

342

REGISTRO DE PATENTES
Folios 30
Fecha 2002-09-16 15:21:44
Trámite 1 011 PAT-PACENT 179 FASE NAC 129 COMPLETADA
Se, Solicitudes En Situación de Nuevas Creaciones

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-SANOFI-SYNTHELABO.-Solicitud de Patente de Invención
Fase Nacional PCT para "DERIVADOS DE N-
(HETEROCICLIL)BENCENO-O PIRIDINSULFONAMIDA, SU
PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPEUTICA".-Clase
C07D 401/14.-Expediente número 02-084.189.-

1. Me refiero a mi memorial de 26 de Septiembre de 2002.
2. Por medio del presente me permito manifestar a usted que en ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado al momento de su presentación quedando con 12 reivindicaciones.

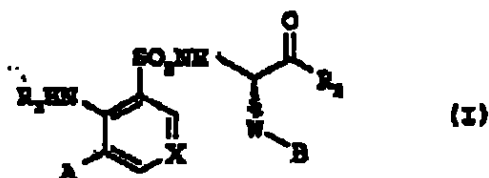
Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.
3. Por consiguiente anexo me permito presentar copia del capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional, junto con su traducción, correspondiente a la solicitud de la referencia, el cual consta de 11 reivindicaciones.
4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula [I]:



en la cual:

X representa ó bien un grupo $=CR_4-$, ó bien un átomo de nitrógeno,

W representa un grupo $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C\equiv C$ (enlace triple) o $-CH_2-CH=CH-$ (enlace doble en configuración cis o trans),

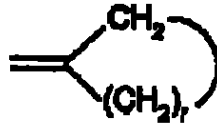
R₂ representa

* o bien un grupo piperidinilo eventualmente substituido:

- por uno o dos grupos elegidos entre los grupos hidroxil, (C_1-C_4) alquilo, hidroxil (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxil (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxil, (C_1-C_4) alquiltio, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, (C_3-C_6) cicloalquilo,

- por un grupo $=CYZ$ [en el cual **Y** y **Z** se eligen independientemente entre sí, entre los átomos de hidrógeno, de halógeno y los grupos (C_1-C_4) alquilo (eventualmente substituidos por 1 a 3 átomos de halógeno)],

- por un grupo:



($r = 1$ a 3), o

- por un grupo espiro [($\text{C}_3\text{-C}_6$)cicloalcano],

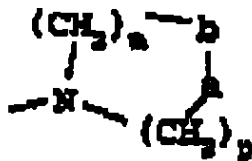
* ó bien un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo eventualmente substituido por un grupo ($\text{C}_1\text{-C}_4$)alquilo (en el cual ese grupo ($\text{C}_1\text{-C}_4$)alquilo está eventualmente substituido por 1 a 3 átomos de halógeno) o un grupo ($\text{C}_3\text{-C}_6$)cicloalquilo,

* ó bien un grupo hexahidro-1*H*-azepinilo eventualmente substituido en posición 4 por un grupo trifluorometilo o difluorometileno,

* ó bien un grupo heptahidroazocin-1-ilo,

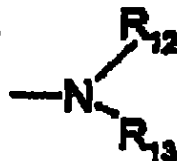
* ó bien un grupo octahidro-1*H*-azonin-1-ilo,

* ó bien un grupo



(en el cual a-b es un grupo $\text{-CONR}^1\text{-}$, $m = 1$ a 2 , $p = 1$ a 2 y R' es un átomo de hidrógeno o un grupo ($\text{C}_1\text{-C}_4$)alquilo),

* ó bien un grupo



donde

ó bien R_{12} es un grupo (C_1-C_4) alquilo, un grupo carboxi (C_1-C_4) alquilo o un grupo (C_1-C_4) alcoxycarbonil (C_1-C_4) alquilo y R_{13} es un grupo (C_1-C_4) alcoxi o (C_1-C_4) alquilo, ó bien R_{12} es un grupo (C_1-C_4) alquilo o $-CH_2CF_3$ y R_{13} es un grupo



(en el cual Q es un átomo de carbono o de nitrógeno y $r = 1$ a 3),

* ó bien un grupo piperazinilo eventualmente substituido por un grupo (C_1-C_4) alquilo o un grupo (C_1-C_4) alquilsulfonilo,

* ó bien un grupo morfolinilo,

R_4 representa

* ó bien un átomo de halógeno,

* ó bien un átomo de hidrógeno,

R_5 representa

* ó bien un grupo (C_1-C_5) alquilo,

* ó bien un grupo $-\text{COR}_1$, donde R_1 es ó bien un átomo de hidrógeno, ó bien un grupo (C_1-C_4) alquilo, $-(\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ o $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ($n = 1$ a 4),

* ó bien un grupo $-\text{SO}_2\text{R}_5$,

* ó bien un grupo $-\text{CONHR}_5$,

* ó bien un grupo $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_5)_2$, donde R_5 es un grupo (C_1-C_4) alquilo,

A representa

* ó bien un grupo fenilo eventualmente substituido por 1 a 3 substituyentes elegidos entre

- un átomo de halógeno y

- los grupos (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-\text{CH}_2\text{OR}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{OCOR}_{10}$, $-\text{CH}_2\text{OCONR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{COOR}_{10}$, $-\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$, nitro, $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$, $-\text{NHCOR}_{10}$, y $-\text{NH}(\text{CH}_2)_q\text{OR}_{10}$, donde R_{10} y R_{11} son cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo (C_1-C_4) alquilo y q está comprendido entre 0 y 6,

* ó bien un heterociclo elegido entre los grupos piridilo, tienilo, furilo, pirimidinilo y tiazolilo, pudiendo dichos grupos ser substituidos como el grupo fenilo antes mencionado,

* ó bien un grupo (C_5-C_8) cicloalquilo y

B representa

352
347

* ó bien un grupo piridilo eventualmente substituido por 1 o 2 substituyentes elegidos entre un grupo (C₁-C₄)alquilo, hidroxí o (C₁-C₄)alcoxí,

* ó bien un grupo aminopirazinilo,

* ó bien un grupo aminopiridazinilo,

* ó bien un grupo pirimidinilo eventualmente substituido por un grupo amino,

* ó bien un grupo piperidinilo,

* ó bien un grupo aminopiridinilo eventualmente substituido sobre la piridina por un grupo (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxí, o un átomo de halógeno, pudiendo eventualmente el grupo amino ser también substituido por un grupo (C₁-C₄)alquilo,

* ó bien un grupo aminofenilo, en el cual el grupo amino puede ser eventualmente substituido por un grupo alquilo y el grupo fenilo puede ser substituido por un grupo (C₁-C₄)alquilo o un átomo de halógeno,

en forma de racematos o de enantiómeros puros o de mezclas de enantiómeros, o también en forma de ácidos o de bases libres o de sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque:

X, W, R₁, A y B, son tal como se los ha definido en la reivindicación 1,

R_2 representa

* ó bien un grupo piperidinilo eventualmente substituido

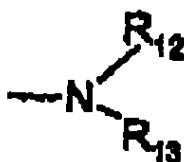
- por uno o dos grupos elegidos entre los grupos hidroxil, (C_1-C_4) alquilo, hidroxil (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxi (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxi, (C_1-C_4) alquiltio, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, (C_3-C_6) cicloalquilo,

- por un grupo =CYZ [en el cual Y y Z se eligen independientemente entre sí, entre los átomos de hidrógeno, de halógeno y los grupos (C_1-C_4) alquilo (eventualmente substituidos por 1 a 3 átomos de halógeno)],

* ó bien un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo eventualmente substituido por un grupo (C_1-C_4) alquilo (en el cual ese grupo (C_1-C_4) alquilo está eventualmente substituido por 1 a 3 átomos de halógeno) o un grupo (C_3-C_6) cicloalquilo,

* ó bien un grupo hexahidro-1H-azepinilo eventualmente substituido en posición 4 por un grupo trifluorometilo o difluorometileno,

* ó bien un grupo



donde R_{12} es un grupo (C_1-C_4) alquilo, un grupo carboxi (C_1-C_4) alquilo o un grupo (C_1-C_4) alcoxycarbonil (C_1-C_4) alquilo y R_{13} es un grupo (C_1-C_4) alcoxi o (C_1-C_4) alquilo,

* ó bien un grupo piperazinilo eventualmente substituido por un grupo (C_1-C_4) alquilo o un grupo (C_1-C_4) alquilsulfonilo,

* ó bien un grupo morfolinilo,

R_3 representa

* ó bien un grupo (C_1-C_3) alquilo,

* ó bien un grupo $-COR_1$, donde R_1 es ó bien un átomo de hidrógeno, ó bien un grupo (C_1-C_4) alquilo, $-(CH_2)_nOCH_3$, $-CH_2O(C_2H_4O)_nCH_3$, $-(CH_2)_nCF_3$ ó $-(CH_2)_nOH$ ($n = 1$ a 4),

en forma de racematos o de enantiómeros puros o de mezclas de enantiómeros, o también en forma de ácidos o de bases libres o de sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

3. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizados porque:

X , R_4 y B son tal como se los ha definido en la reivindicación 1,

W representa un grupo $-(CH_2)_3-$ o $-CH_2-CH=CH-$ (doble enlace en configuración cis o trans),

R_5 representa

* ó bien un grupo piperidinilo eventualmente substituido

- por uno o dos grupos elegidos entre los grupos hidroxilo, (C_1-C_4) alquilo, hidroxilo (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxi (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxi, (C_1-C_4) alquiltio, monofluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo,

- por un grupo $=C_{YZ}$ [en el cual Y y Z se eligen independientemente entre sí, entre los átomos de hidrógeno, de halógeno y los grupos (C_1-C_4) alquilo (eventualmente substituidos por 1 a 3 átomos de halógeno)],

* ó bien un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo eventualmente substituido por un grupo (C_1-C_4) alquilo (en el cual ese grupo (C_1-C_4) alquilo está eventualmente substituido por 1 a 3 átomos de halógeno),

* ó bien un grupo hexahidro-1H-azepinilo,

* ó bien un grupo piperazinilo eventualmente substituido por un grupo (C_1-C_4) alquilsulfonilo,

* ó bien un grupo morfolinilo,

R_2 representa un grupo $-COR_1$, donde R_1 es un grupo (C_1-C_4) alquilo, $-(CH_2)_nOCH_3$ o $-(CH_2)_nCF_3$ ($n = 1$ a 4),

A representa

* ó bien un grupo fenilo eventualmente substituido por 1 a 3 substituyentes elegidos entre:

- un átomo de halógeno y

- los grupos (C_1-C_4) alquilo (C_1-C_4) alcoxi,

* ó bien un heterociclo elegido entre los grupos piridilo o tienilo,

* ó bien un grupo (C₃-C₈)cicloalquilo,

en forma de racematos o de enantiómeros puros o de mezclas de enantiómeros, o también en forma de ácidos o de bases libres o de sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

4. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque se eligen entre:

- N-[2-[[[(1S)-4-(5-amino-3-metilpiridin-2-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-tien-2-ilfenil] propanamida,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-amino-4-etilpiridin-3-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-ciclopentilfenil] acetamida,
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]propanamida,
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]acetamida,
- N-[2-[[[(1S)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-etilpiperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-tien-2-ilfenil] propanamida,

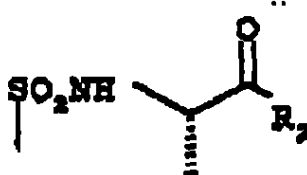
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopiridin-3-il)-1-piperidin-1-ilcarbonil] butil] amino] sulfonil]-6-ciclopentilfenil] propanamida,
- N-[2-[[[(1S)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-ciclopentilfenil] propanamida,
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]acetamida,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[[4-difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-tien-2-ilfenil] acetamida,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-amino-4-metilpiridin-3-il)-1-[[4-difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-tien-2-ilfenil] propanamida,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[[4-difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-ciclopentilfenil] acetamida,
- N-[2-[[[(1S)-4-(5-aminopiridin-3-il)-1-[[4-trifluorometil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-tien-2-ilfenil] propanamida,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-ciclopentilfenil] propanamida,

- N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]propanamida,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-amino-4-metilpiridin-3-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-ciclopentilfenil] propanamida,
- N-[3-[[[(1S)-4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]propanamida,
- N-[2-[[[(1S)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-tien-2-ilfenil]acetamida,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-tien-2-ilfenil] propanamida,
- N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-ciclopentilfenil]acetamida,
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-3'-metil[1,1'-bifenil]-2-il]acetamida,
- N-[3-[[[(1S)-4-(6-amino-4-metoxipiridin-3-il)-1-[(4-(difluorometilen)piperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]propanamida,

- N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-3'-metil[1,1'-bifenil]-2-il]propanamida,
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]acetamida,
- N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-3'-metoxi[1,1'-bifenil]-2-il]propanamida,
- N-[3-[(1S)-4-(5-amino-2-piridinil)-1-[[4-(difluorometilen)-1-piperidinil]carbonil] butil]-2-(formilamino)-3'-metil[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida,
- N-[3-[[[(1S,3Z)-4-(5-amino-2-piridinil)-1-[[4-(difluorometilen)-1-piperidinil]carbonil]-3-butenil] amino] sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]acetamida,
- N-[3-[[[(1S,3Z)-4-(5-amino-2-piridinil)-1-[(4-metil-1-piperidinil)carbonil]-3- butenil] amino] sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]-acetamida,

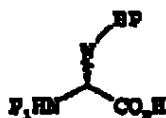
en forma de racematos o de enantiómeros puros o de mezclas de enantiómeros, o también en forma de ácidos o de bases libres o de sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

5. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados** porque la configuración preferencial de la parte aminoácida central,



es [S].

6. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula [I] de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual X representa un grupo $=CR_4-$, donde R_4 es tal como se ha definido en la reivindicación, procedimiento **caracterizado** porque se hace reaccionar, en una etapa (i), un compuesto de fórmula [V]



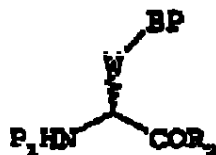
[V]

en la cual P_1 es un grupo protector de una función amina, B y W son tal como se los ha definido en la reivindicación 1, y P es ó bien un grupo protector, ó bien un átomo de hidrógeno, con un compuesto de fórmula [VI]

R_2H

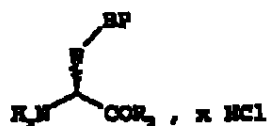
[VI]

en la cual R_2 est tal como se ha definido en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula [IV]



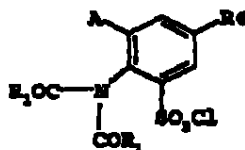
[IV]

que luego se trata con cloruro de hidrógeno en una etapa (ii), para obtener un compuesto de fórmula [III]



[III]

que, en una etapa (iii), se condensa con un compuesto de fórmula [II]



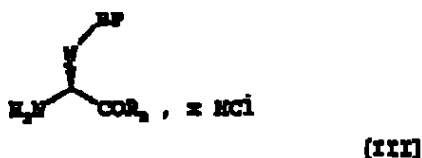
[II]

en la cual R_1 , R_4 y A son tal como se los ha definido en la reivindicación 1, seguida, en una etapa (iv), de una hidrogenolisis si se desea obtener un compuesto de fórmula [I] donde R_4 es un átomo de hidrógeno.

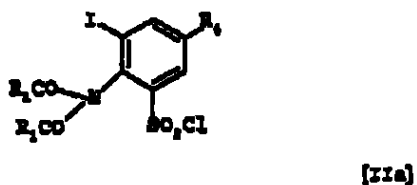
7. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula [I] de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual X representa un grupo $=CR_4-$, donde R_4 es tal como se ha

362
357

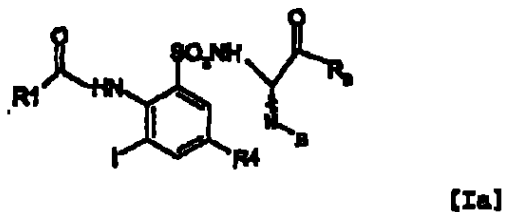
definido en la reivindicación 1, procedimiento caracterizado porque se hace reaccionar, en una etapa (i), un compuesto de fórmula [III] tal como se ha obtenido en la etapa (ii) del procedimiento conforme a la reivindicación 6, y donde P representa un átomo de hidrógeno



con un compuesto de fórmula [IIa]



en la cual R_4 y R_1 son tal como se los ha definido en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula [Ia]



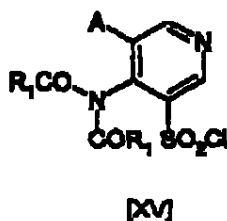
que se condensa con un compuesto de fórmula [VII]



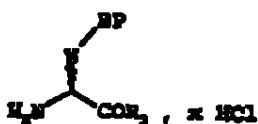
383
355

en la cual A es tal como se ha definido en la reivindicación 1, y R₃ es un grupo (C₁-C₄)alquilo, seguida en una etapa (iii), de una hidrogenolisis, si se desea obtener el compuesto de fórmula [I] donde R₄ es un átomo de hidrógeno.

8. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula [I] de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual X representa un átomo de nitrógeno, procedimiento **caracterizado** porque comprende una etapa de condensación de un compuesto de fórmula [III], tal como se ha definido en la reivindicación 6 o en la reivindicación 7, con un compuesto de fórmula [XV]



9. Compuestos de fórmula [III],



en la cual B y R₂ son tal como se los ha definido en la reivindicación 1, y P es ó bien un grupo protector de la función amina, ó bien un átomo de hidrógeno, útiles como

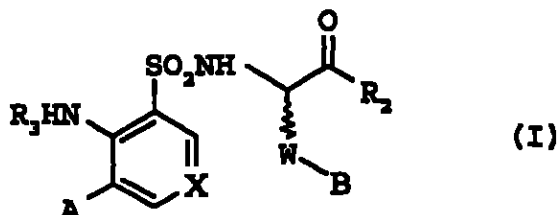
intermediarios de síntesis de los compuestos de fórmula [I] de acuerdo con la reivindicación 1.

10. Medicamento, **caracterizado** porque contiene al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

11. Composición farmacéutica, **caracterizada** porque contiene al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule [I]:



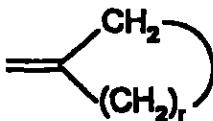
5 dans laquelle :

X représente soit un groupe $=CR_4-$, soit un atome d'azote,

10 W représente un groupe $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_1-$, $-CH_2-C\equiv C-$ (liaison triple) ou $-CH_2-CH=CH-$ (liaison double en configuration cis ou trans),

R_2 représente

- 15 • soit un groupe pipéridinyle éventuellement substitué
 - par un ou deux groupes choisis parmi les groupes hydroxy, (C_1-C_4) alkyle, hydroxy (C_1-C_4) alkyle, (C_1-C_4) alcoxy (C_1-C_4) alkyle, (C_1-C_4) alcoxy, (C_1-C_4) alkylthio, monofluorométhyle, difluorométhyle, trifluorométhyle,
 20 (C_1-C_4) cycloalkyle,
 - par un groupe $-C_{YZ}$ [Y et Z étant choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les atomes d'hydrogène, d'halogène et les groupes (C_1-C_4) alkyle (éventuellement substitués par 1 à 3 atomes d'halogène)]
 25 - par un groupe



(r = 1 à 3), ou

- par un groupe spiro $[(C_1-C_4)$ cycloalkane],
 30 • soit un groupe 1,2,3,6-tétrahydropyridinyle éventuellement substitué par un groupe (C_1-C_4) alkyle (ce groupe (C_1-C_4) alkyle étant éventuellement substitué par 1 à 3 atomes d'halogène) ou un groupe (C_1-C_4) cycloalkyle,

366
361

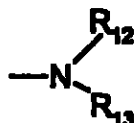
• soit un groupe hexahydro-1H-azépinyle éventuellement substitué en position 4 par un groupe trifluorométhyle ou difluorométhylène,

- 5 • soit un groupe heptahydroazocin-1-yle,
• soit un groupe octahydro-1H-azonin-1-yle,



- 10 (a-b étant un groupe -CONR'-, m = 1 à 2, p = 1 à 2 et R' est un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle),

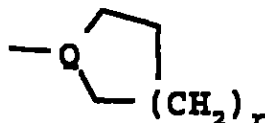
• soit un groupe



- 15 où

soit R₁₂ est un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe carboxy(C₁-C₄)alkyle ou un groupe (C₁-C₄)alcoxycarbonyl(C₁-C₄)alkyle et R₁₃ est un groupe (C₁-C₄)alkoxy ou (C₁-C₄)alkyle,

- 20 soit R₁₂ est un groupe (C₁-C₄)alkyle ou -CH₂CF₃ et R₁₃ est un groupe



- 25 (Q étant un atome de carbone ou d'azote et r = 1 à 3),

• soit un groupe pipérazinyle éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₄)alkyle ou un groupe (C₁-C₄)alkylsulfonyle,

• soit un groupe morpholinyle,

30

R₄ représente

- soit un atome d'halogène,
• soit un atome d'hydrogène,

35

R₅ représente

- soit un groupe (C₁-C₅)alkyle,
• soit un groupe -COR₁, où R₁ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C₁-C₄)alkyle, -(CH₂)_nOCH₃,

- CH₂O(C₂H₄O)_nCH₃, -(CH₂)_nCF₃ ou -(CH₂)_nOH (n = 1 à 4),
- soit un groupe -SO₂R₃,
 - soit un groupe -CONHR₃,
 - soit un groupe -SO₂N(R₃)₂, où R₃ est un groupe
- 5 (C₁-C₄)alkyle,

A représente

- soit un groupe phényle éventuellement substitué par
- 10 1 à 3 substituants choisis parmi
- un atome d'halogène et
 - les groupes (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, -CH₂OR₁₀, -CH₂OCOR₁₀, -CH₂OCONR₁₀R₁₁, -COOR₁₀, -CONR₁₀R₁₁, nitro, -NR₁₀R₁₁, -NHCOR₁₀, et
- 15 -NH(CH₂)_qOR₁₀, où R₁₀ et R₁₁ sont chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle et q est compris entre 0 et 6,
- soit un hétérocycle choisi parmi les groupes pyridyle, thiényl, furyl, pyrimidinyle et thiazolyle, les
- 20 dits groupes pouvant être substitués comme le groupe phényle ci-dessus,
- soit un groupe (C₅-C₇)cycloalkyle et

B représente

25

- soit un groupe pyridyle éventuellement substitué par 1 ou 2 substituants choisis parmi un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxy ou (C₁-C₄)alcoxy,
- soit un groupe aminopyrazinyle,
- 30 • soit un groupe aminopyridazinyle,
- soit un groupe pyrimidinyle éventuellement substitué par un groupe amino,
- soit un groupe pipéridinyle,
- soit un groupe aminopyridinyle éventuellement
- 35 substitué sur la pyridine par un groupe (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy ou un atome d'halogène, le groupe amino pouvant éventuellement aussi être substitué par un groupe (C₁-C₄)alkyle,
- soit un groupe aminophényle, le groupe amino pouvant

être éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₄)alkyle et le groupe phényle pouvant être substitué par un groupe (C₁-C₄)alkyle ou un atome d'halogène,

5 sous forme de racémates ou d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères, ou encore sous forme d'acides ou de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

10 2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que :

X, W, R₁, A et B sont tels que défini dans la revendication 1,

15 R₂ représente

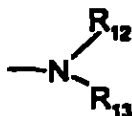
• soit un groupe pipéridinyle éventuellement substitué
- par un ou deux groupes choisis parmi les groupes hydroxy, (C₁-C₄)alkyle, hydroxy(C₁-C₄)alkyle,
20 (C₁-C₄)alcoxy(C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, monofluorométhyle, difluorométhyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)cycloalkyle,
- par un groupe =C₁YZ [Y et Z étant choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les atomes d'hydrogène, d'halogène et
25 les groupes (C₁-C₄)alkyle (éventuellement substitués par 1 à 3 atomes d'halogène)],

• soit un groupe 1,2,3,6-tétrahydropyridinyle éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₄)alkyle (ce groupe (C₁-C₄)alkyle étant éventuellement substitué par 1 à
30 3 atomes d'halogène) ou un groupe (C₁-C₄)cycloalkyle,

• soit un groupe hexahydro-1H-azépinyle éventuellement substitué en position 4 par un groupe trifluorométhyle ou difluorométhylène,

• soit un groupe

35



où R₁₂ est un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe carboxy(C₁-C₄)alkyle ou un groupe (C₁-C₄)alcoxycarbonyl(C₁-C₄)alkyle et R₁₃ est un groupe

369

(C₁-C₄)alcoxy ou (C₁-C₄)alkyle,

- soit un groupe pipérazinyle éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₄)alkyle ou un groupe (C₁-C₄)alkylsulfonyl,

5 • soit un groupe morpholinyle,

R₁ représente

- soit un groupe (C₁-C₄)alkyle,
- soit un groupe -COR₁, où R₁ représente soit un at me

10 d'hydrogène, soit un groupe (C₁-C₄)alkyle, -(CH₂)_nOCH₃, -CH₂O(C₂H₄O)_nCH₃, -(CH₂)_nCF₃ ou -(CH₂)_nOH (n = 1 à 4),

sous forme de racémates ou d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères, ou encore sous forme d'acides ou de

15 bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

3. Composés selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés en ce que :

20

X, R₄ et B sont tels que défini dans la revendication 1,

W représente un groupe -(CH₂)_n- ou -CH₂-CH=CH- (double liaison en configuration cis ou trans),

25

R₂ représente

- soit un groupe pipéridinyle éventuellement substitué - par un ou deux groupes choisis parmi les groupes hydroxy.

30 (C₁-C₄)alkyle, hydroxy(C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy(C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, monofluorométhyle, difluorométhyle et trifluorométhyle,

- par un groupe -C₁YZ [Y et Z étant choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les atomes d'hydrogène, d'halogène et

35 les groupes (C₁-C₄)alkyle (éventuellement substitués par 1 à 3 atomes d'halogène)]

- soit un groupe 1,2,3,6-tétrahydropyridinyle éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₄)alkyle (ce groupe (C₁-C₄)alkyle étant éventuellement substitué par un

570
365

- à 3 atomes d'halogène),
- soit un groupe hexahydro-1H-azépinyle,
 - soit un groupe pipérazinyle éventuellement substitué
- par un groupe (C₁-C₄)alkylsulfonyl,
- 5 • soit un groupe morpholinyle,

R₁ représente un groupe -COR₁, où R₁ est un groupe (C₁-C₄)alkyle, -(CH₂)_nOCH₃ ou -(CH₂)_nCF₃ (n = 1 à 4),

10 A représente

- soit un groupe phényle éventuellement substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi
 - un atome d'halogène et
- 15 - les groupes (C₁-C₄)alkyle et (C₁-C₄)alcoxy,
- soit un hétérocycle choisi parmi les groupes pyridyle ou thiényle,
 - soit un groupe (C₂-C₆)cycloalkyle,

20 sous forme de racémates ou d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères, ou encore sous forme d'acides ou de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

25 4. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi:

- le N-[2-[[[(1S)-4-(5-amino-3-méthylpyridin-2-yl)-1-[[4-(difluorométhylène)pipéridin-1-yl]carbonyl]butyl]amino]sulfonyl]-6-thién-2-ylphényl]propanamide,
- 30 - le N-[2-[[[(1S)-4-(6-amino-4-éthylpyridin-3-yl)-1-[[4-(difluorométhylène)pipéridin-1-yl]carbonyl]butyl]amino]sulfonyl]-6-cyclopentylphényl]acétamide,
- le N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopyridin-2-yl)-1-[[4-(difluorométhylène)pipéridin-1-yl]carbonyl]butyl]amino]sulfonyl]-3'-fluoro[1,1'-biphényl]-2-yl]propanamide,
- 35 - le N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopyridin-2-yl)-1-[[4-(difluorométhylène)pipéridin-1-yl]carbonyl]butyl]amino]sulfonyl]-3'-fluoro[1,1'-biphényl]-2-yl]acétamide,

- 341
366
- le N-[2-[[[(1S)-4-(5-aminopyridin-2-yl)-1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]butyl]amino]sulfonyl]-6-thién-2-ylphényl]propanamide,
 - le N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopyridin-3-yl)-1-pipéridin-1-ylcarbonyl]butyl]amino]sulfonyl]-6-cyclopentylphényl]propanamide,
 - le N-[2-[[[(1S)-4-(5-aminopyridin-2-yl)-1-[(4-(difluorométhylène)pipéridin-1-yl)carbonyl]butyl]amino]sulfonyl]-6-cyclopentylphényl]propanamide,
 - 10 - le N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopyridin-2-yl)-1-[(4-(difluorométhylène)pipéridin-1-yl)carbonyl]butyl]amino]sulfonyl][1,1'-biphényl]-2-yl]acétamide,
 - le N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopyridin-3-yl)-1-[(4-(difluorométhylène)pipéridin-1-yl)carbonyl]butyl]amino]sulfonyl]-6-thién-2-ylphényl]acétamide,
 - 15 - le N-[2-[[[(1S)-4-(6-amino-4-méthylpyridin-3-yl)-1-[(4-(difluorométhylène)pipéridin-1-yl)carbonyl]butyl]amino]sulfonyl]-6-thién-2-ylphényl]propanamide,
 - le N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopyridin-3-yl)-1-[(4-(difluorométhylène)pipéridin-1-yl)carbonyl]butyl]amino]sulfonyl]-6-cyclopentylphényl]acétamide,
 - 20 - le N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopyridin-3-yl)-1-[(4-(trifluorométhyl)-1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]butyl]amino]sulfonyl]-6-thién-2-ylphényl]propanamide,
 - 25 - le N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopyridin-3-yl)-1-[(4-(difluorométhylène)pipéridin-1-yl)carbonyl]butyl]amino]sulfonyl]-6-cyclopentylphényl]propanamide,
 - le N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopyridin-2-yl)-1-[(4-(difluorométhylène)pipéridin-1-yl)carbonyl]butyl]amino]sulfonyl][1,1'-biphényl]-2-yl]propanamide,
 - 30 - le N-[2-[[[(1S)-4-(6-amino-4-méthylpyridin-3-yl)-1-[(4-difluorométhylène)pipéridin-1-yl)carbonyl]butyl]amino]sulfonyl]-6-cyclopentylphényl]propanamide,
 - le N-[3-[[[(1S)-4-(6-aminopyridin-3-yl)-1-[(4-(difluorométhylène)pipéridin-1-yl)carbonyl]butyl]amino]sulfonyl]-3'-fluoro[1,1'-biphényl]-2-yl]propanamide,
 - 35 - le N-[2-[[[(1S)-4-(5-aminopyridin-2-yl)-1-[(4-méthylpipéridin-1-yl)carbonyl]butyl]amino]sulfonyl]-6-thién-2-ylphényl]acétamide,

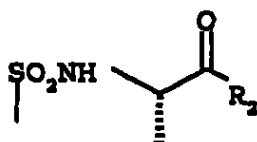
372
367

- le N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopyridin-3-yl)-1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]butyl]amino]sulfonyl]-6-thiën-2-ylphényl]propanamide,
- le N-[2-[[[(1S)-4-(6-aminopyridin-3-yl)-1-[(4-méthylpipéridin-1-yl)carbonyl]butyl]amino]sulfonyl]-6-cyclopentyl-phényl]acétamide,
- le N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopyridin-2-yl)-1-[(4-méthylpipéridin-1-yl)carbonyl]butyl]amino]sulfonyl]-3'-méthyl [1,1'-biphényl]-2-yl]acétamide,
- 10 - le N-[3-[[[(1S)-4-(6-amino-4-méthoxypyridin-3-yl)-1-[[4-(difluorométhylène)pipéridin-1-yl]carbonyl]butyl]amino]sulfonyl] [1,1'-biphényl]-2-yl]propanamide,
- le N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopyridin-2-yl)-1-[(4-méthylpipéridin-1-yl)carbonyl]butyl]amino]sulfonyl]-3'-méthyl [1,1'-biphényl]-2-yl]propanamide,
- 15 - le N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopyridin-2-yl)-1-[(4-méthylpipéridin-1-yl)carbonyl]butyl]amino]sulfonyl]-3'-fluoro [1,1'-biphényl]-2-yl]acétamide,
- le N-[3-[[[(1S)-4-(5-aminopyridin-2-yl)-1-[(4-méthylpipéridin-1-yl)carbonyl]butyl]amino]sulfonyl]-3'-méthoxy [1,1'-biphényl]-2-yl]propanamide,
- 20 - le N-[(1S)-4-(5-amino-2-pyridinyl)-1-[[4-(difluorométhylène)-1-pipéridinyl]carbonyl]butyl]-2-(formylamino)-3'-méthyl-[1,1'-biphényl]-3-sulfonamide,
- 25 - le N-[3-[[[(1S,3Z)-4-(5-amino-2-pyridinyl)-1-[[4-(difluorométhylène)-1-pipéridinyl]carbonyl]-3-butényl]amino]sulfonyl] [1,1'-biphényl]-2-yl]-acétamide,
- le N-[3-[[[(1S,3Z)-4-(5-amino-2-pyridinyl)-1-[(4-méthyl-1-pipéridinyl)carbonyl]-3-butényl]amino]sulfonyl] [1,1'-biphényl]-2-yl]-acétamide,
- 30

sous forme de racémates ou d'énantiomères purs ou de mélanges d'énantiomères, ou encore sous forme d'acides ou de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

35

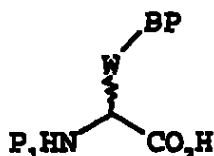
5. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que la configuration préférentielle de la partie acide aminé centrale

375
368

est [S].

- 5 6. Procédé de préparation des composés de formule [I] selon la revendication 1, dans laquelle X représente un groupe $=CR_4-$, où R_4 est tel que défini dans la revendication 1, procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir, dans une

10



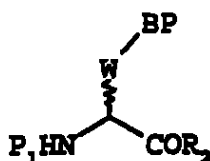
[V]

- dans laquelle P_1 est un groupe protecteur d'une fonction amine, B et W sont tels que défini dans la revendication 1
15 et P est soit un groupe protecteur, soit un atome d'hydrogène, avec un composé de formule [VI]



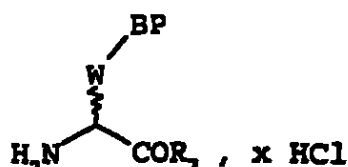
[VI]

- 20 dans laquelle R_2 est tel que défini dans la revendication 1, pour obtenir un composé de formule [IV]



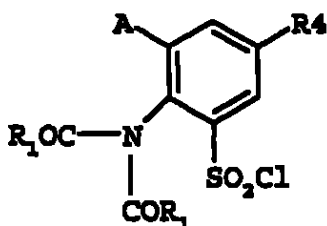
[IV]

- qui est ensuite traité au chlorure d'hydrogène dans une
25 étape (ii), pour obtenir un composé de formule [III]



[III]

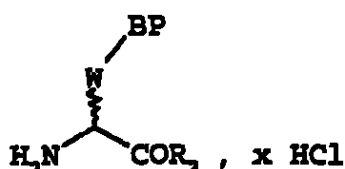
qui, dans une étape (iii), est condensé avec un composé de
5 formule [II]



[II]

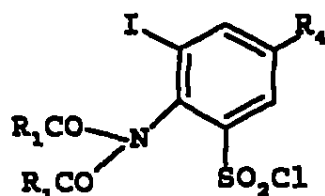
dans laquelle R_1 , R_4 et A sont tels que défini dans la
10 revendication 1, suivie, dans une étape (iv), d'une
hydrogénolyse si l'on désire obtenir un composé de formule
[I] où R_4 est un atome d'hydrogène.

7. Procédé de préparation des composés de formule [I] sel n
15 la revendication 1, dans laquelle X représente un groupe
"CR₄", où R_4 est tel que défini dans la revendication 1,
procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir, dans une
étape (i), un composé de formule [III] tel qu'obtenu à
l'étape (ii) du procédé selon la revendication 6 et où P
20 représente un atome d'hydrogène



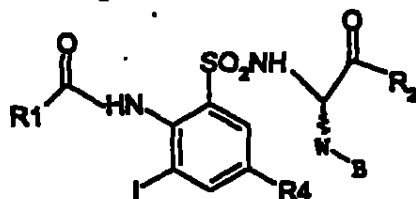
[III]

25 avec un composé de formule [IIa]



[IIa]

- 5 dans laquelle R_4 et R_1 sont tels que définis dans la revendication 1, pour obtenir un composé de formule [Ia]



[Ia]

que l'on condense avec un composé de formule [VII]

10

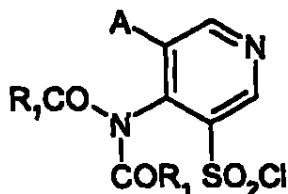


[VII]

dans laquelle A est tel que défini dans la revendication 1 et R_3 est un groupe (C_1-C_4) alkyle, suivie, dans une étape (iii), d'une hydrogénolyse, si l'on désire obtenir le

- 15 composé de formule [I] où R_4 est un atome d'hydrogène.

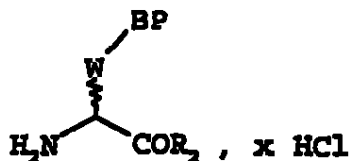
8. Procédé de préparation des composés de formule [I] selon la revendication 1, dans laquelle X représente un atome d'azote, procédé caractérisé en ce qu'il comprend une étape
- 20 de condensation d'un composé de formule [III], telle que définie dans la revendication 6 ou dans la revendication 7, avec un composé de formule [XV]



[XV]

276
371

9. Composés de formule [III],



[III]

- 5 dans laquelle B et R₁ sont tels que définis dans la revendication 1 et P est soit un groupe protecteur de la fonction amine, soit un atome d'hydrogène, utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule [I] selon la revendication 1.
- 10 10. Médicament, caractérisé en ce qu'il contient au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.
- 15 11. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ **MODELO DE UTILIDAD** ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- Descripción de la invención ☒ 209
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒ 3

COMPLETA ☒ **INCOMPLETA** ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

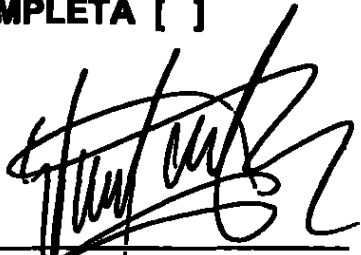
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ **INCOMPLETA** ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ **INCOMPLETA** ☐


Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Indicación : 02004189 00000000 Folios: 341
Fecha: Fecha (AND): 2002-09-19 17:23:16
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail:
Info@slc.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



2020
Bogotá DC

Folio 378

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	02-84189
	Solicitud Internacional	PCT/FR2001/00861
	Fecha inicio fase nacional	23/10/2002
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	848
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

06 AGO. 2003


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202051

532