

64
259

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00052852 00000006

Folios: 20

Fecha (AMD): 2005-02-28 16:19:17

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN

Dependencia: 2620 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-**SANOFI-AVENTIS**.-Solicitud de Patente para "**NUEVOS DERIVADOS DE AMINOTIAZOLES, SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMARCEÚTICAS QUE LOS CONTIENEN**".-Clase **A61**.-Expediente número **00-052.852.-**

1. Me refiero a mi memorial de sustitución presentado el 31 de Agosto de 2004.

2. Por medio del presente escrito me permito informar a ese Despacho que la solicitud de la referencia fue presentada a nombre de la sociedad **SANOFI-SYNTHELABO**. Recientemente, ésta sociedad cambió su nombre a **SANOFI-AVENTIS**, quedando esta última como titular de la presente solicitud.

En consecuencia, anexo me permito presentar la copia debidamente legalizada del documento que acredita el cambio de nombre de la sociedad solicitante **SANOFI-SYNTHELABO** a **SANOFI-AVENTIS**, debidamente apostillado y junto con su Traducción Oficial No. 330/04 efectuada el 22 de Octubre de 2004 debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 276247 de 25 de Octubre de 2004.

3. Anexos me permito presentar:

(a) Recibo No.05-14,429 de Febrero 24 de 2005, que acredita el pago de la tasa de modificación; y,

(b) Formulario único de modificaciones y correcciones.

4. Así mismo, por medio del presente escrito, me permito presentar a ese Despacho fotocopia, debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, del documento que acredita a la suscrita ALICIA LLOREDA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO, y/o a la doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o a al doctor ENRIQUE ALVAREZ, en los términos del Párrafo 1º del Artículo 543 del

165
260

Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **SANOFI-AVENTIS**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Francia y domiciliada en París, Francia.

5. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocerme personería, en este asunto, de conformidad con los documentos de Representación Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **SANOFI-AVENTIS**, otorgados a favor de la suscrita ALICIA LLOREDA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o al doctor ENRIQUE ALVAREZ de acuerdo con las copias debidamente autenticadas ante Notario Público que adjunto al presente expediente (Artículos 26 y 39 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones).

6. Con el texto del documento mencionado presento fotocopias, debidamente autenticadas por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá, de:

(a) Certificado Notarial expedido el 3 de Diciembre de 2004 que acredita la existencia y representación del solicitante, debidamente apostillado; y,

(b) Copia auténtica de la Traducción Oficial No. 437/04 correspondiente a las partes pertinentes del documento anterior, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo los números 299762 y 299763 de 22 de Diciembre de 2004.

7. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

166
261

TRADUCCIÓN OFICIAL No.330/04 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 22 DE OCTUBRE DE 2004 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

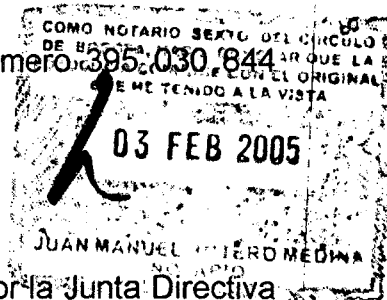
SANOFI-AVENTIS

DECISIÓN

CON FECHA DEL 20 DE AGOSTO DE 2004

El suscrito, Jean-François Dehecq,

Obrando en su calidad de Presidente y Director General de Sanofi-Synthelabo, una sociedad anónima con un capital de 2.748.900.914 euros, con sede social en 174, avenue de France, 75013 Paris, matriculada bajo el número 395.030.844 RCS Paris (la "Sociedad"),



Y en virtud de la delegación de poderes que le fue conferida por la Junta Directiva de la Sociedad reunida el 23 de Junio de 2004, en las condiciones como sigue,

Indica que:

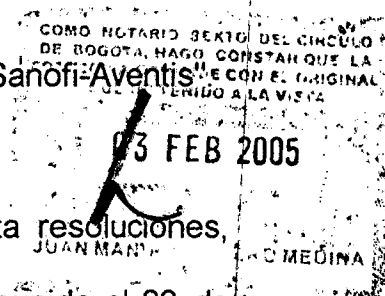
167
262

1. Mediante votación de la decimaquinta resolución que le fue sometida, la Asamblea General de los Accionistas de la Sociedad, reunida el 23 de Junio de 2004, decidió.

- cambiar la denominación social de la Sociedad, para adoptar aquella de "Sanofi-Aventis", bajo la condición suspensiva de la realización de la liquidación-entrega de las ofertas iniciadas por la sociedad en Francia (la "Oferta"), en Alemania y en los Estados Unidos de América sobre los títulos Aventis (juntos las "Ofertas") y con efecto a esta fecha, y
- por consiguiente sustituir, bajo las mismas reservas y con efecto a la misma fecha, a la redacción actual del artículo 2 de los estatutos, la siguiente redacción:

"Artículo 2 – Denominación:

La sociedad tiene como denominación social: Sanofi-Aventis



2. Mediante votación de las vigésimo séptima a trigésimo cuarta resoluciones, la Asamblea General de los Accionistas de la Sociedad reunida el 23 de Junio de 2004 nombró a Jean-Marc Bruel, Jürgen Dormann, Jean-René Fourtou, Serge Kampf, Igor Landau, Hubert Markl, Klaus Pohle y Hermann Scholl en calidad de administradores, bajo la condición suspensiva de la realización de la liquidación-entrega de las Ofertas, y con efecto a esta

330/04

168
263

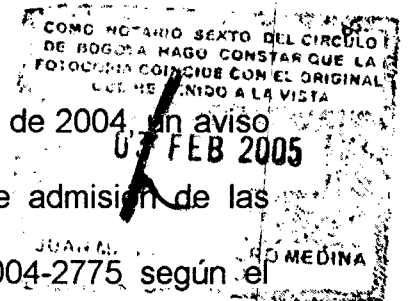
fecha, por un periodo de cuatro años el cual vencerá luego de la Asamblea llamada a estatuir sobre las cuentas del ejercicio 2007.

3. Durante su sesión del 23 de Junio de 2004, la Junta Directiva de Sanofi-Synthelabo otorgó poder a su Presidente y Director General, el Señor Jean-François Dehecq, para hacer constar el levantamiento de la condición suspensiva a la cual eran sometidas las decisiones de la Asamblea General anteriormente mencionadas.

El cierre de las Ofertas se produjo el 30 de Julio de 2004.

La Autoridad de los mercados financieros publicó los resultados de la Oferta iniciada por Sanofi-Syntheabo sobre los títulos Aventis el 12 de Agosto de 2004 en una decisión n°204C1006. La Oferta tiene una continuación positiva.

4. Euronext Paris S.A. publicó, con fecha del 12 de Agosto de 2004, un aviso de resultado, de liquidación-entrega de la Oferta y de admisión de las acciones nuevas Sanofi-Synthelabo bajo el número 2004-2775 según el cual la liquidación-entrega de la Oferta ha sido establecida con fecha del 20 de Agosto de 2004.



Por consiguiente,

330/04

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

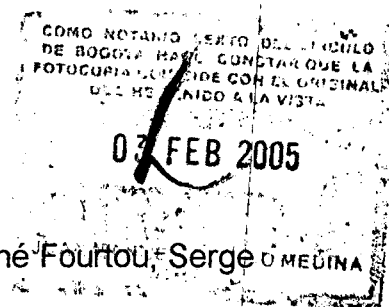
169
264

- certifica que la liquidación-entrega de la Oferta se produjo el 20 de Agosto de 2004,
- hace constar el levantamiento de la condición suspensiva a la cual se encontraban sometidas las decisiones de la Asamblea General anteriormente señaladas, y
- hace constar:

- (i) el cambio de denominación social de la Sociedad en "Sanofi-Aventis" con efecto al 20 de Agosto del 2004, fecha de la liquidación-entrega de la Oferta;
- (ii) en consecuencia del cambio de denominación social, que la redacción siguiente

"Artículo 2 – Denominación:

- (iii) Jean-Marc Bruel, Jürgen Dormann, Jean-René Fourtou, Serge Kampf, Igor Landau, Hubert Markl, Klaus Pohle y Hermann Scholl fueron nombrados en calidad de administradores, con efecto al 20 de Agosto de 2004, fecha de la liquidación-entrega de la Oferta, por un periodo de cuatro años el cual



330/04

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPAÑOL
Reg. Minjusticia No. 2680/91

170
265

vencerá luego de la Asamblea llamada a estatuir sobre las cuentas del ejercicio 2007; y,

- confiere amplios poderes al portador de un extracto o de una copia de la presente acta para los fines de cumplir con todos los requisitos de presentación, publicidad y otros que serán convenientes.

Firma ilegible de Jean-François Dehecq, Presidente y Director General

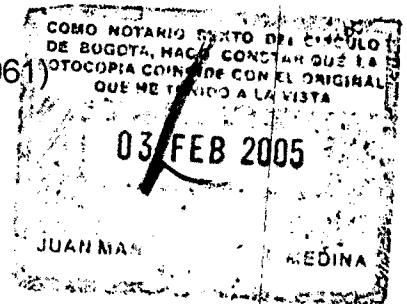
Copia certificada por el Notario Alain Koenig. Firma ilegible del Notario.

Sello en tinta: Alain Koenig – Notario – 20, rue de la Paix, 75004 – Paris Cedex 02.

Sello seco: Alain Koenig – Notario en Paris – Tribunal Superior – República Francesa.

APOSTILLA

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



1. - República Francesa
El presente documento público
2. - ha sido firmado por el Señor Koenig
3. - obrando en calidad de Notario
4. - con sello de su Notaría

CERTIFICADO

5. - En Paris
6. - El 12 de octubre de 2004

330/04

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minusurcia No. 2680/91

[Handwritten signature]

171
266

7. - Por el Procurador General ante el Tribunal Superior
8. - Bajo el número 130519/2004
9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – Procurador General – República Francesa.
10. - Firma ilegible.

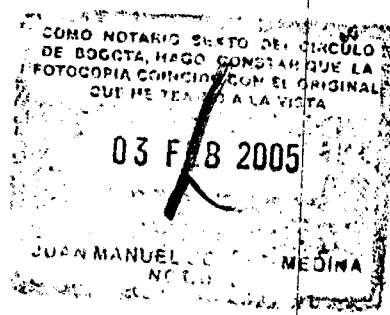
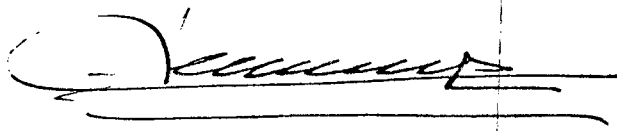
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 330/04.

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., 22 de octubre de 2004.

Traducción Oficial No. 330/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minjusticia No. 2680/91



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

276247
Jean Torpin
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JUAN MANUEL B. MEDINA
03 FEB 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 OCT 25 A 11:39

MCS
JOSE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

SANOFI-AVENTIS

DECISION
EN DATE DU 20 AOUT 2004

Photocopie certifiée conforme à
l'original qui m'a été représenté



Le soussigné, Jean-François Dehecq,

Agissant en qualité de Président Directeur Général de Sanofi-Synthelabo, société anonyme au capital de 2.748.900.914 euros, ayant son siège social 174, avenue de France, 75013 Paris, immatriculée sous le numéro 395 030 844 RCS Paris (la « Société »),

Et en vertu de la délégation de pouvoirs qui lui a été conférée par le Conseil d'administration de la Société réuni le 23 juin 2004, dans les conditions rappelées ci-après,

Rappelle que :

1. Par le vote de la quinzième résolution qui lui était soumise, l'assemblée générale des actionnaires de la Société réunie le 23 juin 2004 a :
 - décidé de changer la dénomination sociale de la Société, pour adopter celle de « Sanofi-Aventis », sous condition suspensive de la réalisation du règlement-livraison des offres initiées par la société en France (l'« Offre »), en Allemagne et aux Etats-Unis d'Amérique sur les titres Aventis (ensemble les « Offres »), et avec effet à cette date ; et
 - a décidé, en conséquence, sous les mêmes réserves et avec effet à la même date, de substituer à la rédaction actuelle de l'article 2 des statuts, la rédaction suivante :

« Article 2 - Dénomination :

La société a pour dénomination sociale : Sanofi-Aventis »
2. Par le vote des vingt-septième à trente-quatrième résolutions, l'assemblée générale des actionnaires de la Société réunie le 23 juin 2004 a nommé Jean-Marc Bruel, Jürgen Dormann, Jean-René Fourtou, Serge Kampf, Igor Landau, Hubert Markl, Klaus Pohle et Hermann Scholl en qualité d'administrateurs, sous condition suspensive de la réalisation du règlement-livraison des Offres, et avec effet à cette date, pour une période de quatre ans qui viendra à expiration à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice 2007.
3. Le Conseil d'administration de Sanofi-Synthelabo, dans sa séance du 23 juin 2004, a délégué à son Président Directeur Général, Monsieur Jean-François Dehecq le pouvoir pour constater la levée de la condition suspensive à laquelle étaient soumises les décisions de l'assemblée générale précitées.

La clôture des Offres a eu lieu le 30 juillet 2004.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par *W. Koenig*

3. - agissant en qualité de *NOTAIRE*

4. - est revêtu du sceau *den. E.T.U.D.E.*

APOSTILLE

5. - à Paris le *12 Octobre 2004*

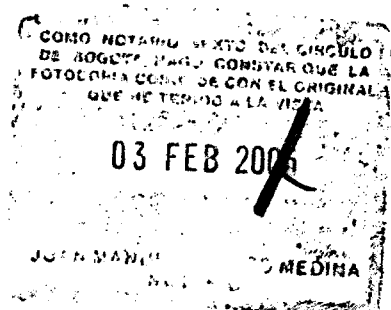
7. - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel

8. - Sous N° *130 519 12004*

.....signature



[Handwritten signature]



173
268

L'Autorité des marchés financiers a publié les résultats de l'Offre initiée par Sanofi-Synthelabo sur les titres Aventis le 12 août 2004 dans une décision n°204C1006. L'Offre a une suite positive.

4. Euronext Paris S.A. a publié, en date du 12 août 2004, un avis de résultat, de règlement-livraison de l'Offre et d'admission des actions nouvelles Sanofi-Synthelabo sous le numéro 2004-2775 aux termes duquel le règlement-livraison de l'Offre a été fixé à la date du 20 août 2004.

En conséquence,

- atteste que le règlement-livraison de l'Offre a eu lieu le 20 août 2004,
- constate la levée de la condition suspensive à laquelle étaient soumises les décisions de l'assemblée générale visées ci-dessus et,
- constate :
 - (i) le changement de dénomination sociale de la Société en « Sanofi-Aventis » avec effet au 20 août 2004, date du règlement-livraison de l'Offre ;
 - (ii) en conséquence du changement de dénomination sociale, que la rédaction suivante
« Article 2 - Dénomination :
La société a pour dénomination sociale : Sanofi-Aventis », a été substituée à la rédaction actuelle de l'article 2 des statuts, et que
 - (iii) Jean-Marc Bruel, Jürgen Dormann, Jean-René Fourtou, Serge Kampf, Igor Landau, Hubert Markl, Klaus Pohle et Hermann Scholl ont été nommés en qualité d'administrateurs, avec effet 20 août 2004, date du règlement-livraison de l'Offre, pour une période de quatre ans qui viendra à expiration à l'issue de l'assemblée appelée à statuer sur les comptes de l'exercice 2007 ; et
- confère tous pouvoirs au porteur d'un extrait ou d'une copie du présent procès-verbal aux fins d'accomplir toutes formalités de dépôt, de publicité et autres qui lui appartiendront.

Jean-François Dehecq

03 FEB 2005

JUAN MANUEL POTERO MEDINA

Président Directeur Général

SANOFI-AVENTIS

471X
269

DECISION DATED 20 AUGUST 2004

The undersigned, Jean-François Dehecq,

Acting in his capacity as Chairman and Managing Director of Sanofi-Synthélabo, a *société anonyme* with a capital of EUR 2 748 900 914, with registered office at 174, avenue de France, 75013 Paris, registered under number 395 030 844 RCS Paris (the "**Company**"),

And by virtue of the conferral of powers upon him by the Board of Directors of the Company at its meeting held on 23 June 2004, under the conditions set forth below,

Hereby states that:

1. By a vote on the fifteenth resolution, which was subject to it, the General Assembly of Shareholders of the Company, meeting on 23 June 2004:

- decided to change the trade name of the Company and to adopt that of "Sanofi-Aventis", subject to the suspensive condition of completion of the settlement/delivery of offers initiated by the company in France (the "**Offer**"), Germany and the United States of America for the account of Aventis (together, the "**Offers**"), and with effect on that date;
- consequently decided, with the same reserves and with effect on the same date, to replace the current wording of Article 2 of the Articles of Association, with the following

"Article 2 - Name:

The Company shall have the trade name "Sanofi-Aventis".

2. By a vote on the twenty-seventh to thirty-fourth resolutions, the General Meeting of Shareholders of the Company, meeting on 23 June 2004,

COPIA NO. 1000 SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, DADO CONSTANCIA LA
AUTENTICIDAD DEL ORIGINAL
QUE SE TENIÓ A LA VISTA
03 FEB 2005
JUAN MANUEL B. MEDINA
NOTARIO

175
270

appointed Jean-Marc Bruel, Jürgen Dormann, Jean-René Fourtou, Serge Kampf, Igor Landau, Hubert Markl, Klaus Pohle and Hermann Scholl as directors, subject to the suspensive condition of completion of the settlement/delivery of the Offers, and with effect on that date, for a period of four years to expire after the meeting called to rule on the accounts for the 2007 financial year.

3. The Board of Directors of Sanofi-Synthélabo, at its meeting of 23 June 2004, conferred upon its Chairman and Managing Director, Jean-François Dehecq, the power to record lifting of the suspensive condition to which the decisions of the above-mentioned General Meeting were subject.

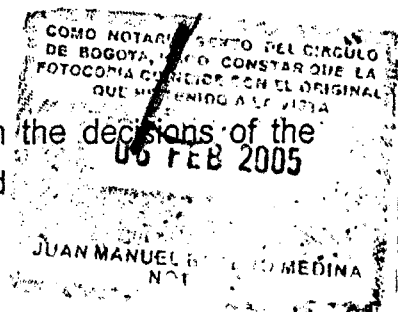
Offers closed on 30 July 2004.

The Financial Markets Authority published the results of the Offer initiated by Sanofi-Synthélabo for the account of Aventis on 12 August 2004 in decision No 204C1006. The Offer was received positively.

4. Euronext Paris S.A. published, on 12 August 2004, an opinion on the result, settlement/delivery of the Offer and admission of the new Sanofi-Synthélabo shares under number 2004-2775, under the terms of which the settlement/delivery of the Offer was set for 20 August 2004.

Consequently;

- confirms that the settlement/delivery of the Offer took place on 20 August 2004,
- records lifting of the suspensive condition to which the decisions of the above-mentioned General Meeting were subject, and
- records:
 - (i) the change of the Company's trade name to "Sanofi-Aventis", with effect from 20 August 2004, the date of the settlement/delivery of the Offer;



- 176
271
- (ii) as a consequence of the change of trade name, that the following wording

"Article 2 - Name:

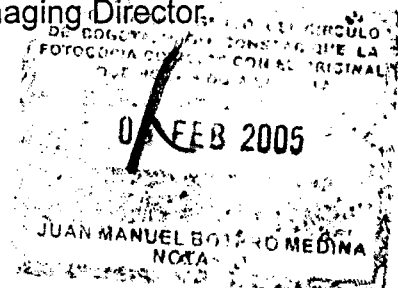
The Company shall have the trade name "Sanofi-Aventis", replaced the current text of Article 2 of the Articles of Association, and that

- (iii) Jean-Marc Bruel, Jürgen Dormann, Jean-René Fourtou, Serge Kampf, Igor Landau, Hubert Markl, Klaus Pohle and Hermann Scholl were appointed as directors, with effect from 20 August 2004, the date of the settlement/delivery of the Offer, for a period of four years expiring after the Meeting called to rule on the accounts for the 2007 financial year; and
- confers all powers on the bearer of an extract from or of a copy of the present minutes for the purposes of fulfilling all formalities in respect of filing, announcements, and the like, that may pertain.

Jean-François Dehecq

[signature]

Chairman and Managing Director.



177
272

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 80052852 80000036
Fecha (AMD): 2005-02-28 16:19:17
Tramite : 802 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 20

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 14,429
FECHA : FERRERO 24 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

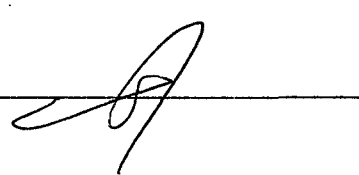
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	30609493	24/02/2005	6,195,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	91,000.00
		TOTAL :	91,000.00

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

178
273

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

①

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

②

SOLICITANTE

Nombre: **SANOFI AVENTIS.**

Dirección: 174 avenue de France, F-75013 Paris, Francia.

Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

Domicilio: Paris, Francia.

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 39.690.713 TP 53.215

④

Número de expediente:

00-052.852

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada Cambio de nombre solicitante de SANOFI-
SYNTHELABO A SANOFI-AVENTIS

⑥

Comprobante de pago No. 05- 14,429

Fecha 24 de Febrero de 2005

⑦

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☒

Poderes, si fuere el caso.

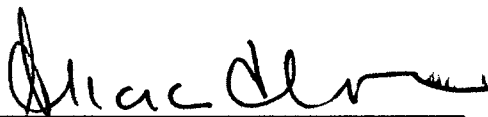
☐

Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑧

NOMBRE ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA



C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

179
274

TRADUCCIÓN OFICIAL No.437/04 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 21 DE DICIEMBRE DE 2004 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de poder conferido en francés y español por **SANOFI-AVENTIS**, domiciliada en 174, avenue de France, FR-75013 PARIS y otorgado a los Doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ÁLVAREZ, todos domiciliados en Bogotá, Calle 72 No. 5 – 83, 6º piso.

Dado en Paris, el 29 de Noviembre de 2004. Firma ilegible de la Señora Elizabeth THOURET-LEMAITRE, Directora Patentes.

Sello: SANOFI-AVENTIS, 174, avenue de France, 75013 PARIS – FRANCIA – 395 030 844 RCS PARIS.

Legalización de la firma de la Señora Elizabeth THOURET-LEMAITRE por el Señor Alain KOENIG, Notario en Paris. Firma ilegible del Notario.

Sello seco: Alain Koenig - Notario en Paris – Tribunal Superior – República Francesa.

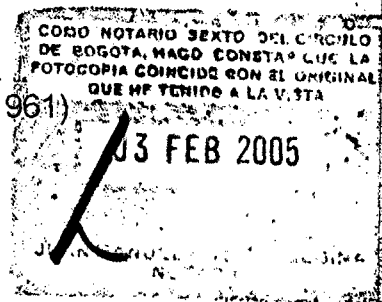
APOSTILLA

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

1. - República Francesa

El presente documento público

2. - ha sido firmado por el Señor Alain Koenig



Traducción Oficial No. 437/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPAROL
Ministerio de Justicia No. 2680/91

3. - obrando en calidad de Notario

4. - con sello de su Notaria

CERTIFICADO

5. - En Paris

6. - El 08 de diciembre de 2004

7. - Por el Procurador General ante el Tribunal Superior

8. - Bajo el número 143338/2004

9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – República Francesa.

10. - Firma ilegible.

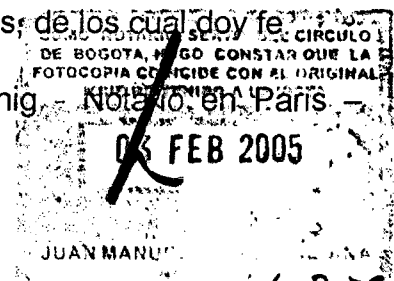
CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Legalización por parte del suscrito Notario de la firma de la Señora Elizabeth THOURET-LEMAITRE quien desempeña el cargo de **Directora de Patentes** de la compañía **sanofi-aventis**, una sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de **Francia**, domiciliada en **Paris, Francia**. Además, dicho Notario certifica que el signatario, según las leyes de **Francia**, tiene facultad para otorgar el presente documento.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Paris, Francia, con fecha del 16 de septiembre de 2004 y certifica que, de conformidad con la legislación de dicho país, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de los cual doy fe.

Dado el 3 de diciembre de 2004. Sello seco: Alain Koénig - Notario en Paris -

Tribunal Superior – República Francesa.



Traducción Oficial No. 437/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Reg. Minjustice No. 2680/91

181
276

APOSTILLA

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

1. - República Francesa
- El presente documento público
2. - ha sido firmado por el Señor Alain Koenig
3. - obrando en calidad de Notario
4. - con sello de su Notaria

CERTIFICADO

5. - En Paris
6. - El 08 de diciembre de 2004
7. - Por el Procurador General ante el Tribunal Superior
8. - Bajo el número 143337/2004
9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – República Francesa.
10. - Firma ilegible.

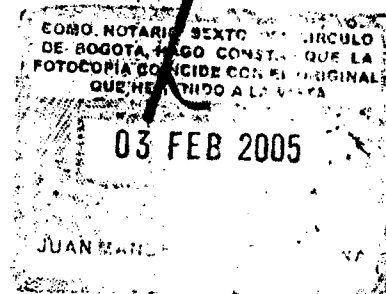
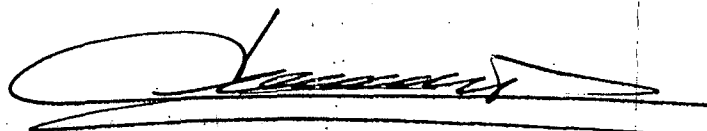
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 437/04.

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., 21 de diciembre de 2004.

Traducción Oficial No. 437/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91



Los abajo firmados,
Sanofi-Aventis, una sociedad organizada y
existente bajo las leyes de Francia
con domicilio en
174 avenue de France
FR-75013 Paris

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No.
5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de
1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
designa, quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en todos los
trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
recursos y presentar desistimientos; formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones;
instaurar cancelaciones, renunciar total o
parcialmente a los registros, abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley; recibir todos los documentos
y valores, dando el descargo respectivo; llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas
las medidas que creyeran conducentes al resguardo
de nuestros intereses; y en caso de producirse
oposición, pasando los antecedentes a los
tribunales, quedan facultados para tomar
intervención como demandantes o demandados ante
los jueces que sean competentes, pudiendo transar,
someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con
todas las demás facultades que resulten necesarias,
y por el presente declaramos desde ahora válido y
bueno cuanto dichos representantes y/o los
apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren
en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para
solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre
nuestro.

Dado y firmado Paris

sanofi-aventis
174, avenue de France
75013 PARIS - FRANCE
395 030 844 RCS PARIS

Vu pour certification
Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. THOURET-LEMAITRE
ci-dessous.

Nous, soussignés
sanofi-aventis
domiciliés à
174 avenue de France
FR-75013 PARIS

par le présent document désignons ALICIA
LLOREDA et/ou GUSTAVO TAMAYO et/ou
IGNACIO SANTAMARIA et/ou ENRIQUE ALVAREZ,
domiciliés à Bogotá, Colombie, dont le cabinet est
situé dans cette ville, Calle 72 No. 5 - 83 (6° piso)
comme nos représentants légaux et véritables à
Bogotá, habilités à recevoir des notifications et à
nommer des fondés de pouvoirs judiciaires ou
extrajudiciaires, aux fins d'exécution du paragraphe
1° de l'article 543 du Décret 410 de 1971.

Maîtres ALICIA LLOREDA et/ou GUSTAVO
TAMAYO et/ou IGNACIO SANTAMARIA et/ou
ENRIQUE ALVAREZ ou tout fondé de pouvoirs
désigné par eux, seront spécialement autorisés à
nous représenter devant les autorités colombiennes
administratives, judiciaires ou policières, dans toutes
les démarches liées à la Propriété Industrielle. À cet
effet, nous les autorisons à effectuer devant ces
autorités toutes les démarches nécessaires en vue
de l'objet indiqué; déposer des sollicitudes, des
déclarations, des réclamations, des recours et
présenter des désistements; formuler des
descriptions, des amendements, limiter la portée des
solicitudes, déposer des oppositions et interjeter des
appels; instaurer des radiations, renoncer totalement
ou partiellement aux enregistrements, payer toute
taxe et quote-part et effectuer tout autre paiement
établi par la loi; recevoir tous documents et valeurs,
en donnant la quittance respective; satisfaire à toute
autre condition requise et prendre, enfin, toutes les
mesures qu'ils jugeront nécessaires en défense de
nos intérêts; et en cas d'opposition, en produisant les
antécédents aux tribunaux, ils seront autorisés à
intervenir en qualité de demandeurs ou de
défendeurs devant les juges compétents, et pourront
effectuer des transactions, soumettre à arbitrage, se
désister, percevoir et faire appel, avec toutes les
autres facultés nécessaires, et par le présent
document nous déclarons dès maintenant valable et
bon tout ce que lesdits représentants et/ou fondés de
pouvoirs désignés par l'un d'entre eux feraient en
notre profit.

De même, nous autorisons Maîtres ALICIA
LLOREDA et/ou GUSTAVO TAMAYO et/ou
IGNACIO SANTAMARIA et/ou ENRIQUE ALVAREZ,
à solliciter à l'office de Propriété Industrielle que le
présent document et tout pouvoir que l'un d'entre eux
concédara en notre nom, soit déposé, au Juro, des
minutes.

Fait et signé à Paris le 28 novembre 2004

Elisabeth Thourët-Lemaître
Elisabeth THOURET-LEMAITRE
Directeur Brevets / Patent Director

ATTESTATION

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par *M^r Kœnig*

3. - ad. son en qualité de *M. Taine*

4. - es. de sa au de *M. E. T. de*

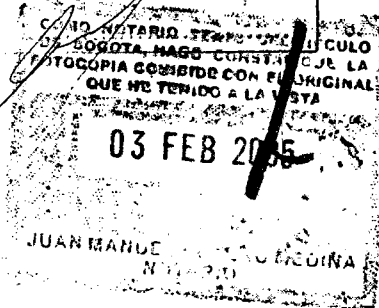
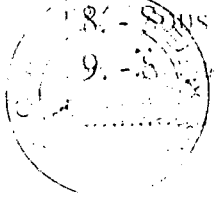
ATTESTE

5. - à Paris le *28 DEC. 2004*

7. - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel

8. - Sous N° *143 338 / 2004*

9. - Signature



NOTAIRE
JUAN MANUEL MEDINA
N° 143 338 / 2004

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

CERTIFICAT NOTARIAL (SOCIÉTÉ)

183
278

Estado de Francia {ss
Condado de
Hoy 3 de Diciembre de 2004, compareció
E. Thouret Lemaitre, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Director de Patentes

de Sanofi-Aventis
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Francia, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Paris, Condado de

Estado de Francia, Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce su
objeto social; conforme a las leyes del Estado de
Francia, Estados Unidos de América;
que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Paris,
Estado de Francia, con fecha 16 Dic. 2004, y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Etat de FRANCE

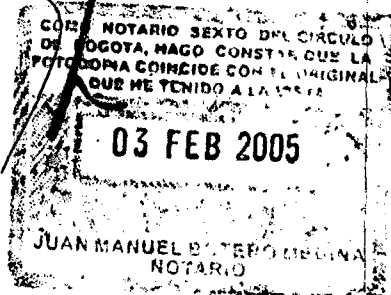
Comté de

Aujourd'hui, 3 décembre 2004, a
comparu devant moi E. THOURET-LEMAITRE
dont je connais l'identité et dont je fais foi
qu'il s'agit de la personne ayant signé le document ci-
dessus et qui, dans une déclaration dûment faite
sous serment, a déclaré être le Patent Director
de la société nommée dans le document qui
précède, une société dûment organisée et existant
selon les lois de l'État de FRANCE
Etats-Unis d'Amérique, domiciliée dans la
ville de PARIS, comté de

État de France
légalement constituée pour un durée n'ayant pas
encore terminé et exerçant son objet social;
conformément aux lois de l'État de France
que le déclarant est
autorisé par cette société à conférer le présent
pouvoir; que le sceau apposé par lui au pied du
présent pouvoir, au nom et en représentation de la
société précitée, est bien le sceau officiel de cette
dernière; et que l'objet pour lequel est conféré le
présent instrument est compris dans celui de la
société.

Je, soussigné le Notaire, au vu des statuts de la
société signés à Paris, État de
France, en date du 16 septem-
bre, 2004, certifie que conformément à
la législation de cet État, la déclaration sous serment
ci-dessus est une preuve suffisante que les faits sur
lesquels elle porte sont certains et véritables, ce dont
je fais foi.

Notaire public



.....E
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par *Me Koenig*

3. - en qualité de *Notaire*

4. - en vertu de *AM. E.T.U.R.E.*

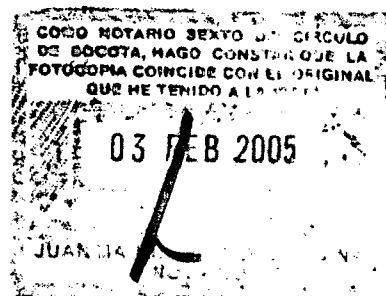
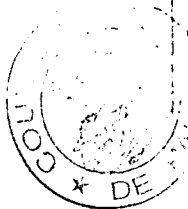
ATTESTE

..... le - 8 DEC. 2004

1. - Par le Procureur *G^{al}* près la Cour d'Appel

3. - Sous N° *14.3.339.12004*

9. - Scellé le..... Signature



2

184
279
375
2005-08-11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, D.C., 19 de julio de 2005

Apoderado: Alicia Lloreda Ricaurte

Oficio: 6875

ASUNTO Radicación: 0-52852

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Folios

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

- capitulo descriptivo, folios 05 a 102;
- capitulo reivindicatorio, folios 103 a 110;
- 1° examen de forma, folios a 114 y 141;
- respuesta técnica al 1° examen de forma, folios 142 a 148;
- solicitud de la cual se reivindica prioridad, junto con la traducción requerida, folios 128 a 239;
- 2° examen de forma, folio 257;
- Solicitud del examen de patentabilidad, folios 159 y 160.

Objeto de la invención:

El título de la invención es "NUEVOS DERIVADOS DE AMINOTIAZOLES, SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIEN".

El objeto de la presente solicitud se refiere a compuestos N-metil-4-fenil-1,3-tiazol-2-amina derivados.

El objeto de la solicitud se puede clasificar según clasificación internacional en: A61K31/425, 31/13.

Claridad de la solicitud:

En el artículo 30 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se establece: *“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción”.*

-La reivindicación 7, no es clara puesto que no se sabe como es la alquilación ni en que parte de la molecula se supone dicha alquilación, pr lo tanto se considera que es puramente especulativa dicha reivindicación.

-Las reivindicaciones 8 y 9 no es clara, porque se pretender caracterizar los compuestos por su uso en terapia, ademas no es congruente el encabezado con el resto del texto de la reivindicación, puesto que se encabeza como composición y luego se hace una mezcla con tratamiento terapeutico, por lo tanto dichas reivindicaciones así redactadas son inadmisibles.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión establece: *“El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.*

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40.”

Item	Documento	Fecha de publicación	Titulo
D1	FR2735777	27-dic-1996	Derives de 4-phenylaminothiazole, leur preparation et les compositions pharmaceutiques les contenant
D2	FR2754258	04-oct-98	D'aminothiazole, leur procede de preparation et les compositions pharmaceutiques les contenant

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina

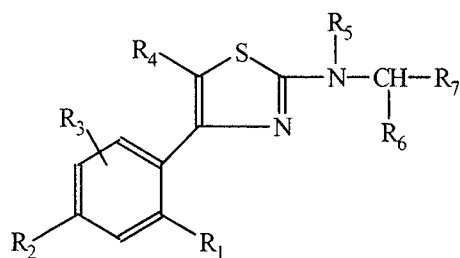
establece: "Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

En cumplimiento con este artículo, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

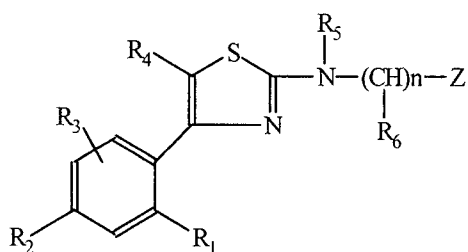
Evaluación de la Novedad:

El art.16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".

La solicitud en estudio se refiere a compuestos compuestos N-metil-4-fenil1,3-tiazol-2-amina derivados formula general (I).

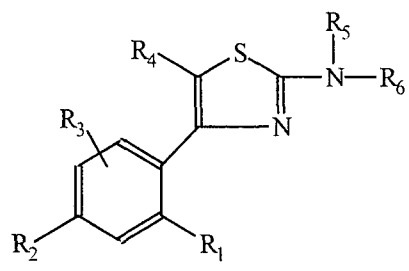


-La anterioridad D1 describe los compuestos de compuestos N-metil-4-fenil1,3-tiazol-2-amina derivados de fórmula:



En la cual coinciden todos y cada uno de los significados de los sustituyentes con los de la solicitud en estudio, por lo cual la anterioridad carece de novedad.

-La anteriorida D2 describe compuestos derivados de compuestos N-metil-4-fenil1,3-tiazol-2-amina de fórmula:

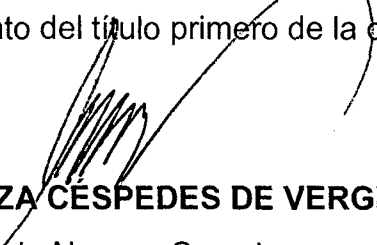


En la cual coinciden todos y cada uno de los significados de los sustituyentes con los de la solicitud en estudio, tal como lo muestra los compuestos específicos adjuntados a esta anterioridad, por lo cual la anterioridad carece de novedad.

No	Documento:	Reivindicaciones afectadas:	Requisito afectado:
D1	FR 2735777	1 a 10	Novedad
D2	FR 2754258	1 a 10	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la circular única No. 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____ 11 AGO. 2005

CONCEPTO TÉCNICO No	1070	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202012
---------------------	------	-------------------------------------

DI 188
283

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : 2 735 777

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : 95 07437

(51) Int Cl⁶ : C 07 D 417/12, 333/36, A 61 K 31/415, 31/425, 31/47,
31/495(C 07 D 417/12, 333/36, 215:46)(C 07 D 417/12, 333/36,
209:40)(C 07 D 417/12, 333/36, 231:56)(C 07 D 417/12,
333/36, 239:72)(C 07 D 417/12, 333/36, 241:40)

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 21.06.95.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 27.12.96 Bulletin 96/52.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(71) Demandeur(s) : SANOFI SOCIETE ANONYME —
FR.

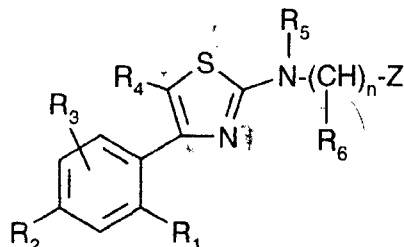
(72) Inventeur(s) : GULLY DANIELE, ROGER PIERRE
MARIE ALBERT et WERMUTH CAMILLE GEORGE.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : CABINET LAVOIX.

(54) DERIVES DE 4-PHENYLAMINOTHIAZOLE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT.

(57) L'invention concerne des composés de formule:



(I)

dans laquelle

- R₁ et R₂ identiques ou différents représentent chacun
indépendamment un atome d'halogène; un radical en C₁-
C₃; un alkyle en C₁-C₃; un aralkyle en C₇-C₁₀; un alcoxy en
C-C; un trifluorométhyle; un nitro; un nitrile; un groupe -

l'hydrogène ou un alkyle en C₁-C₃; un groupe -CONR'R'' R'
et R'' tels que définis ci-dessus pour R'; un groupe -NR'R''
avec R' et R'' tels que définis précédemment pour R'; un
groupe -CONRaRb ou -NRaRb dans lesquels Ra et Rb
constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle de 5 à 7 chaînons; un groupe -NHCO-NR'R'' avec
R' et R'' tels que définis ci-dessus pour R';

- R₃ représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R₁ et R₂;

- R₄ représente un atome d'hydrogène, un alkyle en C₁-C₃; un halogène; un groupe hydroxyméthyle; ou un groupe formyle;

- R₅ représente un alkyle en C₁-C₃; un groupe cycloalkyle en C₃-C₇; un groupe cycloalkylalkyle dans lequel la partie cycloalkyle est en C₃-C₇ et la partie alkyle est en C₁-C₃; ou un alcényle de 5 à 6 atomes de carbones;

- n représente zéro ou un;

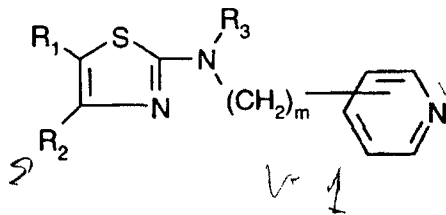
- R₆ représente un alkyle en C₁-C₃, un alcoxyalkyle dans lequel les parties alkyles sont en C₁-C₃; un cycloalkyle en C₃-C₇; un groupe cycloalkylalkyle dans lequel la partie cycloalkyle est en C₃-C₇ et la partie alkyle est en C₁-C₃.

La présente invention concerne des dérivés amino ramifiés du thiazole, leurs procédés de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Un grand nombre de dérivés du 2-aminothiazole est déjà connu. La demande de brevet EP-0 462 264 décrit des dérivés du 2-aminothiazole, dont l'amine tertiaire en position 2, comporte deux substituants ayant chacun au moins un hétéroatome dont un dérivé d'amine. Ces composés sont des antagonistes du PAF-acéther et trouvent leurs applications dans le traitement de l'asthme, de certains états allergiques ou inflammatoires, de maladies cardiovasculaires, de l'hypertension et de diverses pathologies rénales ou encore comme agents contraceptifs. La demande GB-2 022 285 décrit des composés possédant une activité régulatrice de la réponse immunitaire et ayant des propriétés anti-inflammatoires. Il s'agit de dérivés du thiazole substitués en position 2 par des groupes amines secondaires.

Certains dérivés hétérocycliques de 2-acylaminothiazole ont été décrits dans la demande de brevet EP-0 432 040. Ces composés sont des antagonistes de la cholecystokinine et de la gastrine. Des dérivés du 2-amino-4,5-diphénylthiazole ayant des propriétés anti-inflammatoires sont aussi connus (demande de brevet JP-01 75 475). On connaît aussi des dérivés du 2-amino-4-(4-hydroxyphényl)thiazole utiles comme intermédiaires de synthèse pour la préparation des dérivés du 2,2-diarylchroménothiazole (demande de brevet EP-0 205 069). Des dérivés du 2-(N-méthyl-N-benzylamino)thiazole sont aussi décrits dans J. Chem. Soc. Perkin, Trans 1, 1984, 2, 147-153 et dans J. Chem. Soc. Perkin, Trans 1, 1983, 2, 341-347.

La demande de brevet EP-0 283 390, décrit parmi d'autres dérivés du thiazole, des dérivés du 2-(N-alkyl-N-pyridylalkylamino)thiazole de formule :



Ces dérivés, dont l'amine en position 2 est substituée par un radical pyridylalkyle non ramifié, sont doués de propriétés pharmacologiques intéressantes et possèdent notamment une activité stimulante de la transmission cholinergique centrale. Ils peuvent donc être utilisés comme agonistes des récepteurs muscarini-

ques et trouvent leurs applications dans le traitement des troubles de la mémoire et des démences séniles.

Des dérivés du 2-aminothiazole dont l'amine en position 2 est une amine tertiaire ayant un substituant alkyle ou aralkyle ramifié ont été décrits dans
5 EP 576 350 comme possédant une affinité pour les récepteurs du CRF (corticotropin releasing factor).

Les composés de la présente invention se distinguent de ceux-ci par leur structure originale et par leurs propriétés pharmacologiques supérieures.

Cette structure particulière, confère aux produits de l'invention des
10 propriétés pharmacologiques très intéressantes. En effet, les composés de l'invention déplacent à de faibles concentrations - inférieures à 10 μ M -, la liaison du ¹²⁵I-CRF aux récepteurs spécifiques présents sur les membranes de cerveaux humains et/ou animaux (rat, souris). Les composés selon l'invention permettent donc de moduler les effets du CRF, peptide dont la séquence de 41 acides aminés, a été
15 caractérisée par VALE et al. en 1981. Le CRF est le principal facteur endogène impliqué dans la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (libération de l'hormone adrénocorticotrope : ACTH) et ses pathologies, ainsi que dans les syndromes dépressifs qui en découlent. Le CRF provoque également la sécrétion de β -endorphine, de β -lipotropine et de corticostérone.

20 Le CRF est donc le régulateur physiologique de la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) et plus généralement des peptides dérivés de la proopiomélanocortine (POMC). Bien que localisé dans l'hypothalamus, le CRF est également largement distribué dans le système nerveux central (zone limbique) dans lequel il joue le rôle de neurotransmetteur ou de neuromodulateur.

25 De nombreuses expérimentations animales ont montré que l'administration centrale de CRF provoque des effets anxiogènes variés tels que la modification du comportement en général : par exemple néophobie, réduction de la réceptivité sexuelle, diminution de la consommation alimentaire et du sommeil lent chez le rat. L'injection intracérébroventriculaire de CRF augmente également
30 l'excitation des neurones noradrénergiques du locus coeruleus qui est souvent associée chez l'animal, à un état d'anxiété. Chez le rat, l'administration centrale ou périphérique de CRF induit des modifications de la vidange gastrique, du transit intestinal, de l'excrétion fécale, de la sécrétion acide, ainsi que des effets tensionnels. L'implication spécifique du CRF dans ces effets, a été mise en
35 évidence par l'utilisation d'un antagoniste peptidique, l'alpha-hélical CRF(9-41) ou d'anticorps spécifiques (RIVIER J. et al., 1984) ; ce qui permet de conclure sur le

par rapport à l'ah-CRF (Rivier J., 1993, Menzaghi F., 1994, Hernandez J.F., 1993). En outre, des études préliminaires ont montré que des antidépresseurs tricycliques pouvaient moduler le taux de CRF ainsi que le nombre de récepteurs du CRF dans le cerveau (Grigoriadis et al., 1989). De même des anxiolytiques benzodiazépiniques sont capables d'inverser l'effet du CRF (K.T. Britton, 1988), sans que le mécanisme d'action de ces substances soit totalement élucidé. Ces résultats confortent si nécessaire le besoin grandissant de molécules antagonistes non-peptidiques des récepteurs du CRF.

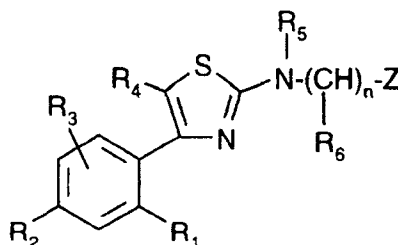
Il est important de signaler également, trois conséquences possibles des états de stress chronique que sont l'immunodépression, les troubles de la fertilité, ainsi que l'installation du diabète.

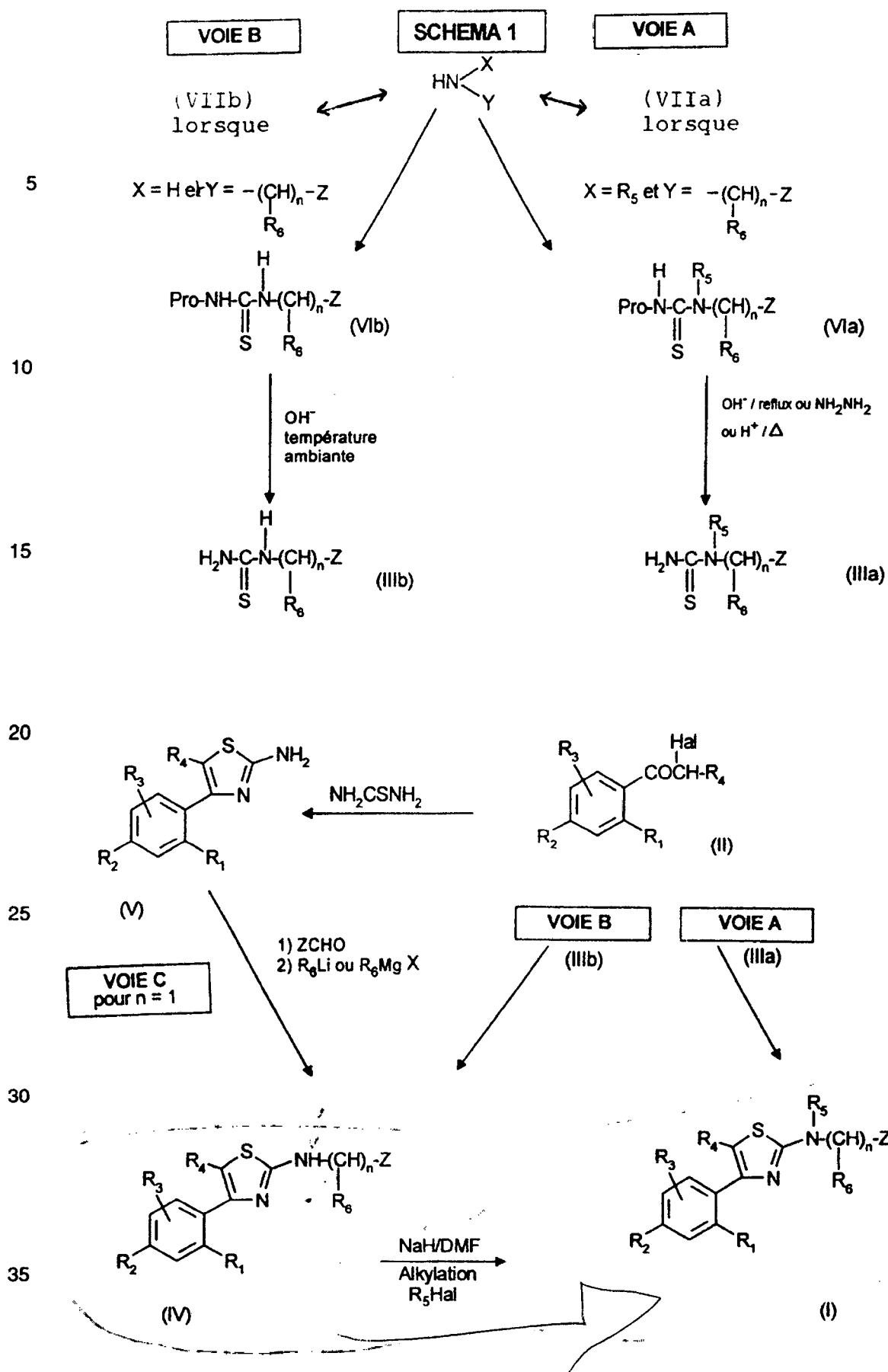
Le brevet US 5,063,245 a décrit un antagoniste non-peptidique du CRF possédant une puissance micromolaire *in vitro*. Depuis de nombreuses demandes de brevets concernant des molécules non-peptidiques ont été publiées, par exemple les demandes WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676, WO 94/13677, WO 94/10333, WO 95/00640 ou WO 95/10506.

Les composés de l'invention trouvent donc leur application dans le traitement des maladies liées au stress et plus généralement dans le traitement de toutes les pathologies impliquant le CRF, tels que par exemple, les désordres psychiatriques, l'anxiété, l'anorexie, les troubles de l'activité sexuelle et de la fertilité, l'immunodépression, les troubles gastrointestinaux et cardiovasculaires ou autres.

Les produits de l'invention possèdent aussi certaines caractéristiques physicochimiques intéressantes. Il s'agit notamment de produits solubles dans les solvants ou solutions couramment utilisés en thérapeutique pour l'administration orale ou parentérale de principes actifs.

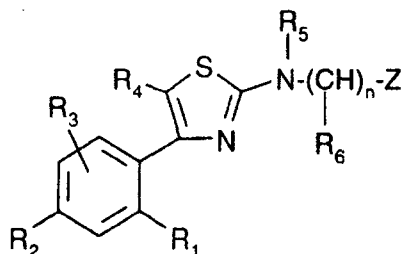
La présente invention a plus particulièrement pour objet, les composés de formule :





REVENDECATIONS

1. Composé de formule :



(I)

dans laquelle

- R_1 et R_2 identiques ou différents représentent chacun indépendamment un atome d'halogène ; un radical hydroxyalkyle en C_1-C_5 ; un alkyle en C_1-C_5 ; un aralkyle en C_7-C_{10} ; un alcoxy en C_1-C_5 ; un trifluorométhyle ; un nitro ; un nitrile ; un groupe $-SR$ dans lequel R représente l'hydrogène, un radical alcoyle en C_1-C_5 en particulier un alkyle en C_1-C_5 , un aralkyle en C_7-C_{10} ; un groupe $-COOR'$ dans lequel R' représente l'hydrogène ou un alkyle en C_1-C_5 ; un groupe $-CONR'R''$ avec R' et R'' tels que définis ci-dessus pour R' ; un groupe $-NR'R''$ avec R' et R'' tels que définis précédemment pour R' ; un groupe $-CONRaRb$ ou $-NRaRb$ dans lesquels Ra et Rb constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle de 5 à 7 chaînons ; un groupe $-NHCO-NR'R''$ avec R' et R'' tels que définis ci-dessus pour R' ;
- R_3 représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R_1 et R_2 ;
- R_4 représente un atome d'hydrogène, un alkyle en C_1-C_5 ; un halogène ; un groupe hydroxyméthyle ; ou un groupe formyle ;
- R_5 représente un alkyle en C_1-C_5 ; un groupe cycloalkyle en C_3-C_7 ; un groupe cycloalkylalkyle dans lequel la partie cycloalkyle est en C_3-C_7 et la partie alkyle est en C_1-C_5 ; ou un alcényle de 5 à 6 atomes de carbones ;
- n représente zéro ou un ;
- R_6 représente un alkyle en C_1-C_5 , un alcoxyalkyle dans lequel les parties alkyles sont en C_1-C_5 ; un cycloalkyle en C_3-C_7 ; un groupe cycloalkylalkyle dans lequel la partie cycloalkyle est en C_3-C_7 et la partie alkyle est en C_1-C_5 ;

194
289

2735777

47

- Z représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique bi- ou tricyclique éventuellement substitué ; leurs stéréoisomères et/ou leurs sels d'addition.

5

2. Composé de formule (I), selon la revendication 1, dans laquelle Z représente un groupe naphthyle ou un groupe hétéroaromatique choisi parmi quinolyle, isoquinolyle, quinazolyle, quinoxalyle, indolyle, indazolyle, lesdits groupes étant éventuellement substitués, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , n et R_6 étant tels que définis pour (I), un de leurs stéréoisomères et/ou un de leurs sels.

10

3. Composé de formule (I), selon la revendication 1, dans laquelle R_3 représente l'hydrogène, R_4 représente un méthyle, R_5 représente un propyle, n est 0 et R_1 , R_2 et Z sont tels que définis pour (I), un de leurs stéréoisomères et/ou un de leurs sels.

15

4. Composé de formule (I), selon la revendication 1, dans laquelle R_3 représente l'hydrogène, R_4 représente un méthyle, R_5 représente un propyle, n est 1, R_6 représente un cyclopropyle et R_1 , R_2 et Z sont tels que définis pour (I), un de leurs stéréoisomères et/ou un de leurs sels.

20

5. Composé de formule (I), selon la revendication 1, dans laquelle R_3 représente l'hydrogène, R_4 représente un méthyle, R_5 représente un propyle, n est 1, R_6 représente un groupe $-CH_2OCH_3$ et R_1 , R_2 et Z sont tels que définis pour (I), un de leurs stéréoisomères et/ou un de leurs sels.

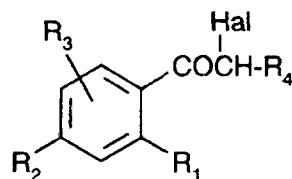
25

6. Composé de formule (I), selon la revendication 1, dans laquelle R_3 représente l'hydrogène, R_4 représente un méthyle, R_5 représente un propyle, R_1 ou R_2 représente un halogène, un alkyle ou un alcoxy en C_1-C_5 ; n, R_6 et Z étant tel que définis pour (I), un de leurs stéréoisomères et/ou un de leurs sels.

30

7. Procédé de préparation des composés de formule (I), selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé alpha-halogéné, de préférence alpha-bromé ou alpha-chloré de formule (II)

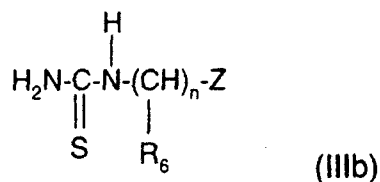
35



(II)

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , Hal et R_4 sont tels que définis pour (I)
soit avec une thiourée (VOIE B) de formule :

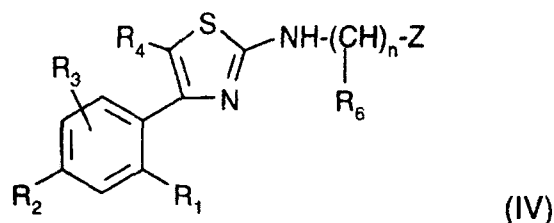
5



10

dans laquelle R_6 et Z sont tels que définis pour (I) pour obtenir un
composé de formule (IV)

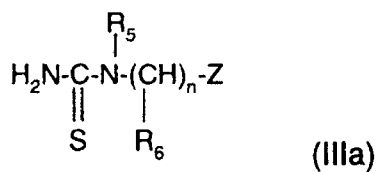
15



20

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n, R_6 et Z sont tels que définis pour (I) que
l'on soumet ensuite à une réaction d'alkylation pour fournir le composé (I),
soit avec une thiourée (VOIE A) de formule

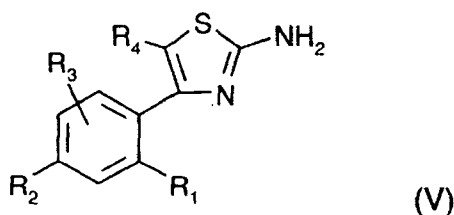
25



30

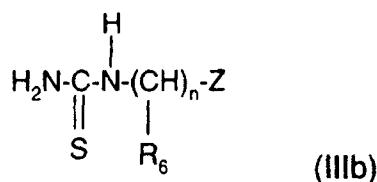
dans laquelle R_5 , n, R_6 et Z sont tels que définis pour (I) pour conduire
directement au composé (I)
soit avec la thiourée (VOIE C) pour conduire à l'aminothiazole de formule

35



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , Hal et R_4 sont tels que définis pour (I)
soit avec une thiourée (VOIE B) de formule :

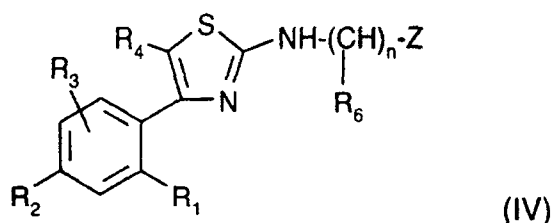
5



10

dans laquelle R_6 et Z sont tels que définis pour (I) pour obtenir un
composé de formule (IV)

15

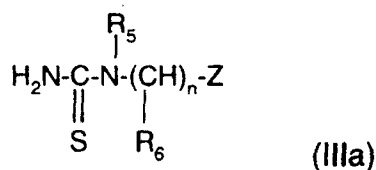


20

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n, R_6 et Z sont tels que définis pour (I) que
l'on soumet ensuite à une réaction d'alkylation pour fournir le composé (I),

soit avec une thiourée (VOIE A) de formule

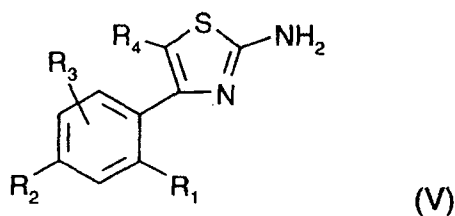
25



30

soit avec la thiourée (VOIE C) pour conduire à l'aminothiazole de formule

35



197
292

- 5 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis pour (I), que l'on fait réagir ensuite avec un aldéhyde pour obtenir une imine laquelle par réaction avec un organomagnésien ou un organolithien conduit à un composé de formule (IV) que l'on soumet à une alkylation pour obtenir le composé (I) et le cas échéant, le composé de formule (I) ainsi obtenu est ensuite éventuellement séparé en leurs stéréoisomères possibles et/ou salifiés pour former les sels correspondants.
- 10 8. Utilisation des composés de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour la préparation d'un médicament utilisable dans le traitement des maladies nécessitant une modulation de l'action du facteur de libération de l'hormone corticotrope (CRF).
- 15 9. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, sous forme de base ou sous forme de sel avec un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable, en association ou en mélange avec un excipient inerte, non toxique pharmaceutiquement acceptable.

20

25

30

35

198
D2
293

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : 2 754 258
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : 96 12256

(51) Int Cl⁶ : C 07 D 277/42, A 61 K 31/425

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 08.10.96.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 10.04.98 Bulletin 98/15.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

(71) Demandeur(s) : SANOFI SOCIETE ANONYME
FR.

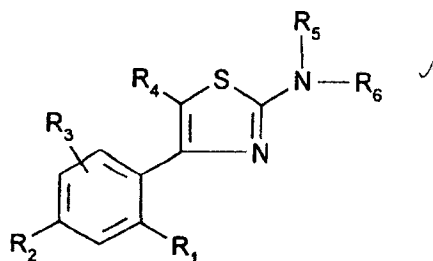
(72) Inventeur(s) : FONTAINE EVELYNE, GULLY
DANIELLE, ROGER PIERRE MARIE ALBERT et
WERMUTH CAMILLE GEORGES.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : CABINET LAVOIX.

(54) DERIVES D'AMINOTHIAZOLE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT.

(57) L'invention concerne des composés de formule:



(I)

dans laquelle les substituants R₁ à R₆ sont tels que définis à la revendication 1.

754 258 - A1

J. Med. Chem., 1993, 36, 2851-2859 ; Menzaghi F. *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 269, 2, 564-572 ; Hernandez J.F. *et al.*, J. Med. Chem., 1993, 36, 2860-2867). De tels composés peptidiques antagonistes du CRF sont décrits par exemple dans les brevets US 5,109,111, US 5,132,111, US 5,245,009 et dans les demandes de brevet WO 92 22576 et WO 96 19499.

En outre, des études préliminaires ont montré que des antidépresseurs tricycliques pouvaient moduler le taux de CRF ainsi que le nombre de récepteurs au CRF dans le cerveau (Grigoriadis D.E. *et al.*, Neuropsychopharmacology, 1989, 2, 53-60). De même des anxiolytiques benzodiazépiniques sont capables d'inverser l'effet du CRF (Britton K.T. *et al.*, Psychopharmacology, 1988, 94, 306), sans que le mécanisme d'action de ces substances soit totalement élucidé. Ces résultats confortent si nécessaire le besoin grandissant de molécules antagonistes non-peptidiques des récepteurs du CRF.

Il est important de signaler également, trois conséquences possibles des états de stress chronique que sont l'immunodépression, les troubles de la fertilité, ainsi que l'installation du diabète.

Le CRF exerce de tels effets en interagissant avec des récepteurs membranaires spécifiques qui ont été caractérisés dans l'hypophyse et le cerveau de nombreuses espèces (souris, rat et homme) ainsi que dans le coeur, le muscle squelettique (rat, souris) et dans le myomètre et le placenta au cours de la grossesse.

Un grand nombre de dérivés du 2-aminothiazole est déjà connu. La demande de brevet EP 462 264 décrit des dérivés du 2-aminothiazole, dont l'amine tertiaire en position 2, comporte deux substituants ayant chacun au moins un hétéroatome dont un dérivé d'amine. Ces composés sont des antagonistes du facteur d'activation des plaquettes (PAF-acéther) et trouvent leurs applications dans le traitement de l'asthme, de certains états allergiques ou inflammatoires, de maladies cardiovasculaires, de l'hypertension et de diverses pathologies rénales ou encore comme agents contraceptifs.

La demande GB 2 022 285 décrit des composés possédant une activité régulatrice de la réponse immunitaire et ayant des propriétés anti-inflammatoires. Il s'agit de dérivés du thiazole substitués en position 2 par des groupes amines secondaires.

Certains dérivés du 2-acylaminothiazole ont été décrits dans la demande de brevet EP 432 040. Ces composés sont des antagonistes de la cholécystokinine et de la gastrine.

Des dérivés du 2-amino-4,5-diphénylthiazole ayant des propriétés antiinflammatoires sont aussi connus (demande de brevet JP-01 75 475).

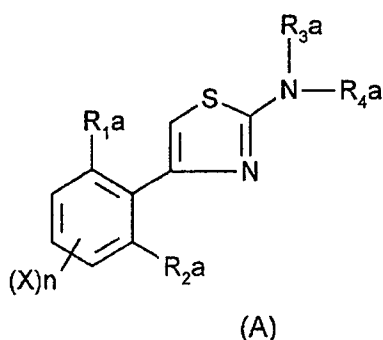
2754258

4

On connaît aussi des dérivés du 2-amino-4-(4-hydroxyphényl)thiazole utiles comme intermédiaires de synthèse pour la préparation des dérivés du 2,2-diarylchroménothiazole (demande de brevet EP 205 069).

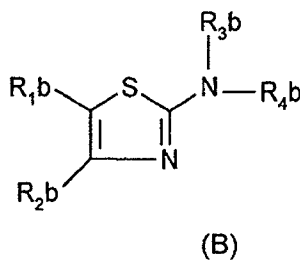
Des dérivés du 2-(N-méthyl-N-benzylamino)thiazole sont aussi décrits dans J. Chem. Soc. Perkin, Trans 1, 1984, 2, 147-153 et dans J. Chem. Soc. Perkin, Trans 1, 1983, 2, 341-347.

La demande de brevet WO 94 01423 décrit des dérivés du 2-aminothiazole de formule générale :



avec R_{3a} pouvant représenter un alkyle et R_{4a} un phényle substitué. Ces composés utilisés comme insecticide ne présentent aucune substitution en position 5 de l'hétérocycle.

De même, la demande de brevet WO 96 16650 décrit des composés de formule générale :

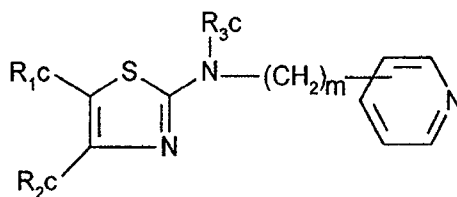


dans lesquels R_{2b} peut représenter un phényle substitué, R_{1b} un alkyle, R_{3b} un alkyle et R_{4b} un sulfonyle ou un acyle ; ces composés sont utilisés comme antibiotique.

La demande de brevet EP 283 390, décrit parmi d'autres dérivés du thiazole, des dérivés du 2-(N-alkyl-N-pyridylalkylamino)thiazole de formule :

2754258

5



(C)

pour lesquels m est différent de zéro.

Ces dérivés, dont l'amine en position 2 est substituée par un radical pyridylalkyle non ramifié, possèdent notamment une activité stimulante de la transmission cholinergique centrale. Ils peuvent donc être utilisés comme agonistes des récepteurs muscariniques et trouvent leurs applications dans le traitement des troubles de la mémoire et des démences séniles.

Des dérivés du 2-aminothiazole dont l'amine en position 2 est une amine tertiaire ayant un substituant alkyle ou aralkyle ramifié ont été décrits dans EP 576 350 et dans EP 659 747 comme possédant une affinité pour les récepteurs du CRF. Aucun de ces composés ne présentent comme substituant de l'amine tertiaire en position 2 du noyau thiazole un phényle substitué.

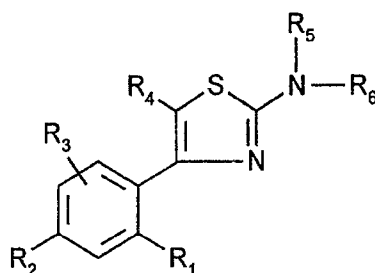
Le brevet US 5,063,245 décrit des antagonistes du CRF qui permettent de déplacer *in vitro* la liaison du CRF à ses récepteurs spécifiques à une concentration voisine d'une micromole. Depuis de nombreuses demandes de brevets concernant des molécules non-peptidiques ont été publiées, par exemple les demandes WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676, WO 94/13677, WO 94/10333, WO 95/00640, WO 95/10506, WO 95/13372, WO 95/33727, WO 95/33750, WO 95/ 34563, EP 691 128 ou EP 729 758.

Il a maintenant été trouvé que certains dérivés amino ramifiés du thiazole, objet de la présente invention, présentent une excellente affinité vis à vis des récepteurs du CRF. De plus, compte tenu de leur structure, ces molécules possèdent une bonne dispersibilité et/ou solubilité dans des solvants ou solutions couramment utilisés en thérapeutique qui leur confère une activité pharmacologique et permettent aussi la préparation aisée de formes galéniques orales et parentérales.

La présente invention a pour objet, les composés de formule :

2754258

6



(I)

dans laquelle

- R₁ et R₂ identiques ou différents représentent chacun indépendamment un atome d'halogène ; un (C₁-C₅)hydroxyalkyle ; un (C₁-C₅) alkyle ; un aralkyle dans lequel la partie aryle est en (C₆-C₈) et la partie alkyle en (C₁-C₄) ; un (C₁-C₅)alcoxy ; un groupe trifluorométhyle ; un groupe nitro ; un groupe nitrile ; un groupe -SR dans lequel R représente l'hydrogène, un (C₁-C₅)alkyle ou un aralkyle dans lequel la partie aryle est en (C₆-C₈) et la partie alkyle en (C₁-C₄) ; un groupe -S-CO-R dans lequel R représente un radical (C₁-C₅)alkyle ou un aralkyle dans lequel la partie aryle est en (C₆-C₈) et la partie alkyle est en (C₁-C₄) ; un groupe -COORa dans lequel Ra représente l'hydrogène ou un (C₁-C₅)alkyle ; un groupe -CONRaRb avec Ra et Rb tels que définis ci-dessus pour Ra ; un groupe -NRaRb avec Ra et Rb tels que définis précédemment pour Ra ; un groupe -CONRcRd ou -NRcRd dans lesquels Rc et Rd constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle de 5 à 7 chaînons ; ou un groupe -NHCO-NRaRb avec Ra et Rb tels que définis ci-dessus pour Ra ;
- R₃ représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R₁ et R₂ ;
- R₄ représente un (C₁-C₅)alkyle ; un groupe hydroxyméthyle ; un groupe formyle ; ou un atome d'halogène ;
- R₅ représente un (C₁-C₅)alkyle ; un groupe cycloalkylalkyle dans lequel le cycloalkyle est en (C₃-C₇) et l'alkyle en (C₁-C₅) ; un alcényle de 3 à 6 atomes de carbone ; un (C₁-C₅) hydroxyalkyle ; ou un groupe alkylcarbonyloxyalkyle dont les parties alkyles sont en (C₁-C₅) ;
- R₆ représente un phényle substitué par un ou plusieurs substituants Z tel que défini ci-dessous ; un groupe hétéroaromatique monocyclique en C₅-C₇ substitué par un ou plusieurs radicaux Z tels que définis ci-dessous ; ou un groupe bicyclique en C₉-C₁₀ constitué d'un monocycle aromatique comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S, condensé à un groupe cycloalkyle comportant éventuellement dans le cycle un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S,

2754258

7

lequel groupe bicyclique est substitué par un ou plusieurs substituants Z tels que définis ci-dessous et lequel est relié à l'azote par le cycle à caractère aromatique, étant entendu que R₆ ne représente par un indane substitué et que le substituant Z représente un radical choisi parmi : un atome d'halogène, un groupe nitro, un

5 groupe hydroxy, un groupe trifluorométhyle, un (C₁-C₅)alkyle, un groupe -NRaRb avec Ra et Rb tels que définis précédemment pour Ra, un (C₁-C₅)hydroxyalkylé, un (C₁-C₅)alcoxy, un groupe trifluorométhoxy, un alcoxyalkyle dans lequel les parties alkyles sont en (C₁-C₅), un groupe -COORa avec Ra tel que défini précédemment, un

10 groupe -CONRaRb avec Ra et Rb tels que définis précédemment pour Ra, un carboxy-(C₁-C₅)alkyle, un alcoxycarbonylalkyle dans lequel les parties alkyles sont en (C₁-C₅), un (C₁-C₅)alkyl-carbonyle, un alkylcarbonylalkyle dans lequel les parties alkyles sont en (C₁-C₅), un groupe morpholinocarbonyle ou morpholinocarbonyl-(C₁-C₅)alkyle, ou un groupe -NRaCOORb avec Ra et Rb tels que définis précédemment ; leurs stéréoisomères, leurs sels d'addition, leurs hydrates et/ou leurs solvates.

15 Par groupe hétéroaromatique monocyclique, on entend particulièrement un groupe choisi parmi azépinyle, pyridyle, pyrazinyle, pyridazinyle, pyrimidyle, triazinyle, furyle et thiényle.

Des exemples de groupes bicycliques en C₉-C₁₀ sont le 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle et des groupes comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O et S et choisis parmi 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroptthalazinyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinazolinyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinoxalinyne, 1,2,3,4-tétrahydrocinnolinyle, 1,2,3,4-tétrahydrobenzo-

20 triazinyle, chromanyne, isochromanyne, indolinyle, isoindolinyle, 2,3-dihydroindazyle, 2,3-dihydrobenzoimidazolyle, 1,2-dihydrobenzotriazolyle, 2,3-dihydrobenzofurannyle, 2,3-dihydrobenzothiényne, 2,3-dihydro-benzisothiazolyle, 2,3-dihydrobenzothiazolyle, 2,3-dihydrobenzooxazolyle, 2,3-dihydrobenzoxazolyle, 1,2-dihydrobenzoxazinyle, 1,2,3,4-tétrahydroptéridinyle, 8,9-dihydropurinyle. Selon l'invention ces groupes sont substitués par un ou plusieurs groupes Z tels que définis ci-dessus.

25 Des exemples d'hétérocycles de 5 à 7 chaînons sont la morpholine, la pipéridine ou la pyrrolidine.

30 Dans la présente description les groupes alkyles ou les groupes alcoxy sont linéaires ou ramifiés.

Par atome d'halogène, on entend atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

35 Des composés avantageux selon l'invention sont ceux dans lesquels R₆ représente un groupe phényle ou tétrahydronaphtyle substitué par un ou plusieurs substituants

Z tels que définis pour (I), R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 étant tels que définis pour (I), un de leurs stéréoisomères, un de leurs sels, un de leurs hydrates et/ou un de leurs solvates.

On préfère ceux dans lesquels R_3 , tel que défini pour (I), ne représente pas l'hydrogène et est situé en position 5 ou 6 du phényle, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 et R_6 étant tels que définis pour (I), un de leurs stéréoisomères et/ou un de leurs sels, un de leurs hydrates et/ou un de leurs solvates.

On préfère également ceux dans lesquels R_3 représente l'hydrogène, R_4 représente un méthyle, R_5 représente un propyle ou un (C_3-C_7) cycloalkyle- (C_1-C_5) alkyle, R_1 , R_2 et R_6 sont tels que définis pour (I), un de leurs stéréoisomères, un de leurs sels, un de leurs hydrates et/ou un de leurs solvates.

Particulièrement préférés sont les composés dans lesquels R_3 représente l'hydrogène, R_4 représente un méthyle, R_5 représente un propyle, R_1 , R_2 et R_6 étant tels que définis pour (I), un de leurs stéréoisomères, un de leurs hydrates et/ou un de leurs solvates.

Plus particulièrement préférés sont les composés dans lesquels R_1 et/ou R_2 représente un halogène, un trifluorométhyle, un (C_1-C_5) alkyle ou un (C_1-C_5) alcoxy, R_3 représente l'hydrogène, R_4 représente un méthyle, R_5 représente un propyle et R_6 représente un phényle au moins substitué en position 2 par un substituant Z tel que défini pour (I), un de leurs stéréoisomères, un de leurs sels, un de leurs hydrates et/ou un de leurs solvates.

Plus particulièrement préférés également sont les composés :

- . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-éthoxycarbonylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthyl-5-chlorophényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-trifluorométhylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,6-dichlorophényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,5-dichlorophényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-chloro-5-méthylphényl)-N-propylamino]thiazole

205
300

2754258

9

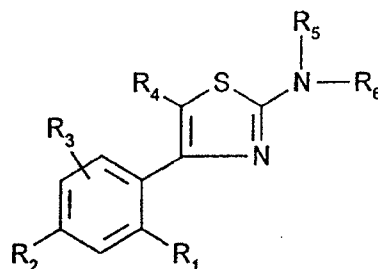
- 5 . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-chloro-5-trifluorométhylphényl)-N-propylamino]thiazole
- 6 . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-chloro-5-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole
- 7 . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-chlorophényl)-N-propylamino]thiazole
- 8 . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-éthoxy-5-chlorophényl)-N-propylamino]thiazole
- 9 . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-méthylphényl)-N-propylamino]thiazole
- 10 . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,5-diméthylphényl)-N-propylamino]thiazole
- 11 . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,5-ditrifluorométhylphényl)-N-propylamino]thiazole
- 12 . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-trifluorométhylphényl)-N-propylamino]thiazole
- 13 . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,5-diméthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole
- 14 . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-méthoxycarbonylphényl)-N-propylamino]thiazole
- 15 . 4-(2,4-dichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(2,5-dichlorophényl)-N-propylamino]thiazole, un de leurs stéréoisomères, un de leurs sels, un de leurs hydrates et/ou un de leurs solvates.
- 16 Les composés de l'invention sous forme libre présentent généralement des propriétés basiques. Toutefois suivant la nature des substituants certains peuvent présenter des propriétés acides.
- 17 Les sels des composés de formule (I) avec des acides ou des bases (lorsque cela est possible) pharmaceutiquement acceptables sont les sels préférés, mais ceux qui peuvent permettre d'isoler les composés de formule (I) notamment de les purifier ou
- 18 d'obtenir des isomères purs, sont aussi objet de l'invention.
- 19 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables pour la préparation des sels d'addition aux composés de formule(I), on peut citer les acides chlorhydrique, phosphorique, fumarique, citrique, oxalique, sulfurique, ascorbique, tartrique, maléique, mandélique, méthanesulfonique, lactobionique, gluconique, glucarique,
- 20 succinique, sulfonique, hydroxypropane sulfonique.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule :

5

10



(I)

dans laquelle

- R₁ et R₂ identiques ou différents représentent chacun indépendamment un atome d'halogène ; un (C₁-C₅)hydroxyalkyle ; un (C₁-C₅) alkyle ; un aralkyle dans lequel la partie aryle est en (C₆-C₈) et la partie alkyle en (C₁-C₄) ; un (C₁-C₅)alcoxy ; un groupe trifluorométhyle ; un groupe nitro ; un groupe nitrile ; un groupe -SR dans lequel R représente l'hydrogène, un (C₁-C₅)alkyle ou un aralkyle dans lequel la partie aryle est en (C₆-C₈) et la partie alkyle en (C₁-C₄) ; un groupe -S-CO-R dans lequel R représente un radical (C₁-C₅)alkyle ou un aralkyle dans lequel la partie aryle est en (C₆-C₈) et la partie alkyle est en (C₁-C₄) ; un groupe -COORa dans lequel Ra représente l'hydrogène ou un (C₁-C₅)alkyle ; un groupe -CONRaRb avec Ra et Rb tels que définis ci-dessus pour Ra ; un groupe -NRaRb avec Ra et Rb tels que définis précédemment pour Ra ; un groupe -CONRcRd ou -NRcRd dans lesquels Rc et Rd constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle de 5 à 7 chaînons ; ou un groupe -NHCO-NRaRb avec Ra et Rb tels que définis ci-dessus pour Ra ;
- R₃ représente l'hydrogène ou est tel que défini ci-dessus pour R₁ et R₂ ;
- R₄ représente un (C₁-C₅)alkyle ; un groupe hydroxyméthyle ; un groupe formyle ; ou un atome d'halogène ;
- R₅ représente un (C₁-C₅)alkyle ; un groupe cycloalkylalkyle dans lequel le cycloalkyle est en (C₃-C₇) et l'alkyle en (C₁-C₅) ; un alcényle de 3 à 6 atomes de carbone ; un (C₁-C₅) hydroxyalkyle ; ou un groupe alkylcarbonyloxyalkyle dont les parties alkyles sont en (C₁-C₅) ;
- R₆ représente un phényle substitué par un ou plusieurs substituants Z tel que défini ci-dessous ;

207
302

2754258

33

un groupe hétéroaromatique monocyclique en C₅-C₇ substitué par un ou plusieurs radicaux Z tels que définis ci-dessous;

ou un groupe bicyclique en C₉-C₁₀ constitué d'un monocycle aromatique comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S, condensé à un groupe cycloalkyle comportant éventuellement dans le cycle un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N et S, lequel groupe bicyclique est substitué par un ou plusieurs substituants Z tels que définis ci-dessous et lequel est relié à l'azote par le cycle à caractère aromatique,

étant entendu que R₆ ne représente par un indane substitué et que le substituant Z représente un radical choisi parmi : un atome d'halogène, un groupe nitro, un groupe hydroxy, un groupe trifluorométhyle, un (C₁-C₅)alkyle, un groupe -NR_aR_b avec R_a et R_b tels que définis précédemment pour R_a, un (C₁-C₅)hydroxyalkyle, un (C₁-C₅)alcoxy, un groupe trifluorométhoxy, un alcoxyalkyle dans lequel les parties alkyles sont en (C₁-C₅), un groupe -COOR_a avec R_a tel que défini précédemment, un groupe -CONR_aR_b avec R_a et R_b tels que définis précédemment pour R_a, un carboxy-(C₁-C₅)alkyle, un alcoxycarbonylalkyle dans lequel les parties alkyles sont en (C₁-C₅), un (C₁-C₅)alkyl-carbonyl, un alkylcarbonylalkyle dans lequel les parties alkyles sont en (C₁-C₅), un groupe morpholinocarbonyl ou morpholinocarbonyl-(C₁-C₅)alkyle, ou un groupe -NR_aCOOR_b avec R_a et R_b tels que définis précédemment ;

leurs stéréoisomères, leurs sels d'addition, leurs solvates et/ou leurs hydrates.

2. Composé de formule (I), selon la revendication 1, dans laquelle R₃, tel que défini pour (I) ne représente pas l'hydrogène et est situé en position 5 ou 6 du phényle, R₁, R₂, R₄, R₅ et R₆ étant tels que définis pour (I), un de leurs stéréoisomères, un de leurs sels, un de leurs hydrates et/ou un de leurs solvates.

3. Composé de formule (I), selon la revendication 1, dans laquelle R₆ représente un groupe phényle ou tétrahydronaphtyle substitué par un ou plusieurs substituants Z tels que définis pour (I), R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ étant tels que définis pour (I), un de leurs stéréoisomères, un de leurs sels, un de leurs hydrates et/ou un de leurs solvates.

4. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle R₃ représente l'hydrogène, R₄ représente un méthyle, R₅ représente un propyle ou un groupe

cycloalkylalkyle, R_1 , R_2 et R_6 étant tels que définis pour (I), un de leurs stéréoisomères, un de leurs sels, un de leurs hydrates et/ou un de leurs solvates.

- 5 5. Composé de formule (I), selon la revendication 1, dans laquelle R_3 représente l'hydrogène, R_4 représente un méthyle, R_5 représente un propyle, R_1 , R_2 et R_6 étant tels que définis pour (I), un de leurs stéréoisomères, un de leurs sels, un de leurs hydrates et/ou un de leurs solvates.
- 10 6. Composé de formule (I), selon la revendication 1, dans laquelle R_1 et/ou R_2 représentent un halogène, un trifluorométhyle, un (C_1-C_5) alkyle ou un (C_1-C_5) alcoxy, R_3 représente l'hydrogène, R_4 représente un méthyle, R_5 représente un propyle et R_6 représente un groupe phényle au moins substitué en position 2, un de leurs stéréoisomères, un de leurs sels, un de leurs hydrates
- 15 et/ou un de leurs solvates.
7. Composés de formule :
- 20 . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy -5-éthoxycarbonylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthyl-5-chlorophényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-trifluorométhylphényl)-N-propylamino]thiazole
- 25 . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,6-dichlorophényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,5-dichlorophényl)-N-propylamino]thiazole
- 30 . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-chloro-5-méthylphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-chloro-5-trifluorométhyl-phényl)-N-propylamino]thiazole
- 35 . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-chloro-5-méthoxyphényl)-N-propylamino]thiazole
- . 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-chlorophényl)-N-propyl-

amino]thiazole

. 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-éthoxy-5-chlorophényl)-N-propyl-
amino]thiazole

5

. 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-méthylphényl)-N-propyl-
amino]thiazole

. 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,5 -diméthyl-
phényl)-N-propylamino]thiazole

. 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,5-ditrifluorométhylphényl)-N-
-propylamino]thiazole

10

. 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-trifluorométhylphényl)-
-N-propylamino]thiazole

. 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2,5-diméthoxyphényl)-N-propylamino]
thiazole

15

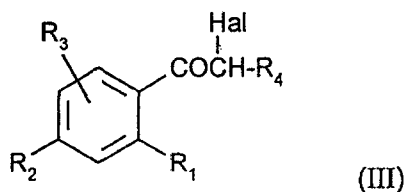
. 4-(2-chloro-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-[N-(2-méthoxy-5-méthoxycarbonylphényl)-
-N-propylamino]thiazole

. 4-(2,4-dichlorophényl)-5-méthyl-2-[N-(2,5-dichlorophényl)-N-propylamino]thiazole,
un de leurs stéréoisomères, un de leurs sels, un de leurs hydrates et/ou un de leurs
solvates.

20

8. Procédé de préparation des composés de formule (I), selon la revendication 1,
caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé alphahalogéné de formule (III)

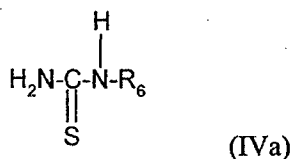
25



dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis pour (I) et Hal représente un
atome d'halogène de préférence de brome ou de chlore

30

. soit avec une thiourée (VOIE A) de formule :



35

dans laquelle R₆ est tel que défini pour (I) pour obtenir un composé de formule (II)