 1,4-dioxan (0,03-0,09 M) werd onder stikstof 4 N HCl in 1,4-dioxan of watervrij HCl gas gevoegd. Het reactiemengsel werd bij ka-

mertertemperatuur gedurende 1-24 uur geroerd tot al het uitgangsmateriaal was verbruikt (TLC). De oplossing werd geconcentreerd en in vacuo gepompt. Het uiteindelijke HCl zout van het overeenkomstige amine werd met name zonder verdere zuivering gebruikt.

Bereiding A

[1-(5-Methyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-butyl]-carbaminezuur tert-butylester

10 Een mengsel van 2-tert-butoxycarbonylamino-pentanzuur (1,0 eq), 2-amino-5-methylthiazool (1,0 eq), HOBT (1,05 eq), EDC . HCl (1,2 eq) en een triethylamine (4 eq) in methyleenchloride werd een nacht bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel werd met water afgeschikt en met methyleenchloride geëxtraheerd. De organische laag werd met 15 verdund HCl gewassen, afgescheiden, op natriumsulfaat gedroogd en gefiltreerd. Het oplosmiddel werd bij verlaagde druk verwijderd ter verkrijging van product. $M+1=314,3$, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7,11 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 1,54 (m, 2H), 1,34 (t, 9H), 1,2-1,4 (m, 2H), 0,83 (t, 3H) 20 ppm.

De volgende verbindingen werden bereid met analoge methoden als die boven beschreven voor preparaat A:

25 {1-[5-(1-Ethyl-propyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-butyl}-carbaminezuur tert-butylester,
 $M+1=370,4$,
 {1-(5-Isopropyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-butyl}-carbaminezuur tert-butylester,
 30 $M+1=342,5$,
 {1-(4,5-Dimethyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-butyl}-carbaminezuur tert-butylester,
 $M+1=328,4$,
 {1-[5-(5-Methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-butyl}-carbaminezuur tert-butylester, 35
 $M+1=442,5$,

{1-[5-(5-Methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-ethyl}-carbaminezuur tert-butylester,
M+1=414,4,

[1-(4,5-Dimethyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-butyl]-
5 carbaminezuur tert-butylester,
M+1=328,4,

[1-(Thiazol-2-ylcarbamoyl)-butyl]-carbaminezuur tert-butylester, M+1=300,3,

2-(2-tert-Butoxycarbonylamino-butyrylamino)-4-
10 trifluormethyl-thiazol-5-carbonzuur ethylester, M+1=426,3,

{1-[5-(5-Methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-propyl}-carbaminezuur tert-butylester,
M+1=428,3,

[1-(5-Isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-
15 carbaminezuur tert-butylester, M+1=314,2,

[1-(5-Isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-propyl]-
carbaminezuur tert-butylester, M+1=328,3,

[1-(5-Broom-thiazol-2-ylcarbamoyl)-butyl]-carbamine-
zuur tert-butylester, M+1=378,1, 380,0,

20 {1-[5-(5-Hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-butyl}-carbaminezuur tert-butylester,
M+1=428,5,

{1-[5-(1,3,3-Trimethyl-butyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-
butyl}-carbaminezuur tert-butylester, M+1=398,3,

25 (1-{5-[1-(3,3-Dimethylbutylamino)-propyl]-thiazol-2-ylcarbamoyl}-butyl)-carbaminezuur tert-butylester,
M+1=439,6,

[1-(5-Propionyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-butyl]-
carbaminezuur tert-butylester, M+1=356,4,

30 {1-[5-(5-Methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-propyl}-carbaminezuur tert-butylester,
M+1=428,3,

Bereiding B

35 2-Amino-N-(5-isopropyl-thiazol-2-yl)-propionamide

4N HCl in 1,4-dioxan (20 ml) werd toegevoegd aan {1-[5-(5-methoxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-

propyl}-carbaminezuur tert-butylester (3,6 g, 8,43 ml) en 20 min. bij kamertemperatuur geroerd. De reactieoplossing werd geconcentreerd en in vacuo gepompt onder verkrijging van de titelverbinding (3,0 g, 98 %) als een gele olie.

5 De volgende verbindingen werden bereid volgens analoge methoden als boven beschreven voor bereiding B:

- 2-Amino-pentaanzuur (5-methyl-thiazol-2-yl)-amide,
 2-Amino-pentaanzuur [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-
 10 hexyl)-thiazol-2-yl]-amide, $M+1=270,709$
 2-Amino-pentaanzuur [5-(1-propyl-butyl-thiazol-2-yl)-
 amide, $M+1=298,4$,
 2-Amino-N-[5-(1-propyl-butyl)-thiazol-2-yl]-butyr-
 amide, $M+1=284,3$,
 15 2-Amino-N-[5-(1-propyl-butyl)-thiazol-2-yl]-propion-
 amide, $M+1=270,3$,
 2-Amino-pentaanzuur [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-
 yl]-amide, $M+1=270,3$,
 2-Amino-N-[5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-propion-
 20 amide,
 2-Amino-N-[5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-butyr-
 amide,
 2-Amino-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-
 2-yl]-propionamide, $M+1=314,3$,
 25 2-Amino-pentaanzuur (4,5-dimethyl-thiazol-2-yl)-
 amide, $M+1=228,3$,
 2-Amino-pentaanzuur thiazol-2-yl]-amide, $M+1=200,2$,
 2-(2-Amino-butyrylamino)-4-trifluormethyl-thiazol-5-
 carbonzuur ethylester, 1H NMR(CD_3OD) δ 4,39 (q, 2H), 4,10
 30 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,38 (t, 3H), 1,07 (t, 3H) ppm,
 2-Amino-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-
 2-yl]-butyramide, $M+1=328,4$,
 2-Amino-N-(5-isopropyl-thiazol-2-yl)-propionamide,
 $M+1=214,2$,
 35 2-Amino-N-(5-isopropyl-thiazol-2-yl)-butyramide,
 $M+1=228,2$,
 2-Amino-pentaanzuur (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide,

M+1=242,3,

2-Amino-pentaanzuur [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide, M+1=328,5,

5 Voorbeeld 1

2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]pentaanzuur (5-acetyl-thiazol-2-yl)-amide

Een mengsel van 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (271 mg, 1 mmol), 5-acetyl-2-amino-thiazool (223 mg, 1 mmol), HOBt (165 mg, 1,2 mmol), EDC, HCl (290 mg, 1,5 mmol) en triethylamine (0,6 ml) in methyleenchloride (20 ml) werd een nacht bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel werd afgeschrikt met water en met methyleenchloride geëxtraheerd. De organische laag werd gewassen met verdund HCl, afgescheiden, gedroogd en geconcentreerd. Het residu werd gezuiverd door Shimadzu HPL onder verkrijging van de titelverbinding als een gele olie. LC-MS, RT 2,3 min, M+1=496,3.

20 Voorbeeld 2

2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]pentaanzuur (5-acetyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide

Bij een oplossing van 5-acetyl-2-amino-4-methylthiazool (2,19 g, 14,02 mmol) in een mengsel van THF (10 ml) en toluen (20 ml) werd bij kamertemperatuur 2 M AlMe₃ in toluen (7 ml, 14 mmol) gevoegd en 1 uur geroerd. Er werd 2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur-methylester (2,000 g, 7,01 mmol) toegevoegd en het resulterende mengsel werd een nacht onder terugvloei-koeling verhit. Het mengsel werd afgeschrikt met Rochelle zout en met ethylacetaat geëxtraheerd. De organische laag werd gewassen met water, verdund HCl en pekkel, afgescheiden, gedroogd en geconcentreerd tot 2,48 g titelverbinding als een oranje vaste stof. De vaste stof werd gezuiverd door silicagelkolomchromatografie onder gebruik van 1 % methanol in methyleenchloride als eluceermiddel onder verkrijging van de titelverbinding als een gele vaste stof. LC-MS

RT 2,3 min, M+1=410,3, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) d 6,86 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,10 (d, 1H, NH), 4,68 (m, 1H), 3,65 (Abq, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,34 (m, 2H), 0,92 (t, 3H) ppm.

5

Voorbeeld 3

2-[2-(Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentaanzuur (5-formyl-thiazol-2-yl)-amide

Een mengsel van (S,S)-2-(2-hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentaanzuur (1,09 g, 4,71 mmol), 2-amino-thiazool-5-carbaldehyde (0,606 g, 4,71 mmol), HOBT (0,763 g, 5,65 mmol), EDC · HCl (1,348 g, 7,07 mmol) en triethylamine (2,7 ml, 18,84 mmol) in methyleenchloride (50 ml) werd een nacht bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel werd afgeschrikt met water en met methyleenchloride gedroogd. De organische laag werd gewassen met verdund HCl, afgescheiden, gedroogd en geconcentreerd. Het residu werd door silicagelkolomchromatografie gezuiverd onder gebruik van 2 % methanol in methyleenchloride als elueermiddel onder verkrijging van de titelverbinding (505 mg) als een gele vaste stof.

Voorbeeld 4

2-(2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino)pentaanzuur [5-(2,2,2-trifluor-1-hydroxyethyl)-thiazol-2-yl]-amide

Bij een oplossing van 2-(2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino)-pentaanzuur (5-trifluoracetyl-thiazol-2-yl)-amide (43 mg) in methanol (2 ml) werd bij kamertemperatuur natriumboriumhydride (43 mg) gevoegd en 10 min geroerd. Het mengsel werd afgeschrikt met water, tot een klein volume geconcentreerd en met methyleenchloride geëxtraheerd. De organische laag werd afgescheiden, gedroogd, gefiltreerd en geconcentreerd tot de titelverbinding (47 mg), die door HPLC werd gezuiverd tot een witte vaste stof (18 mg) als een mengsel van twee isomeren.

Voorbeeld 5

2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]pentaanzuur (4-methyl-5-(1-propylamino-ethyl)-thiazol-2-yl)-amide

Een mengsel van 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-acetyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide (100 mg, 0,24 mmol, n-propylamine (0,5 ml), natriumcyanoborohydride (100 mg, 1,59 mmol), azijnzuur (0,1 ml), natriumacetaat (100 mg) en watervrij natriumsulfaat (100 mg) in dichloorethaan werd gedurende een nacht in een oliebad op 45°C verhit. Het mengsel werd met water afgeschrikt en met methyleenchloride geëxtraheerd. De organische laag werd afgescheiden, gedroogd en geconcentreerd tot de titelverbinding (217 mg) als een olie. De olie werd gezuiverd door shimadzu HPLC onder verkrijging van de verbinding als een witte vaste stof (45 mg). LC-MS RT 1,6 min, M-1=451, ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 8,5 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 5,87 (brs, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,52 (Abq, 2H), 2,2-2,6 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,2-1,7 (m, 6H), 1,25 (d, 3H), 0,85 (t, 3H), 0,84 (t, 3H) ppm.

De volgende verbindingen werden bereid volgens analooge methoden als boven beschreven in voorbeeld 5:

- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-(1-butylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 25 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (4-methyl-5-(1-propylamino-ethyl)-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [4-fenyl-5-(piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-[1-(2-methoxy-ethylamino)-ethyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide,
- 30 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [4-methyl-5-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-[(1-benzyl-piperidin-4-ylamino)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide,
- 35

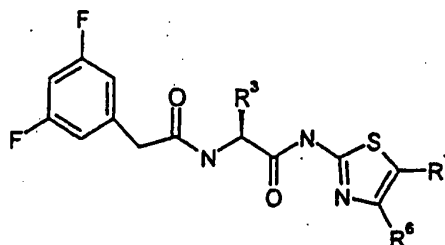
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [4-
methyl-5-(1-methylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(1-ethylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide,
- 5 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(1-isopropylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
[1-(2-hydroxy-ethylamino)-ethyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-
amide,
- 10 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [4-
methyl-5-(1-morfolin-4-yl-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {4-
methyl-5-[1-(4-methylpiperazin-1-yl)-ethyl]-thiazol-2-yl}-
amide,
- 15 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-
{ [ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-methyl}-thiazol-2-yl)-
amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
[1-(3,3-dimethylbutylamino)-ethyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-
amide,
- 20 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(1-isobutylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {4-
methyl-5-[1-(3-methylbutylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-
amide,
- 25 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-
morfolin-4-ylmethyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
[(butyl-ethyl-amino)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide,
- 30 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
[(1-ethyl-propylamino)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-
ethylaminomethyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-
dimethylaminomethyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 35 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(isopropylamino-methyl)-thiazol-2-yl]-amide,

- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur (5-aminomethyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur {5- [(3-methyl-butylamino) -methyl] -thiazol-2-yl} -amide,
- 5 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur {5- [(3,3-dimethyl-butylamino) -methyl] -thiazol-2-yl} -amide,
- 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur [5- (isobutylamino-methyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur
- 10 (5- { [methyl- (3-methyl-butylamino) -methyl] -thiazol-2-yl} -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [4-methyl-5- (1-fenethylamino-ethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
- 15 (1-benzylamino-ethyl) -4-methyl-thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur {4-methyl-5- [1- (2,2,2-trifluorethylamino) -ethyl] -thiazol-2-yl} -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
- 20 (1-dimethylamino-ethyl) -4-methyl-thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur {5- [1- (2-hydroxy-ethylamino) -ethyl] -4-methyl-thiazol-2-yl} -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
- 25 (1-isobutylamino-ethyl) -4-methyl-thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [(2- {2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentanoylamino} -thiazol-5-ylmethyl) -amino] -pentaanzuur-methylester,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
- 30 (1-isopropylamino-ethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5- (1-butylamino-ethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5- (1-benzylamino-ethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 35 2- [2- (3,5-Difluorfenyl) -acetylamino] -pentaanzuur {5- [1- (3,3-dimethylbutylamino) -ethyl] -thiazol-2-yl} -amide,

- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
[1-(3-methyl-butylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (4-
methyl-5-(1-methylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide,
5 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (4-
methyl-5-(1-methylamino-ethyl)-thiazol-2-yl)-amide,
2-[(2-{2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-penta-
noylamino}-thiazol-5-ylmethyl)amino]-pentaanzuur,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
10 [1-(2-hydroxy-ethylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
(1-fenethylamino-ethyl)-thiazol-2-yl}amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
(1-morfolin-4-yl-ethyl)-thiazol-2-yl}amide,
15 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
[1-(1-benzylpyrrolidin-3-ylamino)-ethyl]-thiazol-2-
yl}amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
[1-(2-methoxy-ethylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide,
20 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
(1-isobutylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
(1-isobutylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
25 (1-propylamino-ethyl)-thiazol-2-yl}amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
[1-(3,3-dimethylbutylamino)-2,2,2-trifluor-ethyl]-thiazol-
2-yl}-amide,

De volgende verbindingen, die in onderstaande tabel-
30 len 1-3 worden opgesomd, werden bereid volgens analoge me-
thoden als boven beschreven.

Tabel 1



5

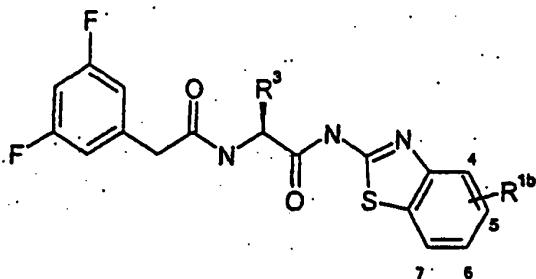
Voorbeeld	R ³	R ⁷	R ⁶	MW	Massa (M+1)	Massa (M-1)
6	Me	COOEt	Ph	365,4	474,3	
7	<i>n</i> -Pr	H	COOEt	439,5	440,2	
8	<i>n</i> -Pr	S(O ₂)- <i>p</i> -Ph-NO ₂	H	538,6	539,2	
9	<i>n</i> -Pr	S(O ₂)- <i>p</i> -Ph-NHOH	H	524,6	525,3	
10	<i>n</i> -Pr	S(O ₂)- <i>p</i> -Ph-NH ₂	H	545	509,3	
11	Et	2-(5-Br-thieno)	H	500,4	502,2	
12	<i>n</i> -Pr	S(O ₂)- <i>p</i> -Ph-NHCH ₂ Ph	H	598,7	599,4	
13	<i>n</i> -Pr	Me	H	367,4	368,2	
14	<i>n</i> -Pr	Me	Me	381,4	382,3	
15	<i>n</i> -Pr	NO ₂	H	398,4	399,3	
16	<i>n</i> -Pr	H	H	353,4	354,3	
17	<i>n</i> -Pr	Cl	H	387,8	388,2	
18	<i>n</i> -Pr	H	Me	367,4	368,3	
19	<i>n</i> -Pr	H	CH ₂ COOH	411,4	412,3	
20	<i>n</i> -Pr	NH ₂	H	368,4	369,2	
21	<i>n</i> -Pr	S(O ₂)- <i>p</i> -Ph-Cl	H	528,0	528,3	
22	<i>n</i> -Pr	C(Me)(CH ₂) ₃ C(Me) ₂ (OMe)	H	481,6	482,4	
23	Et	Cyclopentyl	H	407,5	408,3	
24	Et	SMe	H	385,5	386,3	
25	Et	<i>i</i> -Pr	H	381,4	382,5	
26	<i>n</i> -Pr	H	CH ₂ CON(Et) (<i>n</i> -Bu)	494,6	495,5	

27	<i>n</i> -Pr	H	CH ₂ CONHCH ₂ Ph	500,6	501,4	
28	<i>n</i> -Pr	Br	H	432,3	432,2, 434,2	
29	Et	Ph	Ph	491,6	214,2	
30	Et	C(=O)Me	H	381,4	382,5	
31	Et	H	CH ₂ CONHEt	438,5	439,3	
32	Et	CH(Me)(Et)	H	395,5	396,5	
33	<i>n</i> -Pr	H	CH ₂ CONHCH ₂ - cyclopropyl	464,5	465,4	
34	Et	H	C(Me) ₂ (COOEt)	453,5	454,4	
35	Et	<i>p</i> -Ph-F	H	433,5	433,5	
36	<i>n</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	H	395,5	396,4	
37	<i>n</i> -Pr	COOEt	CH ₂ OEt	483,5	484,2	
38	<i>n</i> -Pr	CONH ₂	H	396,4	397,5	
39	<i>n</i> -Pr	NMePh	H	458,5	459,5	
40	<i>n</i> -Pr	C(=O)N- <i>p</i> -Ph-Cl	H	521	521,6	
41	<i>n</i> -Pr	H	CH ₂ COOEt			
42	Et	H	CH(=NOMe)(CO OEt)	468,5	469,4	
43	<i>n</i> -Pr	COOMe	H	411,4	412,3	
44	<i>n</i> -Pr	COMe	H	395,4	396,3	
45	<i>n</i> -Pr	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ C Me ₂ (OMe)]	H	511,6	512,6	
46	Et	CH(Me)(CH ₂ CH ₂ CH= CMe ₂)	H	449,6	450,4	
47	<i>n</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	H			
48	Me	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ C Me ₂ (OH)]	H	453,6	454,4	
49	Me	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ C Me ₂ (OMe)]	H	467,6	468,4	
50	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(CH ₂ CMe ₃)	H	451,6	452,4	
51	<i>n</i> -Pr	CMe ₂ (OH)	H	411,5	412,3	
52	Et	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ C Me ₂ (OMe)]	H	481,2	482,2	
53	<i>n</i> -Pr	C(Et) ₂ (OH)	H	439,5	440,3	
54	Et	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ C	H	481,6	482,2	

		Me ₂ (OMe)]				
55	Me	CH(Me)(CH ₂ CH ₂ CH=CMe ₂)	H	435,5	436,3	
56	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NH- <i>n</i> Bu)	H	452,6	453,2	
57	<i>n</i> -Pr	CH ₂ Et	H	423,5	424,3	
58	<i>n</i> -Pr	CH(<i>n</i> -Pr) ₂	H	451,6	452,3	
59	<i>n</i> -Pr	CH(Et)(CH ₂ CHMe ₂)	H	451,6	452,2	
60	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(OH)	H	397,5	398,3	
61	<i>n</i> -Pr	COMe	Me	409,45	410,3	
62	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NH- <i>n</i> Bu)	Me	466,6	467,4	
63	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NH- <i>n</i> Pr)	Me	452,6	453,4	
64	<i>n</i> -Pr	Et	H	381,5	382,0	
65	<i>n</i> -Pr	CHO	H	381,4	382,0	
66	<i>n</i> -Pr	SEt	H	413,5	414,9	
67	<i>n</i> -Pr	CH ₂ SCH ₂ COOEt	H	485,6	485,9	
68	<i>n</i> -Pr	(S)-CH(Me)(OH)	Me	411,5	412,1	
69	<i>n</i> -Pr	(R)-CH(Me)(OH)	Me	411,5	412,1	
70	<i>n</i> -Pr	C(Et)(=CHMe)	H	421,5	422,2	
71	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NH-CH ₂ CH ₂ OMe)	Me	468,6		467,3
72	<i>n</i> -Pr	C(Me)(=CHMe)	H	435,5	436,3	
73	<i>n</i> -Pr	C(CH ₂ CHMe ₂)(=CH ₂)	H	435,5	436,3	
74	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHMe)	Me	424,5		423,5
75	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHEt)	Me	438,5		437,5
76	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NH- <i>i</i> Pr)	Me	452,6		451,6
77	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCH ₂ CH ₂ OH)	Me	454,5		453,4
78	Me	CH ₂ Et	H	395,5	396,3	
79	<i>n</i> -Pr	CH ₂ N(Et)(CH ₂ CH ₂ OH)	H	454,5	455,4	
80	<i>n</i> -Pr	C(Me)[NH(CH ₂) ₂ CMe ₃]	Me	494,7	495,5	
81	<i>n</i> -Pr	C(Me)(NHCH ₂ CHMe ₂)	Me	466,6		465,3
82	<i>n</i> -Pr	C(Me)[NH(CH ₂) ₂ CHMe ₂]	Me	480,2	481,5	
83	<i>n</i> -Pr	CH ₂ OH	H	383,4	384,3	
84	<i>n</i> -Pr	CH ₂ NEt(<i>n</i> -Bu)	H	466,6		465,3
85	<i>n</i> -Pr	CH ₂ NHCH ₂ Et	H	452,6	453,4	
86	<i>n</i> -Pr	CH ₂ NHEt	H	410,5		409,2
87	<i>n</i> -Pr	CH ₂ NMe ₂	H	410,5	411,3	

88	<i>n</i> -Pr	CH ₂ NHCHMe ₂	H	424,5	425,3	
89	<i>n</i> -Pr	CH ₂ NH ₂	H	382,4	381,3	
90	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCH ₂ CH ₂ Ph)	Me	514,6	515,4	
91	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCH ₂ Ph)	Me	500,6	501,5	
92	<i>n</i> -Pr	COMe	H	395,4	396,4	
93	<i>n</i> -Pr	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ C Me ₂ (OH)]	H	481	483,5	
94	<i>n</i> -Pr	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ C Me ₂ (OMe)]	H	495,6	497,6	
95	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(CH ₂ CH ₂ CH= CMe ₂)	H	463,6	465,5	
96	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCH ₂ CF ₃)	Me	492,5	493,4	
97	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NMe ₂)	Me	438,5		437,4
98	<i>n</i> -Pr	CH ₂ NHCH(<i>n</i> - Pr)(COOMe)	H	496,6	497,3	
99	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCHMe ₂)	H	438,5	439,5	
100	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCH ₂ Ph)	H	486,6	487,5	
101	<i>n</i> -Pr	C(Me)[NH(CH ₂) ₂ CMe ₃]	H	480,6	481,6	
102	<i>n</i> -Pr	C(Me)[NH(CH ₂) ₂ CHMe ₂]	H	466,6	467,6	
103	<i>n</i> -Pr	Et	Me	395,5	396,5	
104	<i>n</i> -Pr	(S)-CH(Me)(NHMe)	Me	424,5		423,3
105	<i>n</i> -Pr	(R)-CH(Me)(NHMe)	Me	424,5		423,3
106	<i>n</i> -Pr	CH ₂ NHCH(<i>n</i> - Pr)(COOH)	H			
107	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCH ₂ CH ₂ OH)	H	440,5	441,5	
108	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCH ₂ CH ₂ Ph)	H	500,6	501,5	
109	<i>n</i> -Pr	C(=O)CF ₃	H	449,4	450,3	
110	<i>n</i> -Pr	CMe(OH)(CH ₂ CHOMe ₂)	H	485,5	486,3	
111	<i>n</i> -Pr	CH(OH)(CF ₃)	H	451,4	452,3	
112	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCH ₂ CH ₂ O Me)	H	454,5	455,5	
113	<i>n</i> -Pr	(S)- CH(Me)(NHCH ₂ CHMe ₂)	Me	466,6	467,2	
114	<i>n</i> -Pr	(R)- CH(Me)(NHCH ₂ CHMe ₂)	Me	466,6	467,2	
115	<i>n</i> -Pr	C(Me)(NH- <i>n</i> -Pr)	H	438,5	439,5	
116	<i>n</i> -Pr	CH(CF ₃)[NH(CH ₂) ₂ CMe ₃]	H	534,6	535,4	

Tabel 2

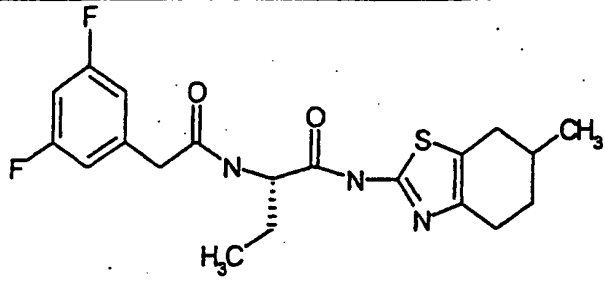
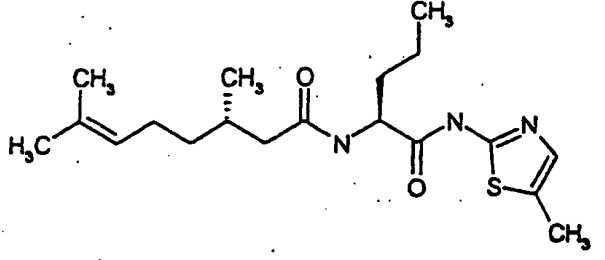
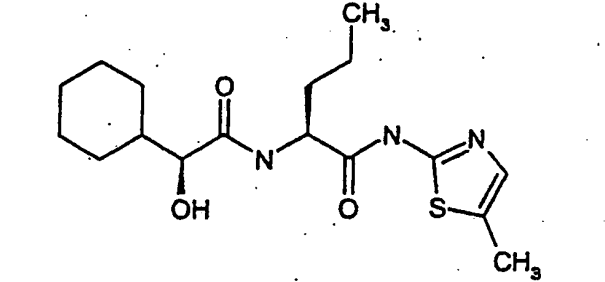
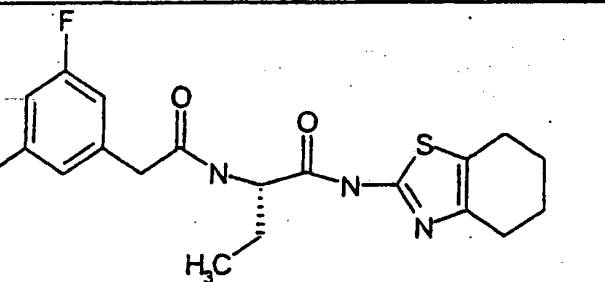
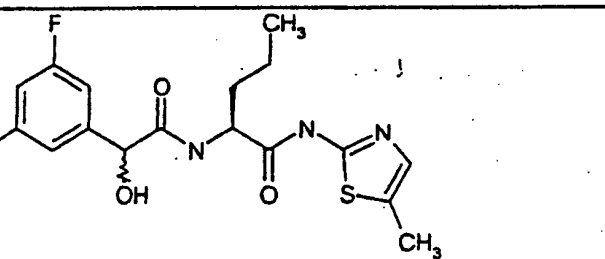


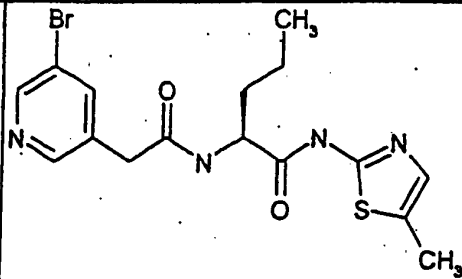
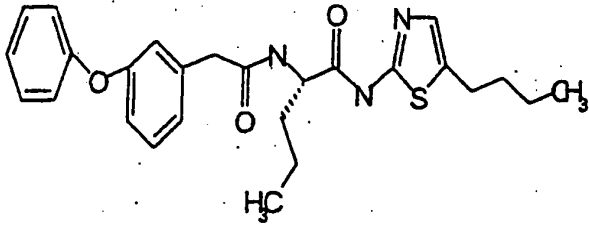
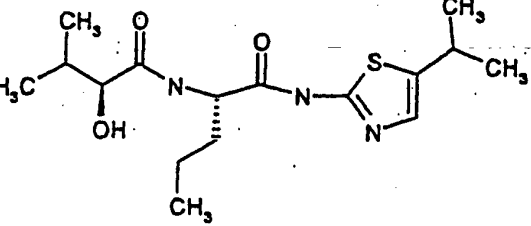
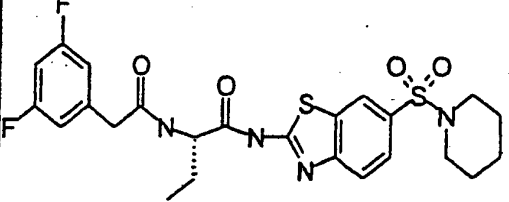
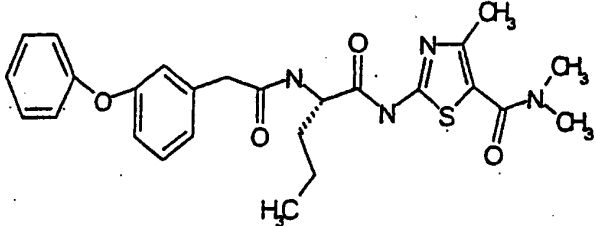
Voorbeeld	R ³	R ^{1b}	MW	Massa spectra (M+1)
117	<i>n</i> -Pr	H	403.5	404,3
118	Et	5-Me	403.5	404,3
119	Et	5-OMe	419.5	420,3
120	Et	5-Cl	423.9	424,4
121	Et	7-Cl	423.9	424,4

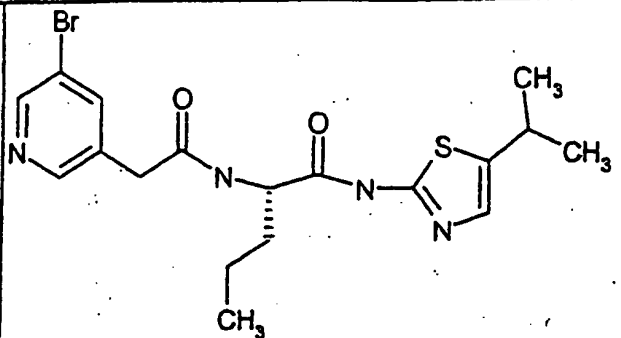
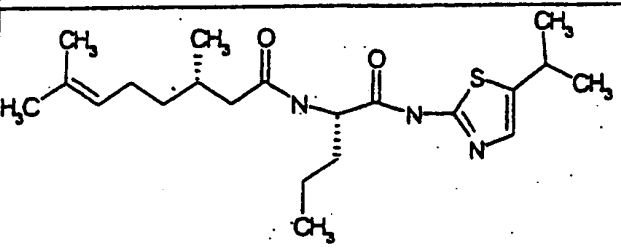
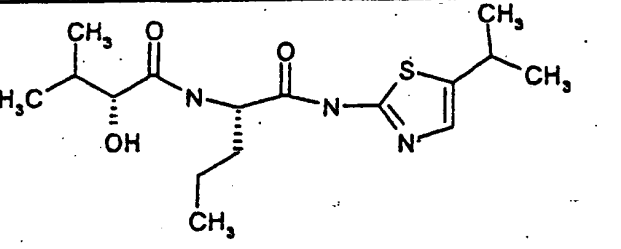
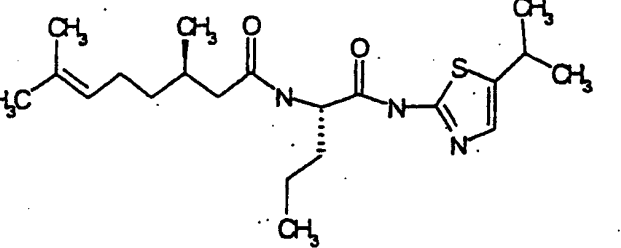
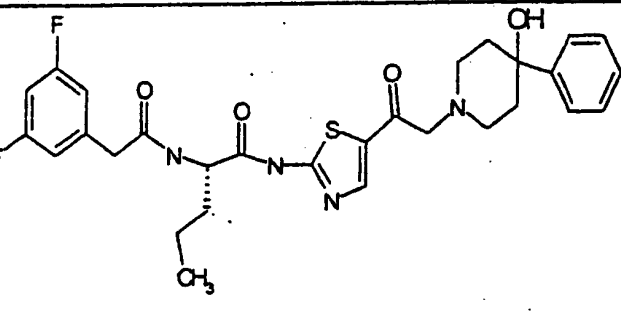
5

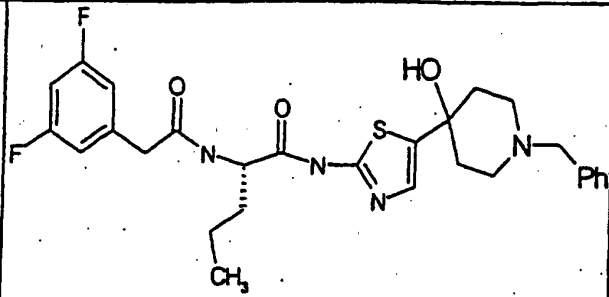
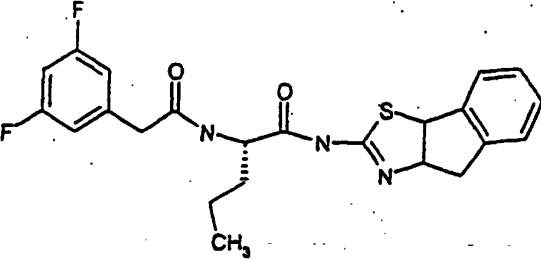
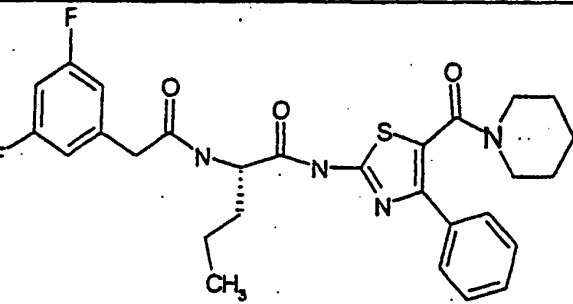
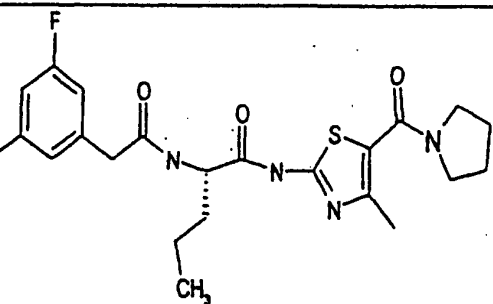
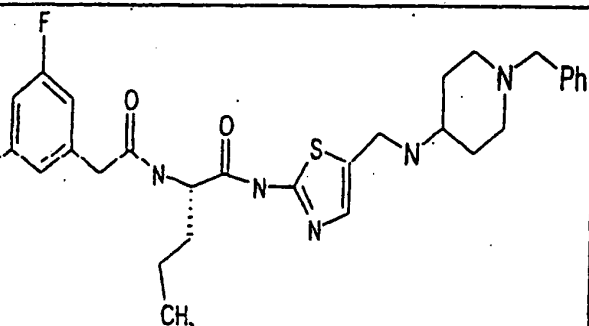
Tabel 3

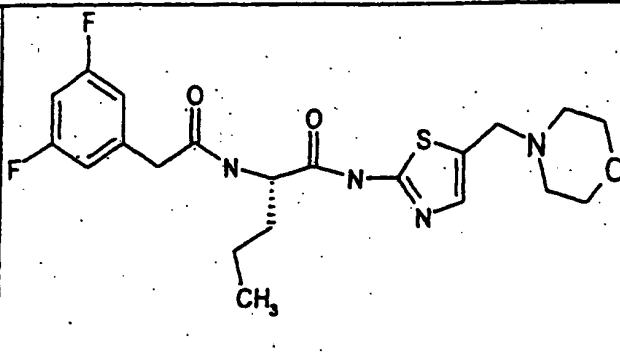
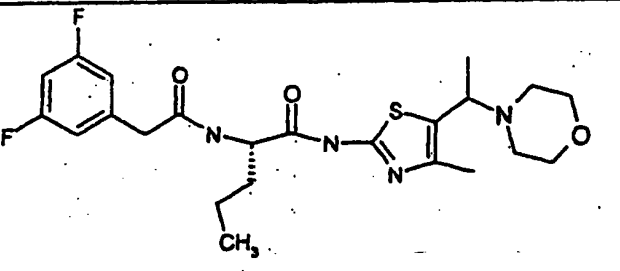
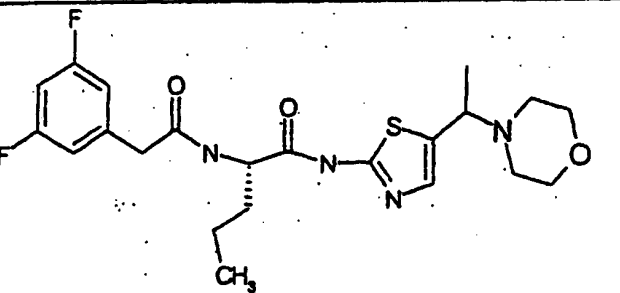
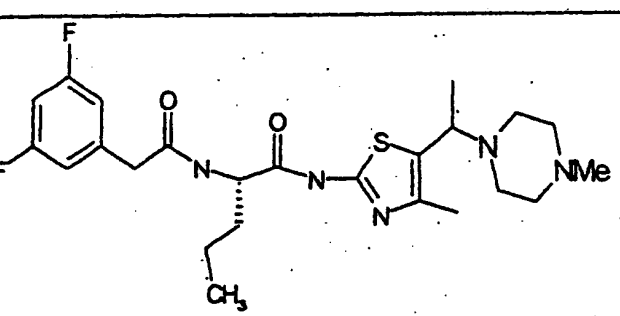
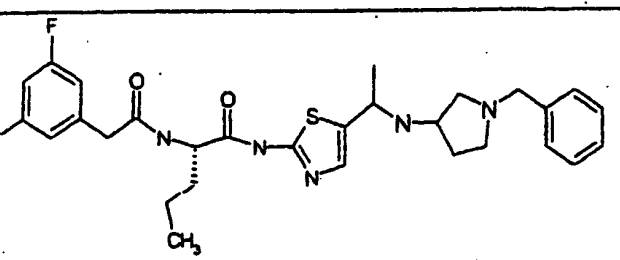
Voorbeeld	Structuur	MW	Massa (M+1)	Massa (M-1)
122		393,5	394,3	
123		407,5	408,3	

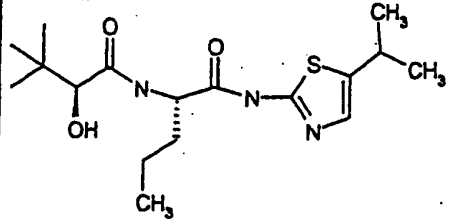
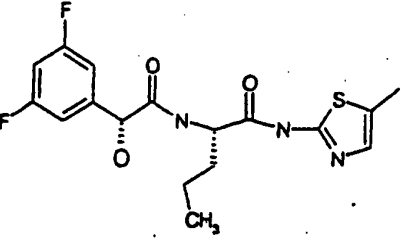
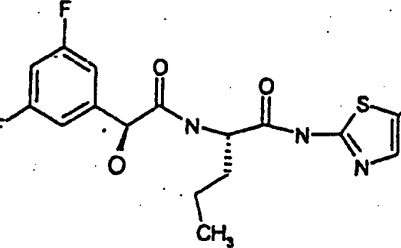
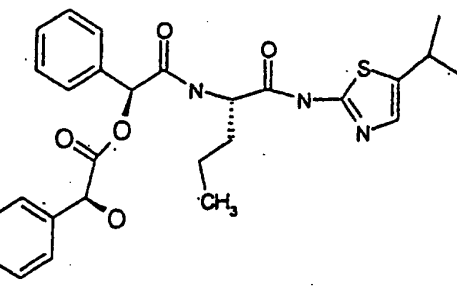
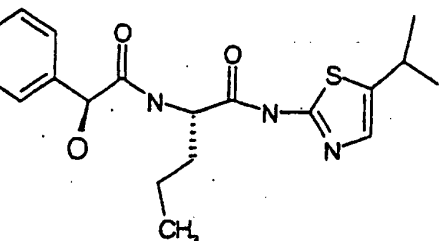
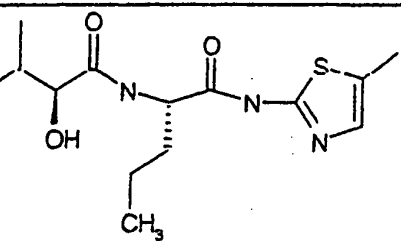
124		407,5	408,4	
125		365,5	366,4	
126		353,5	354,4	
127		393,5	394,4	
128		383,4	384,3	

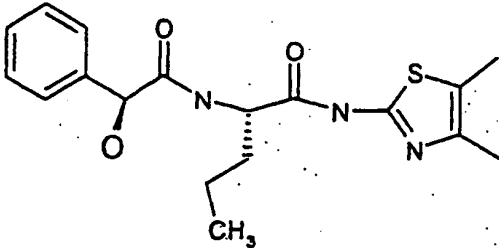
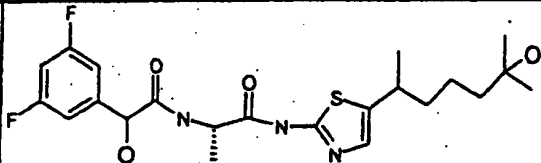
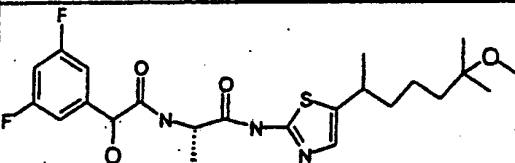
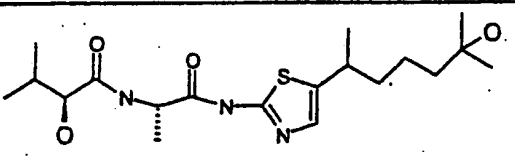
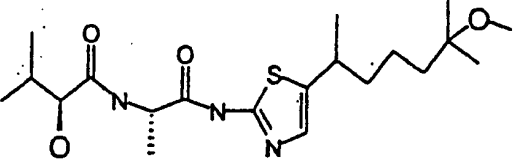
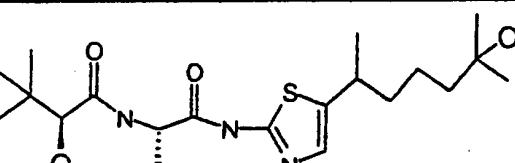
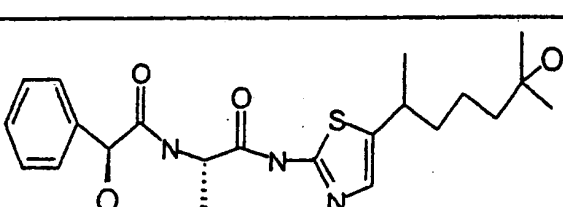
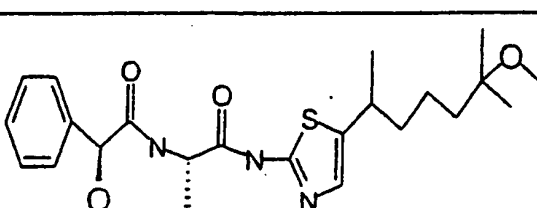
129		411,3	411,2, 413,2	
130		465,6	466,6	
131		341,5	342,1	
132		536,6	537,4	
133		494,6	495,5.	

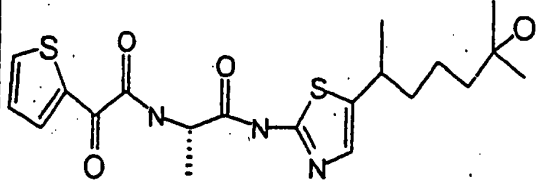
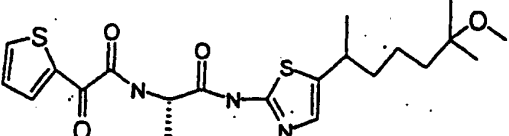
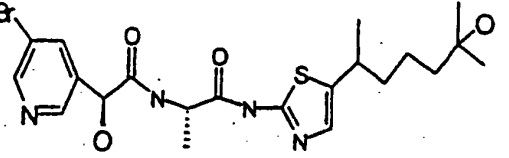
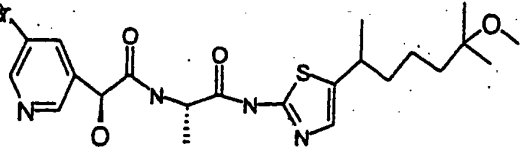
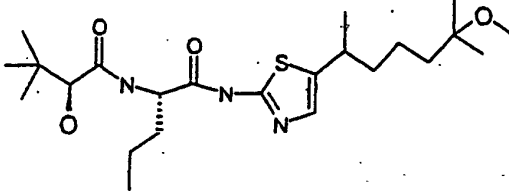
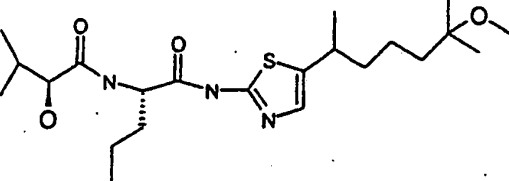
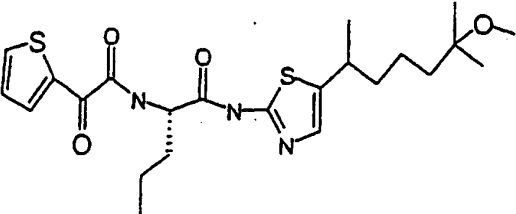
134		439,4	441,3	
135		393,6	394,5	
136		341,5	342,6	
137		393,6	394,6	
138		570,7	571,7	

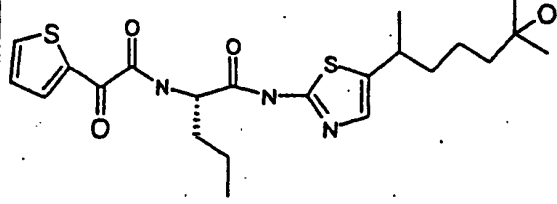
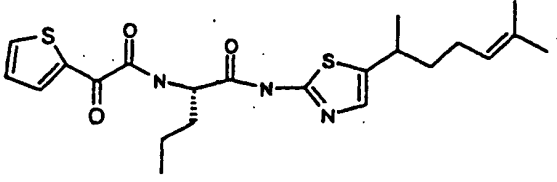
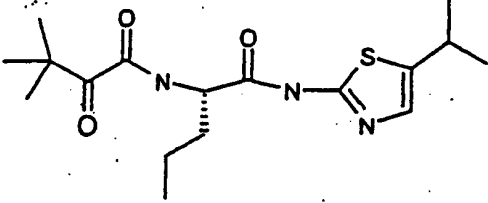
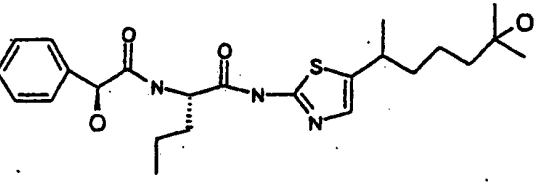
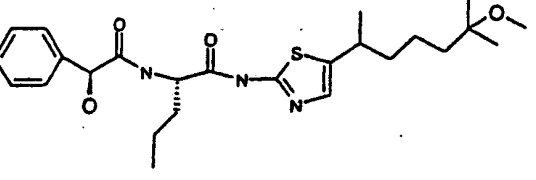
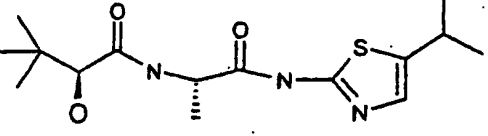
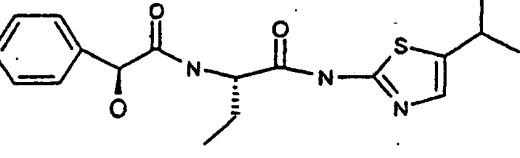
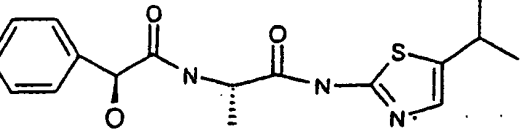
139		542,7	543,1	
140		540,6	541,0	
141		540,6	541,0	
142		464,6		465,4
143		555,7	556,5	

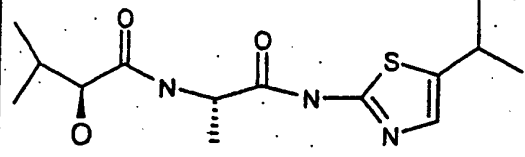
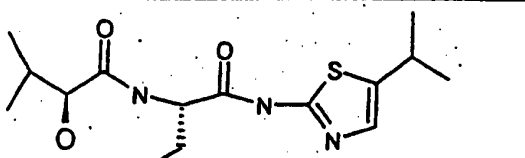
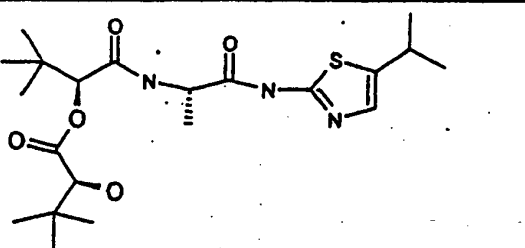
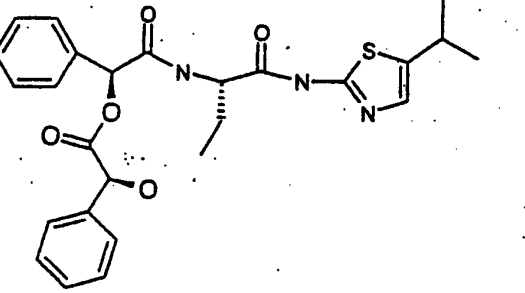
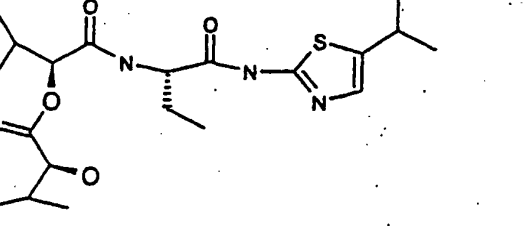
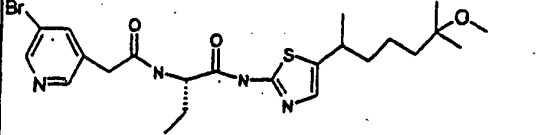
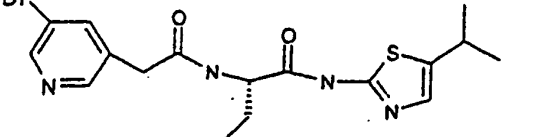
144		452,5	453,2	
145		480,6	479,6	
146		466,6	467,5	
147		493,6	492,6	
148		555,7	556,6	

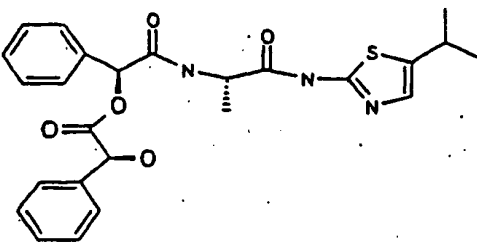
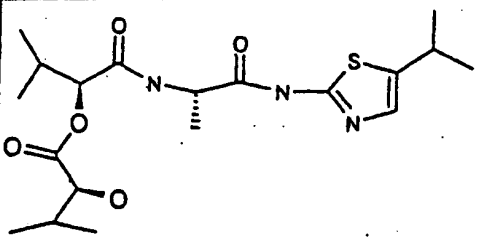
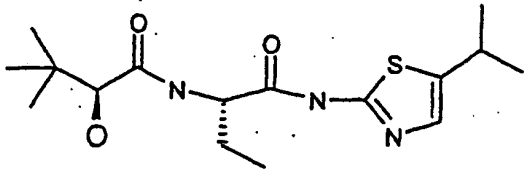
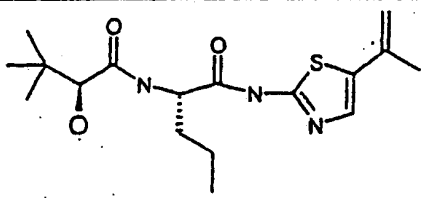
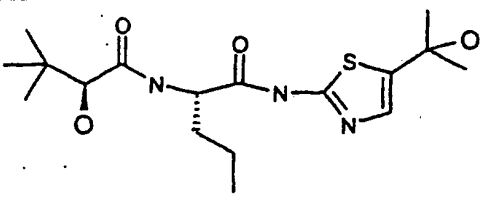
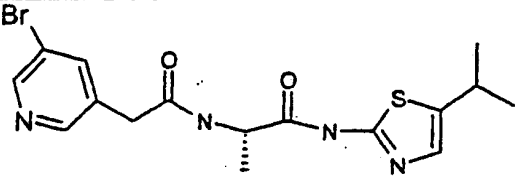
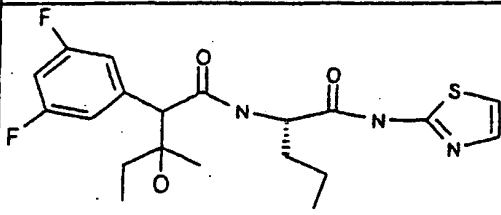
149		355,5	356,4	
150		383,4	384,3	
151		383,4	384,3	
152		509,6	510,4	
153		375,5	376,3	
154		313,4	314,3	

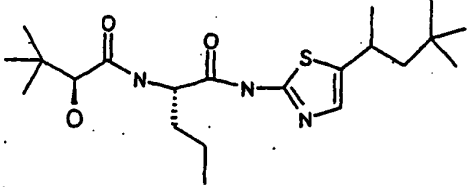
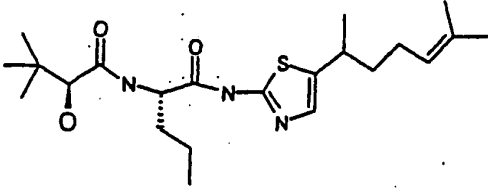
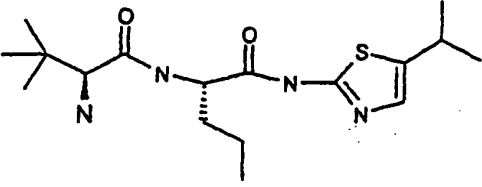
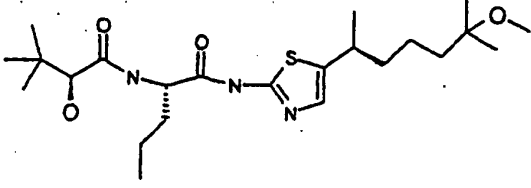
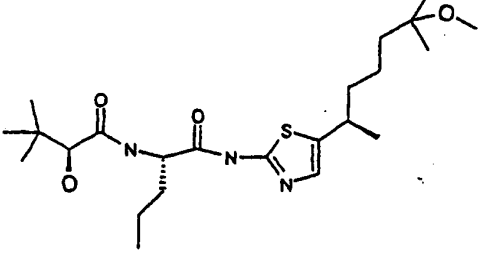
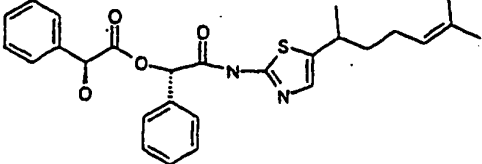
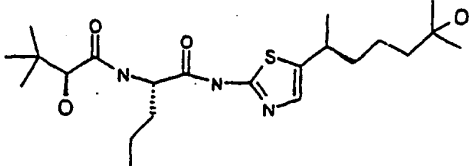
155		361,5	362,4	
156		496,6	470,3	
157		483,6	484,4	
158		399,6	400,4	
159		413,6	414,4	
160		413,6	414,4	
161		433,6	434,4	
162		447,6	448,4	

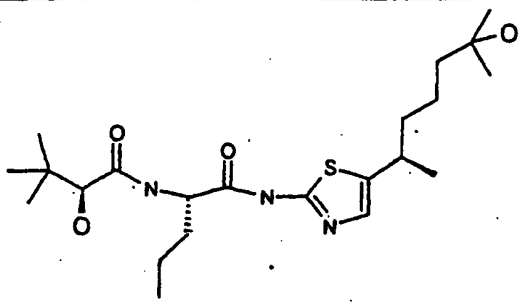
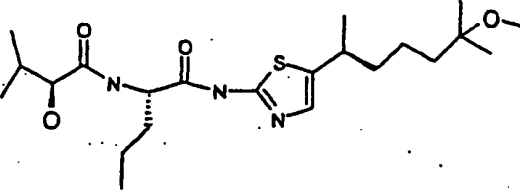
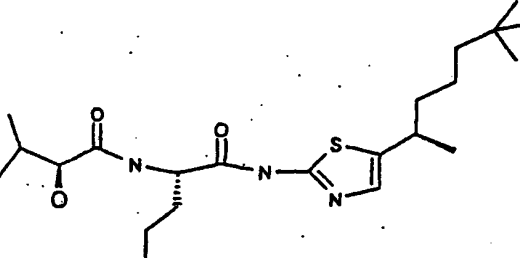
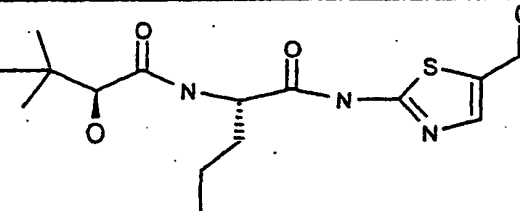
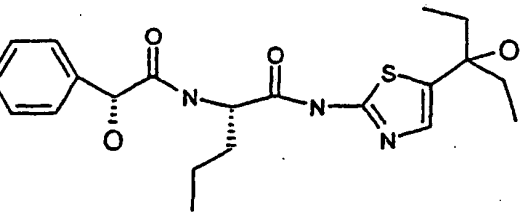
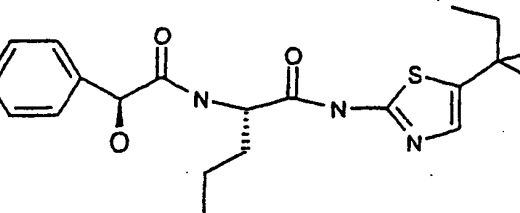
163		437,6	438,4	
164		451,6	452,4	
165		497,5	499,3	
166		511,5	513,3	
167		455,7	456,3	
168		441,6	442,3	
169		479,7	480,3	

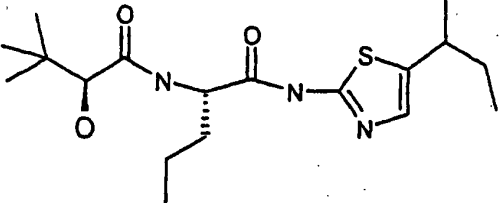
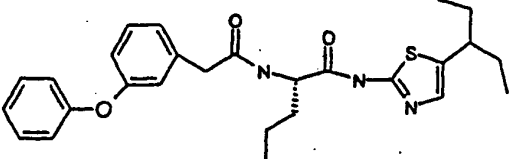
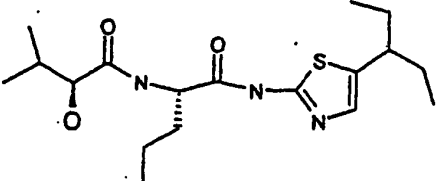
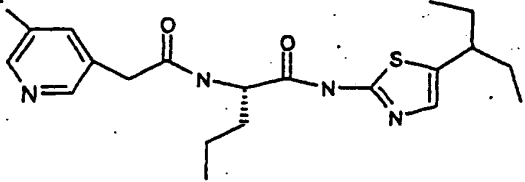
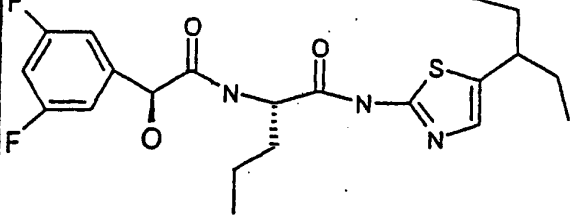
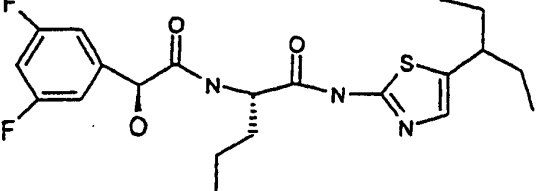
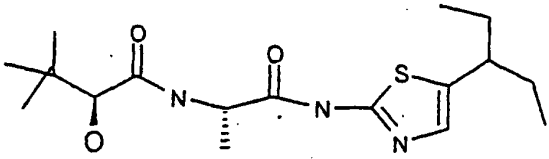
170		465,6	466,3	
171		447,6	448,3	
172		353,5	355,3	
173		461,6	462,3	
174		475,7	476,3	
175		327,4	328,3	
176		361,5	362,3	
177		347,4	348,3	

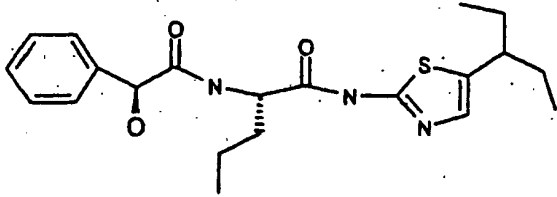
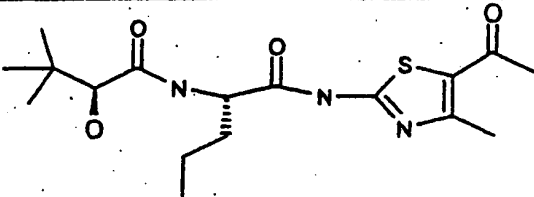
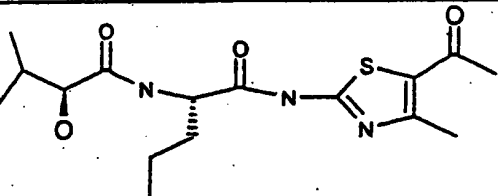
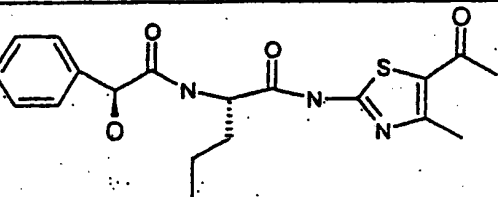
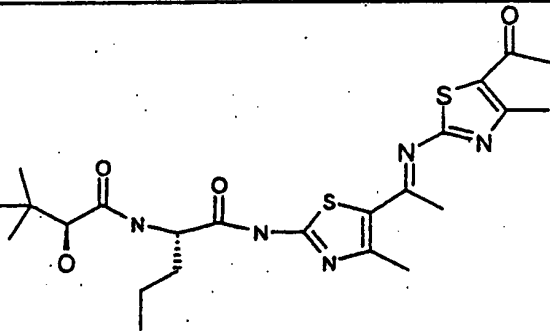
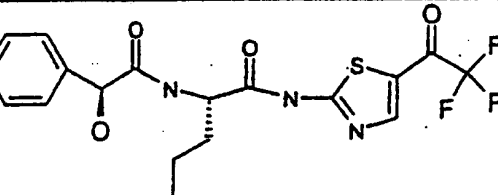
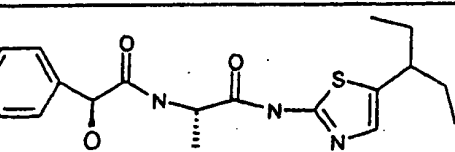
178		313,4	314,2	
179		327,4	328,3	
180		441,6	442,5	
181		495,6	496,4	
182		427,6	428,5	
183		539,54	541,4	
184		425,4	427,3	

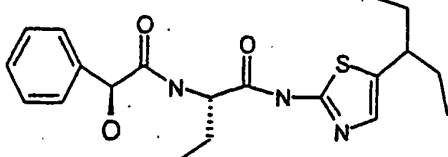
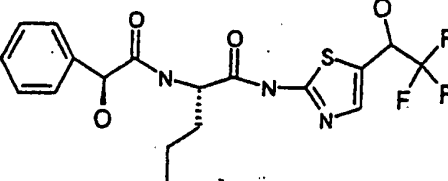
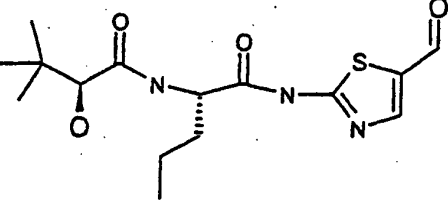
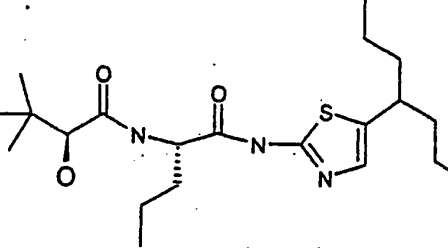
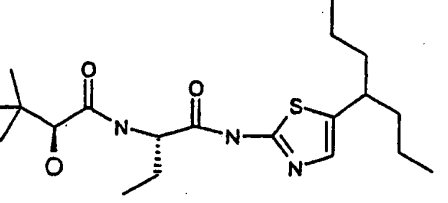
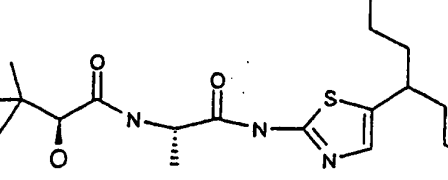
185		481,6	482,4	
186		413,5	414,4	
187		341,5	342,3	
188		353,5	354,3	
189		371,5	372,3	
190		411,3	413,1	
191		425,5	426,2	

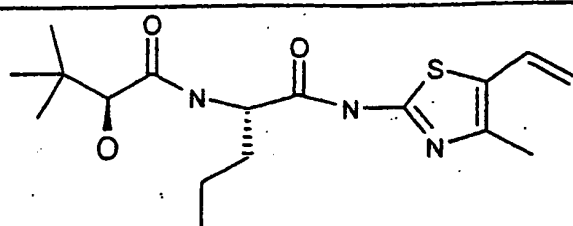
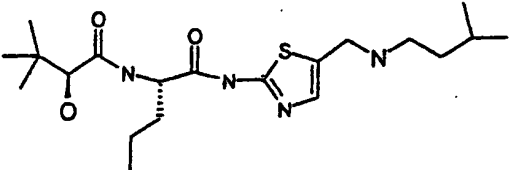
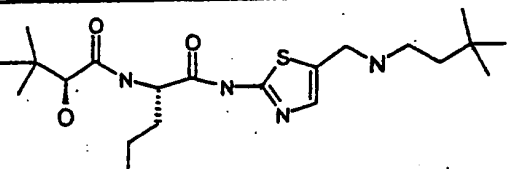
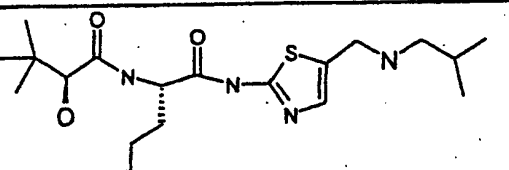
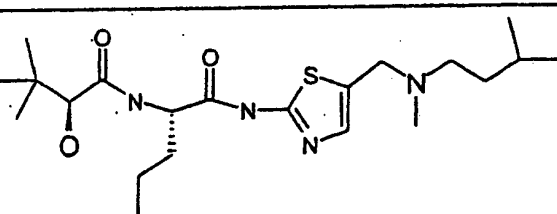
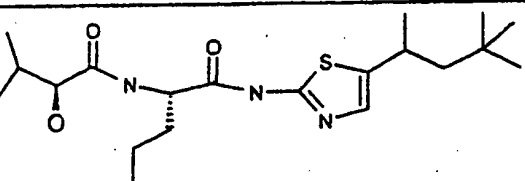
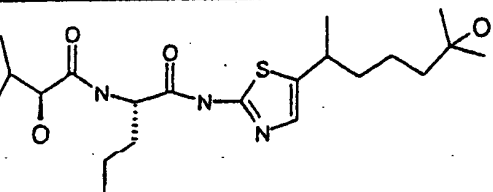
192		411,6	412,3	
193		423,6	424,4	
194		354,5	355,3	
195		455,7	456,3	
196		455,7	456,4	
197		478,6	479,1	
198		441,6	442,5	

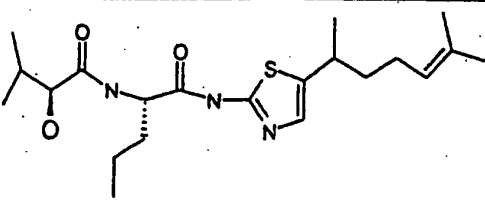
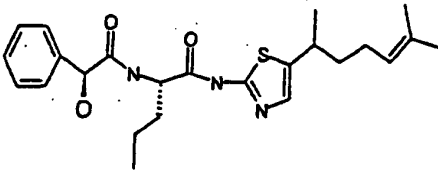
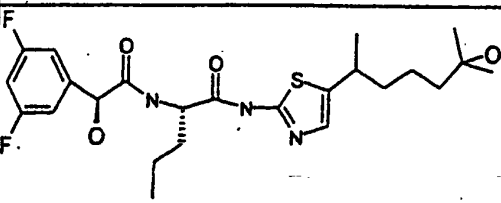
199		441,6	442,5	
200		441,6	442,5	
201		441,6	442,5	
202		355,5	356,4	
203		419,5	420,2	
204		419,5	420,2	

205		383,6	384,4	
206		479,6	480,4	
207		369,5	370,4	
208		467,4	467,2 469,2	
209		439,5	440,3	
210		439,5	440,3	
211		355,5	356,3	

212		403,5	404,4	
213		369,5	370,4	
214		355,5		354,3
215		389,5	390,3	
216		507,7	508,4	
217		429,4	430,2	
218		375,5	376,3	

219		389,5	390,3	
220		431,4	432,4	
221		341,4	342,4	
222		411,6	412,4	
223		397,6	398,4	
224		383,6	384,4	

225		353,5	354,4	
226		412,6	413,5	
227		426,6	427,5	
228		398,6	397,4	
229		426,6	427,3	
230		397,6	398,5	
231		427,6	429,6	426,5

232		409,6	411,5	
233		443,6	445,5	
234		497,6	498,5	

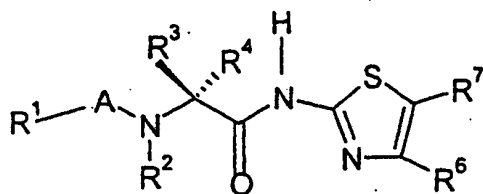
5

10

CONCLUSIES

1. Verbinding met formule

15



20

25 of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan,
waarin

A is gekozen uit $-(C=O)C(=O)-$, $-C(=O)NR^9-$, $-C(=O)Z-$,
 $-C(=S)Z-$, $-C(=NR^5)Z-$ en $-S(O)_2-$,

30 waarin Z is: $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OC(=O)R^{11})-$,
 $-CH(NR^9R^{10})-$, $-CH(CH_2(OH))-$, $-CH(CH(C_1-C_4 \text{ alkyl})(OH))-$, of
 $-CH(C(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_1-C_4 \text{ alkyl})(OH))-$, bijvoorbeeld
 $-CH(C(CH_3)(CH_3)(OH))-$ of $-CH(C(CH_3)(CH_2CH_3)(OH))-$,

35 R^1 is gekozen uit C_1-C_{20} alkyl en $-C_1-C_{20}$ alkoxy, C_3-C_8
cycloalkyl, (C_4-C_8) cycloalkenyl, (C_5-C_{11}) bi- of tricyclo-
alkyl, (C_7-C_{11}) bi- of tricycloalkenyl, (3-8 ledige) hetero-
cycloalkyl, (C_6-C_{14}) aryl, of (5-14 ledige) heteroaryl,
waarbij de alkyl en de alkoxy elk eventueel een tot vijf

dubbele of drievoudige bindingen bevatten en waarin elk waterstofatoom van de alkyl en de alkoxy eventueel is vervangen door een fluor,

5 waarin, wanneer R^1 alkyl of alkoxy is, R^1 eventueel is gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten R^{1a} en waarin, als R^1 cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl of heteroaryl is, R^1 eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten R^{1b} ,

10 R^{1a} telkens onafhankelijk is gekozen uit -OH, -C₁-C₆ alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C₁-C₆ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰,
15 -C(=O)NR⁹R¹⁰, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -S(O)_nR¹¹, -C(=O)OR¹², -C₃-C₈ cycloalkyl, -C₄-C₈ cycloalkenyl, -(C₅-C₁₁)bi- of tricycloalkyl, -(C₇-C₁₁)bi- of tricycloalkenyl, -(3-8 ledige)heterocycloalkyl, -(C₆-C₁₄)aryl, -(5-14 ledige)heteroaryl, -(C₆-C₁₄) aryloxy en -(5-14 ledige)heteroaryloxy,
20 waarbij deze alkyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aryloxy en heteroaryloxy elk onafhankelijk eventueel zijn gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten R^{1b} ,

25 R^{1b} telkens onafhankelijk is gekozen uit -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -OH, -C₁-C₆ alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C₁-C₆ alkoxy, die onafhankelijk, eventueel
30 een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C₁-C₆ hydroxyalkyl, -(C₆-C₁₄)aryloxy, -(5-14 ledige) heteroaryloxy, -(C₆-C₁₄) aryl, -(5-15 ledige)heteroaryl en -C₁-C₆ alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en onafhankelijk gesubstitueerd is met een tot zes atomen, onafhankelijk gekozen
35 uit F, Cl, Br en I,

R^2 is gekozen uit $-H$, $-C_1-C_4$ alkyl, die eventueel een of twee dubbele of drievoudige bindingen bevat, $-C(=O)$ (C_1-C_4 alkyl), $-C_6-C_{10}$ aryl, $-SO_2-$ (C_6-C_{10} aryl) en $-SO_2-CH_2-$ (C_6-C_{10} aryl) en R^2 eventueel is gesubstitueerd met een tot
5 drie substituenten R^{1b} ,

R^3 is gekozen uit C_1-C_6 alkyl, $-C_2-C_6$ alkenyl, $-C_2-C_6$ alkynyl, $-(C_{mul}-C_4$ alkyleen)-(C_3-C_6 cycloalkyl) en $-(C_{mul}-C_4$ alkyleen)-(C_3-C_6 cycloalkenyl), waarbij de alkyl, alkenyl en alkynyl elk eventueel zijn gesubstitueerd met een sub-
10 stituent, gekozen uit $-OH$, C_1-C_4 alkoxy en $-S-(C_1-C_4$ alkyl),

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

of R^3 en R^4 samen eventueel een cyclopropyl, cyclobu-
tyl, cyclopentyl, cyclohexyl, morfolino, piperidino of
15 perhydro-2H-pyranrest kunnen vormen, waarbij deze door R^3 en R^4 gevormde rest eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit $-OH$, $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CF_3$, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, allyl en $-OCF_3$,

20 R^5 is gekozen uit $-H$, $-C_1-C_6$ alkyl, eventueel gesubstitueerd met een tot drie R^{1a} en $-C_6-C_{10}$ aryl, eventueel gesubstitueerd met een tot drie R^{1a} ,

of R^5 en R^1 samen eventueel een vijf tot veertienledi-
ge heteroarylring of een vijf tot achtledige heterocyclo-
25 alkytring kunnen vormen, waarbij de heteroarylring eventueel nog een of twee andere heteroatomen bevat, onafhankelijk gekozen uit N, O en S en de heterocycloalkylring eventueel nog een of twee andere heteroatomen bevat, onafhankelijk gekozen uit $N-R^9$, O en $S(O)_{mul-2}$ en waarbij de heterocycloalkylring eventueel een tot drie dubbele bindin-
30 gen bevat en waarbij de heteroaryl- of heterocycloalkylring eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten R^{1b} ,

R^6 is gekozen uit $-H$, $-C_1-C_{20}$ alkyl, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$,
35 $-CN$, $-CF_3$, $-C(=O)R^{11}$, $-C(=O)R^{12}$, $-S(O)_nNR^9R^{10}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=NR^9)R^{15}$, $-C_3-C_{12}$ cycloalkyl, $-C_4-C_{12}$ cycloalkenyl en

-C₆-C₁₀ aryl, en waarbij de alkyl, alkyleen, cycloalkyl, cycloalkenyl en aryl van R⁶ elk eventueel zijn gesubstitueerd met een tot drie substituenten R^{1b},

- R⁷ is gekozen uit -H, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂,
 5 -NR¹⁵R¹⁵, -CF₃, -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)R¹³, -S(O)_nR¹³,
 -C(=O)OR¹³, -C(=NR⁹)R¹⁵, -S(O)_nNR¹⁴R¹⁵, -C₁-C₂₀ alkyl, -C₁-C₂₀
 alkoxy, -C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₃-C₁₂ cycloalkyl), -C_{nul}-C₄ alkyleen)-((C₄-C₁₂)cycloalkenyl),
 -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((C₅-C₂₀)bi- of tricycloalkyl),
 10 -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((C₇-C₂₀)bi- of tricycloalkenyl),
 -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((3-12 ledige)heterocycloalkyl),
 -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((7-20 ledige)heterobi- of heterotricycloalkyl),
 -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((C₆-C₁₄)aryl) en -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((5-15 ledige) heteroaryl),
 15 waarbij R⁷ eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten,
 onafhankelijk gekozen uit R^{1a}, -(CH₂)₁₋₁₀NR⁹R¹⁰, -C₃-C₁₂ cycloalkyl,
 -((4-12 ledige)heterocycloalkyl), -(C₆-C₁₄) aryl, -((5-15 ledige)heteroaryl),
 -(4-12 ledige) heterocycloalkoxy), -(C₆-C₁₂) aryloxy en -((5-12 ledige) heteroaryloxy),
 20 waarbij de cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, heterocycloalkyl,
 aryl en heteroaryl van R⁷ elk eventueel en onafhankelijk zijn gesubstitueerd met een tot zes F,
 de alkyl, alkoxy en alkyleen van R⁷ elk eventueel een tot vijf dubbele of drievoudige bindingen bevatten en elk waterstofatoom van de alkyl, alkoxy en alkyleen van R⁷ onafhankelijk,
 25 eventueel is vervangen door een fluor,

- of R⁶ en R⁷ samen eventueel een -(C₆-C₁₀)arylring,
 -(C₆-C₈) cycloalkyl of cycloalkenylring, een vijf tot achttledige heterocycloalkyl of heterocycloalkenylring, een
 30 -(C₁₀-C₁₄) ledige bicycloalkyl of bicycloalkenylring, of een tien tot veertienledige heterobicycloalkyl- of heterobicycloalkenylring,
 gecondenseerd met de thiazoolring met formule I kunnen vormen, waarbij een tot drie leden van de heterocycloalkyl- of heterocycloalkenylring en een tot
 35 vijf leden van de heterobicycloalkyl- of heterobicycloalkenylring, onafhankelijk zijn gekozen uit N-R⁹, O en S(O)_{nul-2} en waarbij de aryl, cycloalkyl, cycloalkenyl, he-

terocycloalkyl, heterocycloalkenyl, bicycloalkyl, bicycloalkenyl, heterobicycloalkyl en heterobicycloalkenylingen eventueel zijn gesubstitueerd met een tot drie R^{1b} ,

- R^9 en R^{10} elk onafhankelijk zijn gekozen uit -H, -OH, 5 - C_1-C_6 alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige verbindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel is vervangen door een fluor, - C_1-C_6 alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel is vervangen door een fluor, 10 - $C(=O)R^{11}$, - $S(O)_nR^{11}$, - $C(=O)OR^{12}$, - $S(O)_nNR^{11}R^{12}$, -($C_{mul}-C_4$ alkyleen)-(C₃-C₈ cycloalkyl), -($C_{mul}-C_4$ alkyleen)-(C₄-C₈ cycloalkenyl), - $C_{mul}-C_4$ alkyleen)-((C₅-C₁₁)bi- of tricycloalkyl), -($C_{mul}-C_4$ alkyleen)-((C₇-C₁₁)bi- of tricycloalkenyl), 15 -($C_{mul}-C_4$ alkyleen)-(C₆-C₁₄ aryl), -($C_{mul}-C_4$ alkyleen)-(3-8 ledige heterocycloalkyl) en -($C_{mul}-C_4$ alkyleen)-5-14 ledige heteroaryl), waarbij de cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, aryl, heterocycloalkyl en heteroaryl elk eventueel onafhankelijk 20 zijn gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)NR¹⁴R¹⁵, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹, -S(O)_nNR¹⁴R¹⁵, -OH, - C_1-C_6 alkyl die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, - C_1-C_6 alkoxy, die 25 onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, - C_1-C_6 hydroxyalkyl, -(C₆-C₁₄) aryloxy, -(5-14 ledige) heteroaryloxy, -($C_{mul}-C_4$)-((C₆-C₁₄) aryl), -($C_{mul}-C_4$)-(5-14 ledige heteroaryl) en - C_1-C_6 alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige 30 bindingen bevat en eventueel is gesubstitueerd met 1 tot 6 atomen, onafhankelijk gekozen uit F, Cl, Br en I,

of NR⁹R¹⁰ onafhankelijk eventueel een heterocycloalkylrest vormt met vier tot zeven ringleden, welke heterocycloalkylrest onafhankelijk eventueel nog een of twee 35 andere heteroatomen bevat, onafhankelijk gekozen uit N-R⁹, O en S(O)_{mul-2}, en onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele bindingen bevat en deze heterocycloalkylrest onafhan-

kelijk eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NR¹⁴R¹⁵, -C(=)ON¹⁴N¹⁵, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹², -S(O)_nR¹¹,

- 5 -S(O)_nNR¹⁴R¹⁵, -OH, -C₁-C₆ alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C₁-C₆ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -C₁-C₆ hydroxyalkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of
- 10 drievoudige bindingen bevat, -(C₆-C₁₄) aryloxy, -(5-14 ledige) heteroaryloxy, -(C_{nul}-C₄)-(C₆-C₁₄) aryl, -(C_{nul}-C₄)-(5-14 ledige heteroaryl) en -C₁-C₆ alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en onafhankelijk is gesubstitueerd met een tot zes
- 15 atomen, onafhankelijk gekozen uit F, Cl, Br en I,

R¹¹ en R¹² elk onafhankelijk zijn gekozen uit H, -C₁-C₆ alkyl, -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₃-C₈ cycloalkyl), -C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₄-C₈ cycloalkenyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((C₅-C₁₁)bi- of tricycloalkyl) en -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((C₇-C₁₁)bi- of

20 tricycloalkenyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₆-C₁₀ aryl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((3-8 ledige) heterocycloalkyl) en -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((5-14 ledige) heteroaryl) en R¹¹ en R¹² onafhankelijk, eventueel zijn gesubstitueerd met een tot drie R^{1b},

- R¹³ is gekozen uit H, -C₁-C₆ alkyl, die eventueel een
- 25 tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk, eventueel is vervangen door een fluor, -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₃-C₁₂ cycloalkyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₄-C₁₂ cycloalkenyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((C₅-C₂₀)bi- of tricycloalkyl), en -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((C₇-C₂₀)bi- of tricycloalkenyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-(C₆-C₁₄
- 30 aryl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((3-12 ledige) heterocycloalkyl), -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((7-20 ledige)heterobi- of heterotricycloalkyl) en -(C_{nul}-C₄ alkyleen)-((5-14 ledige) heteroaryl) en R¹³ eventueel is gesubstitueerd met een tot
- 35 drie substituenten R^{1b},

R¹⁴ en R¹⁵ elk onafhankelijk zijn gekozen uit -H, -C₁-C₂₀ alkyl, die onafhankelijk, eventueel een tot vijf dubbe-

- le of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel is vervangen door een fluor, $-C(=O)R^{11}$, $-S(O)_nR^{11}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$, $-C_{mul}-C_4$ alkyleen)- C_3-C_{12} cycloalkyl), $-(C_{mul}-C_4$ alkyleen)-(C_4-C_{12} cycloalkenyl), $-(C_{mul}-C_4$ alkyleen)-((C_5-C_{20})bi- of tricycloalkyl), $-(C_{mul}-C_4$ alkyleen)-((C_7-C_{20})bi- of tricycloalkenyl), $-(C_{mul}-C_4$ alkyleen)-(C_5-C_{14} aryl), $-(C_{mul}-C_4$ alkyleen)-(3-8 ledige heterocycloalkyl) en $-(C_{mul}-C_4$ alkyleen)-(5-14 ledige heteroaryl), waarbij de cycloalkyl, cycloalkenyl, bi- of tricycloalkyl, bi- of tricycloalkenyl, aryl, heterocycloalkyl en heteroaryl elk onafhankelijk eventueel zijn gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit $-C_1-C_6$ alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel is vervangen door fluor, $-Cl$, $-F$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $-C(=O)H$, $-S(O)_nH$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-S(O)_nNH_2$, $-C_1-C_6$ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel is vervangen door fluor, $-C_1-C_6$ hydroxyalkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elk waterstof onafhankelijke eventueel is vervangen door fluor, $-(5-14$ ledige) heteroaryloxy, $-(C_6-C_{14}$ aryloxy), $-(C_{mul}-C_4$ alkyleen)-(C_6-C_{14} aryl), $-(C_{mul}-C_4$ alkyleen)-((5-14 ledige) heteroaryl) en C_1-C_6 alkyl, onafhankelijk gesubstitueerd met een tot zes atomen, onafhankelijk gekozen uit F , Cl , Br en I , onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat,
- of $NR^{14}R^{15}$ onafhankelijk een heterocycloalkylrest kan vormen van vier tot zeven ringleden, welke heterocycloalkylrest onafhankelijk eventueel nog een of twee andere heteroatomen bevat, onafhankelijk gekozen uit $N-R^9$, O en $S(O)_{mul-2}$ en onafhankelijk eventueel tot drie dubbele bindingen bevat en de heterocycloalkylrest onafhankelijk eventueel is gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit $-C_1-C_6$ alkyl, die onafhanke-

lijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door fluor is vervangen, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NH₂, -OH, -C(=O)H, -S(O)_nH, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -S(O)_nNH₂, -C₁-C₆ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elke waterstof onafhankelijk eventueel door fluor is vervangen, -C₁-C₆ hydroxyalkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en waarin elk waterstof onafhankelijk eventueel door een fluor is vervangen, -((5-14 ledige) heteroaryloxy, -(C₆-C₁₄ aryloxy), -(C_{m+1}-C₄ alkyleen)-(C₆-C₁₄ aryl), -(C_{m+1}-C₄ alkyleen)-((5-14 ledige) heteroaryl) en C₁-C₆ alkyl, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat en onafhankelijk is gesubstitueerd met een tot zes atomen, onafhankelijk gekozen uit F, Cl, Br en I en

n telkens een geheel getal is, onafhankelijk gekozen uit nul, 1, 2 en 3.

2. Verbinding volgens conclusie 1, waarin A -C(=O)Z- of -C(=O)C(=O)- is.

3. Verbinding volgens conclusie 2, waarin Z-CH₂- of -CH(OH)- is.

4. Verbinding volgens een van de conclusies 1, 2, of 3, waarin R³ allyl, methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, s-butyl of -CH₂CH₂SCH₃ is.

5. Verbinding volgens een van de conclusies 1-4, waarin R⁶ is gekozen uit waterstof, methyl, ethyl, -F, -Cl, -Br en -CF₃.

6. Verbinding volgens een van de conclusies 1-5, waarin R¹ staat voor -C₂-C₁₂ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, (C₅-C₈)cycloalkenyl, -(C₅-C₁₁)bi- of tricycloalkyl, -(C₇-C₁₁)bi- of tricycloalkenyl, (3-8 ledige) heterocycloalkyl), -(C₆-C₁₀)aryl, -(5-10 ledige) heteroaryl of C₁-C₄ alkyl, die is gesubstitueerd met R^{1a}, waarbij R^{1a} -(C₆-C₁₀)aryl of -(5-10 ledige)heteroaryl is.

7. Verbinding volgens een van de conclusies 1-6, waarin R^1 rechteketenige C_2-C_{10} alkyl of vertakte C_3-C_{10} alkyl is.

8. Verbinding volgens een van de conclusies 1-7, waarin R^1 C_3-C_{10} alkyl is, die een tertiaire koolstof bevat of C_4-C_{10} alkyl is, die een kwaternaire koolstof bevat.

9. Verbinding volgens een van de conclusies 1-5, waarbij R^1 is gekozen uit fenyl, thienyl en pyridyl, eventueel en onafhankelijk gesubstitueerd met een of twee substituenten R^{1b} .

10. Verbinding volgens een van de conclusies 1-9, waarin R^7 is gekozen uit -H, $-C_1-C_{12}$ alkyl, die eventueel een tot vijf dubbele bindingen bevat en waarin elke waterstof eventueel onafhankelijk door een fluor is vervangen, $-C_1-C_{20}$ alkoxy, die eventueel een tot vijf dubbele bindingen bevat en waarin elke waterstof eventueel onafhankelijk door een fluor is vervangen, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, $-(C_3-C_{12})$ cycloalkyl, die eventueel is gesubstitueerd met een tot zes fluor, $-((3-12 \text{ ledige})\text{heterocycloalkyl})$ die eventueel is gesubstitueerd met een tot zes fluor, $-(C_6-C_{14})$ aryl, $-((5-15 \text{ ledige}) \text{heteroaryl})$, -CHO, $-C(=O)(C_1-C_{15} \text{ alkyl})$, $-C(=O)((5-12 \text{ ledige}) \text{heterocycloalkyl})$, $-C(=O)(C_6-C_{14} \text{ aryl})$, $-C(=O)((5-15 \text{ ledige}) \text{heteroaryl})$, $-C(=O)(C_5-C_{12} \text{ cycloalkyl})$, $-C(=O)O(C_1-C_8 \text{ alkyl})$, $-C(=O)N(C_1-C_{10} \text{ alkyl})(C_1-C_{10} \text{ alkyl})$, $-C(=O)N(C_1-C_{10} \text{ alkyl})(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, $-C(=O)NH(C_6-C_{10} \text{ aryl})$, $-C(=O)N(C_1-C_{10} \text{ alkyl})((5-10 \text{ ledige}) \text{heteroaryl})$, $-C(=O)NH((5-10 \text{ ledige}) \text{heteroaryl})$, $-C(=O)N(C_1-C_{10} \text{ alkyl})((5-10 \text{ ledige}) \text{heterocycloalkyl})$, $-C(=O)NH((5-10 \text{ ledige}) \text{heterocycloalkyl})$, $-C(=O)N(C_1-C_{10} \text{ alkyl})(C_5-C_{10} \text{ cycloalkyl})$, $-C(=O)NH(C_5-C_{10} \text{ cycloalkyl})-S(O)_n(C_1-C_{15} \text{ alkyl})$, $-S(O)_n(C_5-C_{12} \text{ cycloalkyl})$, $-S(O)_n(C_6-C_{15} \text{ aryl})$, $-S(O)_n((5-10 \text{ ledige}) \text{heteroaryl})$, waarbij de alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl en heteroaryl elk eventueel onafhankelijk zijn gesubstitueerd met een tot drie substituenten, onafhankelijk gekozen uit -F, -Cl, -Br, -I, -OH, $-C_1-C_6$ alkoxy, die onafhankelijk eventueel een tot drie dubbele of driedubbele bindingen bevat, $-NR^9R^{10}$, $-(CH_2)_{1-10}NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^{11}$,

-S(O)_nR¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -(C₃-C₁₂) cycloalkyl, -((4-12 ledige) heterocycloalkyl), -(C₆-C₁₅) aryl, -((5-15 ledige) heteroaryl), -((4-12 ledige) heterocycloalkoxy), -(C₆-C₁₂) aryloxy en -((6-12 ledige) heteroaryloxy).

11. Verbinding volgens conclusie 10, waarin R⁷ is gekozen uit -C₁-C₁₂ alkyl, die eventueel 1 tot 5 dubbele bindingen bevat en waarin elke waterstof eventueel onafhankelijk door een fluor is vervangen, -(C₃-C₁₂) cycloalkyl, die eventueel is gesubstitueerd met 1 tot 6 fluor en -((3-12 ledige) heterocycloalkyl) eventueel gesubstitueerd met een tot zes fluor, waarbij de alkyl, cycloalkyl en heterocycloalkyl elk eventueel onafhankelijk zijn gesubstitueerd met 1 tot 3 substituenten, onafhankelijk gekozen uit -OH, -C₁-C₆ alkoxy, die eventueel onafhankelijk een tot drie dubbele of drievoudige bindingen bevat, -NR⁹R¹⁰, -(CH₂)₁₋₆ -NR⁹R¹⁰, -C(=O)R¹¹, -C(=O)OR¹¹, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -S(O)_nNR⁹R¹⁰, -(C₆-C₁₅) aryl, -((5-15 ledige) heteroaryl), -((4-12 ledige) heterocycloalkoxy), -(C₆-C₁₂) aryloxy en -((6-12 ledige) heteroaryloxy).

12. Verbinding volgens conclusie 1, gekozen uit de groep:

2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-N-(4-fenyl-thiazol-2-yl)-propionamide,

25 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-propionylamino)-4-fenyl-thiazol-5-carbonzuurethylester,

2-{2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentanoylamino)-4-fenyl-thiazol-4-yl}azijnzuurethylester,

2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(4-nitro-benzeensulfonyl)-thiazol-2-yl]-amide,

2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(4-hydroxyamino-benzeensulfonyl)-thiazol-2-yl]-amide,

2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(4-amino-benzeensulfonyl)-thiazol-2-yl]-amide,

35 5-[5-(5-broom-thiofen-2-yl)-thiazol-2-yl]-2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-butyramide;

- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(4-benzylamino-benzeensulfonyl)-thiazol-2-yl]-amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur ben-
zothiazol-2-ylamide,
- 5 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur
(4,5-dimethyl-thiazol-2-yl)-amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-
nitro-thiazol-2-yl)-amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur thi-
10 azol-2-yl]-amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur
[5,6-dihydro-4H-cyclopenta-thiazol-2-yl]-amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-
chlor-thiazol-2-yl)-amide,
- 15 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (4-
methyl-thiazol-2-yl)-amide,
2-{2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-
pentanoylamino}-thiazol-4-yl]-azijnzuur,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-
20 amino-thiazol-2-yl)-amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(4-chloor-benzeensulfonyl)-thiazol-2-yl]-amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-N-(5-methoxy-
1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 25 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-N-(5,6,7,8-
tetrahydro-4H-cycloheptathiazol-2-yl)-butyramide,
N-(4-cyclopentyl-thiazol-2-yl)-2-[2-(3,5-
difluorfenyl)-acetylamino]-butyramide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-N-(6-methyl-
30 4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-butyramide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-N-(5-methylsul-
fanyl-thiazol-2-yl)-butyramide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-N-(5-isopropyl-
thiazol-2-yl)-butyramide,
- 35 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {4-
[(butylethyl-carbamoyl)-methyl]-thiazol-2-yl]-amide,

- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [4-(benzylcarbamoyl)-methyl]-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-broom-thiazol-2-yl)-amide,
- 5 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-N-(4-fenyl-thiazol-2-yl)-butyramide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-N-(4,5-difenyl-thiazol-2-yl)-butyramide,
- N-(5-acetyl-thiazol-2-yl)-2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-butyramide,
- 10 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (4-ethylcarbamoylmethyl-thiazol-2-yl)-amide,
- N-(5-sec-buryl-thiazol-2-yl)-2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-butyramide,
- 15 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-N-(6-methyl-benzothiazol-2-yl)-butyramide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-N-(6-methoxy-benzothiazol-2-yl)-butyramide,
- N-(6-chloor-benzothiazol-2-yl)-2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-butyramide,
- 20 N-(4-Chloor-benzothiazol-2-yl)-2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-butyramide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {4-[(cyclopropylmethylcarbamoyl)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide,
- 25 3,7-Dimethyl-oct-6-enonzuur [1-(5-methyl-thiazol-2-yl-carbamoyl)-butyl]-amide,
- 2-(2-cyclohexyl-2-hydroxy-acetylamino)-pentaanzuur (5-methyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-N-(4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazol-2-yl)-butyramide,
- 30 2-(2-{2-[2-(3,5-difluorfenyl)-acetylamino]-butyrylamino}-thiazol-4-yl)-2-methyl-propionzuurethylester,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-N-[6-(piperidine-1-sulfonyl)-benzothiazol-2-yl]-butyramide,
- 35 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentaanzuur (5-methyl-thiazol-2-yl)-amide,

- 2-{2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-butyryl-
amino}-thiazol-4-yl)-methoxyimino-azijnzuurethylester,
2-[2-(5-Broom-pyridin-3-yl)-acetylamino]-pentaan-zuur
(5-methyl-thiazol-2-yl)-amide,
5 2-[2-(3-Fenoxifyfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-
butyl-thiazol-2-yl)-amide,
2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentaanzuur (5-
isopropyl-thiazol-2-yl)-amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-
10 isopropyl-thiazol-2-yl)-amide,
4-Methyl-2-{2-[2-(3-fenoxifyfenyl)-acetylamino]-penta-
noylamino}-thiazol-5-carbonzuurdimethylamide,
2-[2-(5-broompyridin-3-yl)-acetylamino]-pentaanzuur
(5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide,
15 3,7-dimethyl-oct-6-enonzuur [1-(5-isopropyl-thiazol-
2-ylcarbamoyl)-butyl]-amide,
2-(2-Hydroxy-3-methylbutyrylamino)-pentaanzuur (5-
isopropyl-thiazol-2-yl)-amide,
2-Hydroxy-N-[2-(2-hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-
20 pentanoyl]-N-(5-isopropyl)-thiazol-2-yl)-3-methylbutyr-
amide,
3,7-Dimethyl-oct-6-enonzuur [1-(5-isopropyl-thiazol-
2-ylcarbamoyl)-butyl]-amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-
25 4-ethoxymethyl-thiazol-5-carbonzuurethylester,
2-{2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentanoyl-
amino}-thiazol-5-carbonzuuramide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
[(4-hydroxy-4-fenyl-piperidin-1-yl)-acetyl]-thiazol-2-yl)-
30 amide,
2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(methylfenylamino)-thiazol-2-yl]-amide,
2-{2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-
pentanoylamino}-4-methyl-thiazool-5-carbonzuur (4-chloor-
35 fenyl)-amide,
2-{2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentanoyl-
amino-thiazol-5-carbonzuurmethylester,

- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(acetyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-{2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentanotlamino}-thiazol-4-yl]-azijnzuurethylester,
- 5 2-{2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-butyrylamino}-thiazol-4-yl]-methoxyiminoazijnzuurethylester,
- 2-{2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-thiazol-5-carbonzuurmethylester,
- 10 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-acetyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentaanzuur [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butylamino)-pentaanzuur
- 15 (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentaanzuur (5-methyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentaanzuur (5-methyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 20 Hydroxy-fenylazijnzuur [1-(5-isopropyl-thiazol-2-yl-carbamoyl)-butylcarbamoyl]butylcarbamoyl]-fenylmethyl-ester,
- 2-(2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino)-pentaanzuur (5-isopropyl)-thiazol-2-yl)-amide,
- 25 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butylamino)-pentaanzuur (5-methyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-(2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino)-pentaanzuur (4,5-dimethyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-N-[5-(1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-thiazol-2-yl]-butyrylamide,
- 30 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-hexaanzuur (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-N-[5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide,
- 35 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetylamino]-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide,

- 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-2-hydroxy-acetyl-amino]-N-[5-(5-hydroxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide,
 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-2-hydroxy-acetyl-amino]-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide,
 5 2-Hydroxy-N-{1-[5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]carbamo-yl}-ethyl}-3-methylbutyramide,
 2-Hydroxy-N-{1-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]carbamo-yl}-ethyl}-3-methylbutyramide,
 2-Hydroxy-N-{1-[5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]carbamo-yl}-ethyl}-3,3-dimethylbutyramide,
 10 2-Hydroxy-N-{1-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]carbamo-yl}-ethyl}-3,3-dimethylbutyramide,
 N-[5-(5-Hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-2-(2-hydroxy-2-fenyl-acetyl-amino)-propionamide,
 15 2-(2-Hydroxy-2-fenyl-acetyl-amino)-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide,
 N-[5-(5-Hydroxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-2-(2-oxo-2-thiofen-2-yl-acetyl-amino)-propionamide,
 N-[5-(5-Methoxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-2-(2-oxo-2-thiofen-2-yl-acetyl-amino)-propionamide,
 20 2-[2-(5-Broom-pyridin-3-yl)-acetyl-amino]-N-[5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide,
 2-[2-(5-Broom-pyridin-3-yl)-acetyl-amino]-N-[5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-propionamide,
 25 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [5-(1,3,3-trimethyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentaanzuur [5-(5-methoxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentaanzuur [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 30 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-3-hydroxy-3-methyl-butyrylamino]-pentaanzuur thiazol-2-ylamide,
 2-[2-(3,5-Difluorfenyl)-acetyl-amino]-pentaanzuur [5-(1-hydroxy-1-methylethyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 35 2-[2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-butyrylamino]-4-trifluormethyl-thiazool-5-carbonzuurethylester,

- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur
benzyl-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-(2-Oxo-2-thiofen-2-yl-acetylamino)-pentaanzuur [5-
(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 5 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-N-[5-(5-
methoxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-butyramide,
- 2-(2-Oxo-2-thiofen-2-yl-acetylamino)-pentaanzuur [5-
(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-(2-Oxo-2-thiofen-2-yl-acetylamino)-pentaanzuur [5-
10 (1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-(3,3-Dimethyl-2-oxo-butyrylamino)-pentaanzuur (5-
isopropyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(1-ethyl-1-hydroxypropyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 15 2-(2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino)-pentaanzuur [5-(5-
hydroxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-N-[5-(5-
methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-butyramide,
- 2-(2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino)-pentaanzuur [5-(5-
20 methoxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-(2-Hydroxy-N-[1-(5-isopropyl-thiazol-2-
ylcarbamoyl)-ethyl]-3,3-dimethyl-butyramide,
- 2-(2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino)-N-(5-isopropyl-
thiazol-2-yl)-butyramide,
- 25 2-(2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino)-N-(5-isopropyl-
thiazol-2-yl)-propionamide,
- 2-Hydroxy-N-[1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-
ethyl]-3-methyl-butyramide,
- 2-Hydroxy-N-[1-(5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl)-
30 propyl]-3-methyl-butyramide,
- 2-Hydroxy-3,3-dimethyl-boterzuur 1-[1-(5-isopropyl-
thiazol-2-ylcarbamoyl)-ethylcarbamoyl]-2,2-dimethylpropyl-
ester,
- Hydroxy-fenyl-azijnzuur [1-(5-sopropyl-thiazol-2-yl-
35 carbamoyl)]-fenylmethylester,

- 2- (2-Hydroxy-3-methyl-boterzuur 1- [1- (5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl) -propylcarbamoyl] -2-methylpropyl-ester,
- 2- (2-Hydroxy-3-methyl-boterzuur 1- {1- [1- (5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl) -propylcarbamoyl] -2-methyl-propoxy-carbonyl) -2-methylpropylester,
- 2- [2- (5-Broom-pyridin-3-yl) -2-hydroxy-acetylamino] -N- [5- (5-methoxy-1,5-dimethylhexyl) -thiazol-2-yl] -butyramide,
- 2- [2- (5-Broom-pyridin-3-yl) -acetylamino] -N- (5-isopropyl-thiazol-2-yl) -butyramide,
- Hydroxyfenylazijnzuur [1- (5-isopropyl-thiazol-2-yl-carbamoyl) -ethylcarbamoyl] -ethylcarbamoyl] -fenylmethyl-ester,
- 2-Hydroxy-3-methyl-boterzuur 1- [1- (5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl) -ethylcarbamoyl] -2-methyl-propylester,
- 2-Hydroxy-N- [1- (5-isopropyl-thiazol-2-ylcarbamoyl) -propyl] -3,3-dimethyl-butylamide,
- 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butylamino) -pentaanzuur (5-isopropenyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butylamino) -pentaanzuur [5- (1-hydroxy-1-methyl-ethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (5-Broom-pyridin-3-yl) -acetylamino] -N- (5-isopropyl-thiazol-2-yl) -propionamide,
- 2- (3,5-Difluor-fenyl) -3-hydroxy-3-methylpentaanzuur [5- (thiazol-2-ylcarbamoyl) -butyl] -amide,
- 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butylamino) -pentaanzuur [5- (1,3,3-trimethyl-butyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 1- (3,5-Difluor-fenyl) -cyclopentaancarbonzuur [1- (5-methyl-thiazol-2-ylcarbamoyl) -butyl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -N- [5- (1,5-dimethyl-hex-4-enyl) -thiazol-2-yl] -propionamide,
- 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5- (1-butylamino-ethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5- (1-butylamino-ethyl) -thiazol-2-yl] -amide,

- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(1-ethylpropyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentaanzuur [5-(1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 5 2-(2-Amino-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentaanzuur (5-isopropyl-thiazol-2-yl)-amide,
 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentaanzuur [5-(5-methoxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentaanzuur [5-(5-methoxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 10 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentaanzuur [5-(5-hydroxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentaanzuur [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 15 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentaanzuur [5-(5-methoxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentaanzuur [5-(5-trimethoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentaanzuur (5-acetyl-thiazol-2-yl)-amide,
 20 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentaanzuur (5-acetyl-thiazol-2-yl)-amide,
 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(1-propyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 25 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(1-propyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(1-ethyl-3-methyl-butyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 30 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentaanzuur [5-(1-ethyl-1-hydroxy-propyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(1-hydroxy-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide,
 35 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-acetyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide,

- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(1-butylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [4-
methyl-5-(1-propylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 5 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(3,3-dimethyl-cyclohexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-
ethyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
10 (1-benzyl-4-hydroxy-piperidin-4-yl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-
formyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-
ethylsulfanoyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 15 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur
(8H-3-thia-1-aza-cyclopenta[a]inden-2-yl)-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [4-
fenyl-5-(piperidine-1-carbonyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- (2-{2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentanoyl-
20 amino}-thiazol-5-ylmethylsulfanyl)azijnzuurethylester,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(1-hydroxy-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(1-hydroxy-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide,
- 25 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
(1-ethyl-propenyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-(2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino)-pentaanzuur [5-(1-
ethyl-1-hydroxy-propyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-(2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino)-pentaanzuur [5-(1-
30 ethyl-1-hydroxy-propyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
[1-(2-methoxy-ethylamino)ethyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-
amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [4-
35 methyl-5-(1-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentaanzuur
[5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide,

- 2-[2-(3-Fenoxy-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(1-ethylpropyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentaanzuur [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 5 2-[2-(5-Broom-pyridin-3-yl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(1,3-dimethyl-but-1-enyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(1-isobutyl-vinyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 10 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-[(1-benzyl-piperidin-4-ylamino)-methyl]-thiazol-2-yl}-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentaanzuur [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 15 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentaanzuur [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(1-methylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 20 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(1-ethylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(1-isopropylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-[1-(2-hydroxy-ethylamino)-ethyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide,
- 25 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [4-methyl-5-(1-morfolin-4-yl-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {4-methyl-5-[1-(4-methyl-piperazin-1-yl)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide,
- 30 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-N-[5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-propionamide,
- N-{1-[5-(1-Ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]carbamoyl}-ethyl}-2-hydroxy-3,3-dimethyl-butyramide,
- 35 2-(2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino)-pentaanzuur [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide,

- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
 { [ethyl-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-methyl}-thiazol-2-yl)-
 amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
 5 [1-(3,3-dimethyl-butylamino)-ethyl]-4-methyl-thiazol-2-
 yl}-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
 (1-isobutylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {4-
 10 methyl-5-[1-(3-methyl-butylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-
 amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-
 hydroxymethyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-
 15 morfolin-4-ylmethyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
 [(butyl-ethyl-amino)-methyl]-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-
 trimethylsilanyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 20 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino)-pentaanzuur
 (5-acetyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentaanzuur (5-
 acetyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-(2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino)-pentaanzuur (5-
 25 acetyl-4-methyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-(2-Hydroxy-3,3-dimethylbutyrylamino)-pentaanzuur
 {5-[1-(5-acetyl-4-methyl-thiazol-2-ylimino)-ethyl]-4-
 methyl-thiazol-2-yl}-amide,
- 2-(2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino)-pentaanzuur (5-
 30 trifluoracetyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-
 [(1-ethyl-propylamino)-methyl]-thiazol-2-yl)-amide,
- N-[5-(1-Ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-2-(2-hydroxy-2-
 fenyl-acetylamino)-propionamide,
- 35 N-[5-(1-Ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-2-(2-hydroxy-2-
 fenyl-acetylamino)-butyramide,

- 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -pentaanzuur (5-ethylaminomethyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -pentaanzuur (5-dimethylaminomethyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 5 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-(isopropylamino-methyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- (2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino) -pentaanzuur [5-(2,2,2-trifluor-1-hydroxyethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -pentaanzuur (5-aminomethyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 10 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur (5-formyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur [5-(1-propyl-butyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 15 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-N-{1- [5- (1-propyl-butyl) -thiazol-2-ylcarbamoyl] -propyl} -butyramide,
- 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-N-{1- [5- (1-propyl-butyl) -thiazol-2-ylcarbamoyl] -ethyl} -butyramide,
- 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur
- 20 (4-methyl-5-vinyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur {5- [(3-methyl-butylamino) -methyl] -thiazol-2-yl} -amide,
- 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur {5- [(3,3-dimethylbutylamino) -methyl] -thiazol-2-yl} -amide,
- 25 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur [5- (isobutylaminomethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur (5- { [methyl- (3-methyl-butyl) -amino] -methyl} -thiazol-2-yl) -amide,
- 30 2- (2-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyrylamino) -pentaanzuur [5- (1,3,3-trimethyl-butyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- (2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino) -pentaanzuur [5-(1,3,3-trimethyl-butyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [4-methyl-5- (1-fenethylamino-ethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 35 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-(1-benzylamino-ethyl) -4-methyl-thiazol-2-yl] -amide,

- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur (5-acetyl-thiazol-2-yl)-amide,
- 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentaanzuur [5-(5-hydroxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 5 2-(2-Hydroxy-3-methyl-butyrylamino)-pentaanzuur [5-(1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-(2-Hydroxy-2-fenyl-acetylamino)-pentaanzuur [5-(1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 10 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(5-hydroxy-1,5-dimethylhexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(5-methoxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(1,5-dimethyl-hex-4-enyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 15 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-2-hydroxy-acetylamino]-pentaanzuur [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {4-methyl-5-[1-(2,2,2-trifluor-ethylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide,
- 20 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(1-dimethylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-[1-(2-hydroxy-ethylamino)-ethyl]-4-methyl-thiazol-2-yl}-amide,
- 25 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(1-isobutylamino-ethyl)-4-methyl-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[(2-{2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-penta-noylamino}-thiazol-5-ylmethyl)-amino]-pentaanzuurmethyl-ester,
- 30 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(1-isopropylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur [5-(1-benzylamino-ethyl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 35 2-[2-(3,5-Difluor-fenyl)-acetylamino]-pentaanzuur {5-[1-(3,3-dimethyl-butylamino)-ethyl]-thiazol-2-yl}-amide,

- 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -pentaanzuur {5-
[1- (3-methyl-butylamino) -ethyl] -thiazol-2-yl} -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -pentaanzuur (5-
ethyl-4-methyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 5 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [4-
methyl-5- (1-methylamino-ethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [4-
methyl-5- (1-methylamino-ethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 10 2- [(2- {2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -penta-
noylamino} -thiazol-2-ylmethyl) -amino] -pentaanzuur,
- 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -pentaanzuur {5-
[1- (2-hydroxy-ethylamino) -ethyl] -thiazol-2-yl} -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
(1-fenethylamino-ethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 15 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
(1-morfolin-4-yl-ethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -pentaanzuur (5-
trifluoracetyl-thiazol-2-yl) -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
20 (1-hydroxy-3,3-dimethoxy-1-methyl-propyl) -thiazol-2-yl] -
amide,
- 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
(2,2,2-trifluor-1-hydroxy-ethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -pentaanzuur {5-
25 [1- (1-benzyl-pyrrolidin-3-ylamino) -ethyl] -thiazol-2-yl} -
amide,
- 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -pentaanzuur {5-
[1- (2-methoxy-ethylamino) -ethyl] -thiazol-2-yl} -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
30 (1-isobutylamino-ethyl) -4-methyl-thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
(1-isobutylamino-ethyl) -4-methyl-thiazol-2-yl] -amide,
- 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -pentaanzuur [5-
(1-propylamino-ethyl) -thiazol-2-yl] -amide,
- 35 2- [2- (3,5-Difluor-fenyl) -acetylamino] -pentaanzuur {5-
[1- (3,3-dimethyl-butylamino) -2,2,2-trifluor-ethyl] -
thiazol-2-yl} -amide,

2-Benzeensulfonylamino-pentaanzuur [5-(1-ethyl-propyl)-thiazol-2-yl]-amide en

2-(4-Chloor-benzeensulfonylamino)-pentaanzuur [5-(5-hydroxy-1,5-dimethyl-hexyl)-thiazol-2-yl]amide,

5 en farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan.

13. Farmaceutisch preparaat voor het behandelen bij mammalia van een ziekte of aandoening, die met A β -peptideproductie vergezeld gaat met een farmaceutisch preparaat, dat een verbinding bevat volgens een van de conclusies 1-12 a) in een voor het remmen van A β -productie effectieve hoeveelheid, of b) in een voor het remmen van de ziekte of aandoening effectieve hoeveelheid met daarbij een farmaceutisch aanvaardbare drager.

14. Methode voor het bestrijden bij mammalia van een ziekte of aandoening, gekozen uit ziekte van Alzheimer, heriditair cerebraal hemorragie met amyloïdosis, cerebraal amyloïde angiopathie, een prion gemedieerde ziekte, waaronder lichaamsmyositis, beroerte en syndroom van Down, waarbij men aan de mammalia a) een hoeveelheid verbinding volgens een van de conclusies 1-12, die A β -productie effectief remt, of b) een hoeveelheid van een verbinding volgens een van de conclusies 1-12, die effectief is voor het behandelen van de ziekte of aandoening toedient.

15. Methode voor het behandelen van dementie, waaronder ziekte van Alzheimer, bij mammalia, waarbij men aan mammalia een effectieve hoeveelheid toedient van een verbinding volgens een van de conclusies 1-12 en ander medicijn, hetzij afzonderlijk, hetzij als deel van een enkel farmaceutisch preparaat, waarbij het andere medicijn is gekozen uit een geheugenversterker, een antidepressivum, een anxiolyticum, een antipsychoticum, een slaapmiddel, een anti-inflammatoir middel, een antioxidant, een cholesterol modulerend middel of een antihypertensivum.

RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK

Van belang zijnde literatuur

Categorie ¹	Vermelding van literatuur met aanduiding, voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde tekstgedeelten of figuren.	Van belang voor conclusie(s) Nr.:	International Patent Classification (IPC)
X	WO98/22494 (Athena Neurosciences Inc; Eli Lilly & Comp. ;J.E.Audia,c.s.)	1 - 15	C07D277/00
	WO 99/57098 (Abbott Laboratoties; R.A.Graig,c.s.)		
	WO 0024392 (Sumitomo Pharma Co.Ltd.;A.Ito,c.s.)		Onderzochte gebieden van de techniek, gedefinieerd volgens IPC 7
	WO 92/21360 (Merck&Co.Inc.;S.Sahoo,c.s.)		C07D
X,E	WO 03/014095 (Sanofi-Synthelabo; P.De Cointet,c.s.)		
	WO2004/009565 (Sanofi-Synthelabo; S.Baltzer,c.s.)		
L	WO2004/033439 (Pfizer Inc.;Y.L.Chen,c.s.)		Computerbestanden
			epodoc
			WPI
			PAJ

Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op:

Omvang van het onderzoek

volledig

Onderzochte conclusies: 1 - 15

Niet (volledig) onderzochte conclusies met redenen: ²

Datum waarop het onderzoek werd voltooid: 24 mei 2004

Vooronderzoeker: Ir.F. D.V.M.van Boxel

¹ Verklaring van de categorie-aanduiding: zie apart blad.

² Op grond van artikel 3:45 j° de artikelen 6:4 en 6:7 van de Algemene wet bestuursrecht, kan aanvrager tegen de niet-eenhedsbeslissing bezwaar maken bij het Bureau voor de Industriële Eigendom, binnen 6 weken na de bekendmaking van deze beslissing.

Categorie van de vermelde literatuur:

- X:** op zichzelf van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
- Y:** in samenhang met andere geciteerde literatuur van bijzonder belang zijnde stand van de techniek
- A:** niet tot de categorie X of Y behorende van belang zijnde stand van de techniek
- O:** verwijzend naar niet op schrift gestelde stand van de techniek
- P:** literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum
- T:** niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding
- E:** colliderende octrooiaanvraag
- D:** in de aanvraag genoemd
- L:** om andere redenen vermelde literatuur
- &:** lid van dezelfde octrooifamilie; corresponderende literatuur

**AANHANGSEL BEHORENDE BIJ HET RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK NAAR DE
STAND VAN DE TECHNIEK, UITGEVOERD IN OCTROOIAANVRAGE NR.1024499**

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octrooifamilie), die overeenkomen met octrooigeschriften genoemd in het rapport.
De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per 10 juni 2004

De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door het Bureau voor de Industriële Eigendom gegarandeerd; de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

In het rapport genoemd octrooi- geschrift		datum van publikatie	overeenkomend(e) geschrift(en)	datum van publikatie
WO9822494	A	1998-05-28		
			CA2267634 A	1998-05-28
			AU5356198 A	1998-06-10
			ZA9710470 A	1998-06-25
			HR970627 A	1998-08-31
			NO992368 A	1999-06-21
			TR9901133T T	1999-07-21
			ID22044 A	1999-08-26
			EP0942924 A	1999-09-22
			CZ9901228 A	1999-10-13
			CN1238779 A	1999-12-15
			BR9713400 A	2000-01-25
			TR9902937T T	2001-01-22
			JP2001503782T T	2001-03-21
			HU0100270 A	2001-08-28
			NZ334690 A	2001-09-28
			TR9902938T T	2002-06-21
WO9957098	A	1999-11-11		
			CA2329704 A	1999-11-11
			AU3877899 A	1999-11-23
			NO20005506 A	2000-12-29
			EP1073633 A	2001-02-07
			SK16282000 A	2001-05-10
			US6242494 B	2001-06-05
			BG104981 A	2001-07-31
			CN1308608T T	2001-08-15

In het rapport genoemd octrooi- geschrift		datum van publicatie	overeenkomend(e) geschrift(en)	datum van publicatie
---	--	-------------------------	-----------------------------------	-------------------------

			BR9910092 A	2002-01-22
			PL346444 A	2002-02-11
			JP2002513781T T	2002-05-14

WO0024392	A	2000-05-04		
-----------	---	------------	--	--

			AU6229699 A	2000-05-15
--	--	--	-------------	------------

WO9221360	A	1992-12-10		
-----------	---	------------	--	--

			CA2102890 A	1992-11-29
			EP0586537 A	1994-03-16
			JP6508135T T	1994-09-14
			US5932551 A	1999-08-03

WO03014095	A	2003-02-20		
------------	---	------------	--	--

			FR2840899 A	2003-12-19
			EP1417189 A	2004-05-12

WO2004009565	A	2004-01-29		
--------------	---	------------	--	--

			FR2842523 A	2004-01-23
--	--	--	-------------	------------

WO2004033439	A	2004-04-22		
--------------	---	------------	--	--
