

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL



División de Nuevas Creaciones

11-94698
SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-094698- -00000-0000

Fecha: 2011-07-28 11:17:33 Dep. 2020 DIR.NUEVAS CR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 129

Act. 411 PRESENTACION Folios: 127

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** _____

DERIVADOS DE TIADIAZOLES Y OXADIAZOLES, SU PREPARACION

Y SU APLICACION EN TERAPIA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____

SANOFI

DOMICILIO _____

PARIS, FRANCIA

74. **APODERADO** _____

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-094698- -00000-0000

Fecha: 2011-07-28 11:17:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION Folios: 129

Act. 411 PRESENTACION Folios: 127

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **SANOFI**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: 174 avenue de France,
75013 Paris,
FranciaDomicilio: Paris,
Francia**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344 / T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Eykmar FETT** ✓
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia3. **Claudie NAMANE** ✓
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia5. **Christophe PHILIPPO** ✓
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia2. **Patrick MOUGENOT** ✓c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia4. **Eric NICOLAI** ✓c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/FR2010/050124Fecha: 27 de enero de 2010Publicación Internacional No. WO 2010/086551 A1Fecha: 5 de agosto de 2010

6

Título (54)**DERIVADOS DE TIADIAZOLES Y OXADIAZOLES, SU PREPARACIÓN Y SU
APLICACIÓN EN TERAPIA**

7

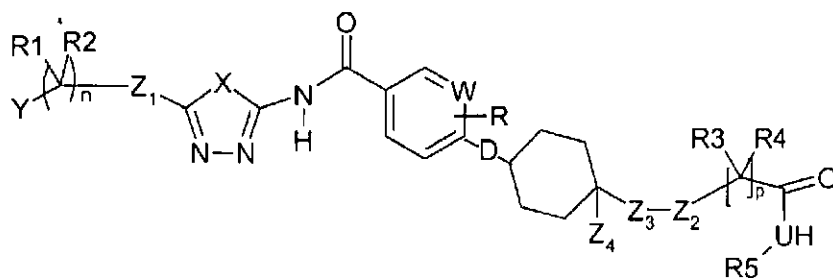
Clasificación Internacional (51) C07D 271/006

2

8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen FR FR	(32) Fecha 28 de enero de 2009 1 de septiembre de 2009	(31) Número de Solicitud 09/00359 09/04137
9	Comprobante de pago No.: 11-0069759 Fecha: 18 de julio de 2011 Comprobante de pago No.: 11-0071515 Fecha: 25 de julio de 2011			
10	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo. ☒ Comprobante de pago por 12 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$324.000.oo. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☒ Poderes, si fuere el caso. ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☐ Declaraciones, Regla 4.17(ii). ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/086551 A1. ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso. ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas. ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico. ☒ Arte final 12x12 ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA: Ver Clemencia Góñez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/086551 A1
Descripción:
Páginas en español 85
Reivindicaciones: Número (s) 22
Figuras: Número (s)
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ **Forma PCT/IB/306**. Notificación de la inscripción del cambio de nombre de la sociedad
SANOFI-AVENTIS por SANOFI.
4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER

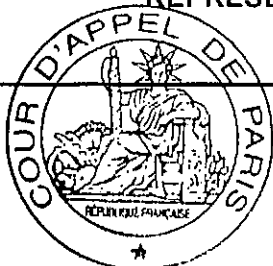
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes de invención.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents.

REPRESENTACION Y PODER



Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI

domiciliado (s) en/of 174, avenue de France, 75013 Paris, France

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

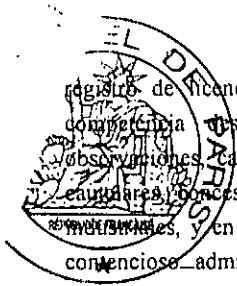
781

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa.71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa.71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate ceases to act as representative, or when the third is to replace the second, or the first, or both of them, second. In their turn, the principal representative, or the first or second alternates, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary



registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos comerciales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 9th of May 2011

en/in Paris

[Handwritten signature of Josiane MERLIER]

for/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration

SANOFI

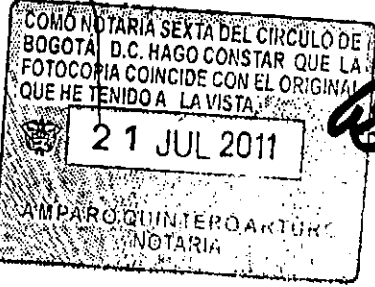
174, avenue de France
75013 PARIS - France
395 030 844 RCS PARIS

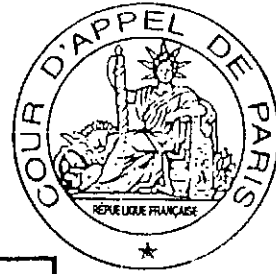
Firma

Signature

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de M^{me} *Josiane MERLIER*.

apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M. BAILEY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris

24 JUIN 2011

6. le

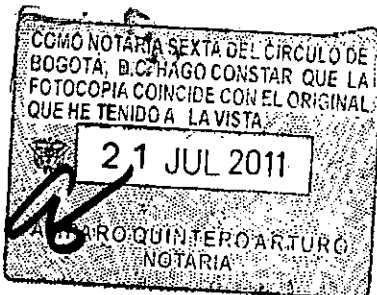
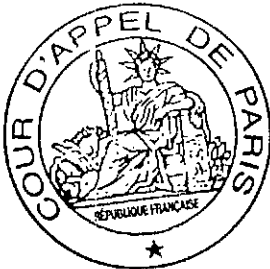
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 45089

9. Sceau : Jean MARTIN

Signature : Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



BAILLY POMMERY CAURO

Notaires

Successeurs de Maîtres BAILLY et BUCAILLE

30, rue La Boétie – 75008 PARIS

☎ 01.53.53.53.00 - Fax 01.53.53.53.01

Dossier suivi par / Matter followed by Mr Michaël FREDIER
Tél direct: 01 53 53 53 18 / Fax: 01 53 53 53 01
E-Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

Expediente seguido por D. Michaël FREDIER
Tel. directo: 01 53 53 53 00/Fax: 01 53 53 53 01
Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

NOTARY'S CERTIFICATE

I, the undersigned, Me Antoine BAILLY, Notary Public in the firm of notaries « BAILLY-POMMERY-CAURO » holding office as Notary Public at 30, rue la Boétie, Paris (8th district).

HEREBY CERTIFY THAT:

I. SANOFI is a French company registered in the Paris Trade and Companies Register under the number 395 030 844, having its registered office at 174 avenue de France, Paris (75013), and has been validly incorporated in accordance with French laws.

II. Mrs Josiane MERLIER is well known to me and is the person who signed the preceding document.

III. Mrs Josiane MERLIER, in her capacity as Director, Patent Administration, has sufficient powers of representation and is duly qualified to sign and represent SANOFI for the purposes of the preceding document.

Done in PARIS,
On June 24, 2011

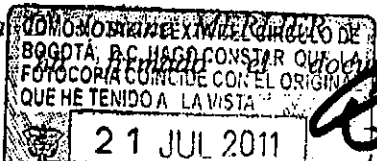


CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, don Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional «BAILLY-POMMERY-CAURO», titular de la Notaría de París (Distrito 8) sita en 30, rue la Boétie.

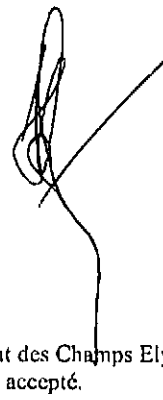
CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

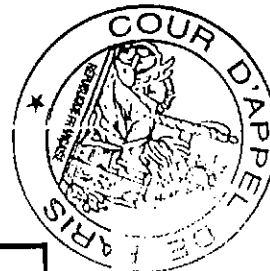
I. SANOFI es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de PARÍS con el N° 395 030 844 y con domicilio social en Paris (75013), 174 avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;

II. Conozco a  es la persona que  precedente;

III. D^a Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI, a los efectos del documento precedente.

Hecho en PARÍS,
El 24 de junio 2011





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par. *M. BAILLY*

3. agissant en qualité de. *Notaire*

4. est revêtu du sceau/timbre de. *Son étude*

Attesté

5. à Paris

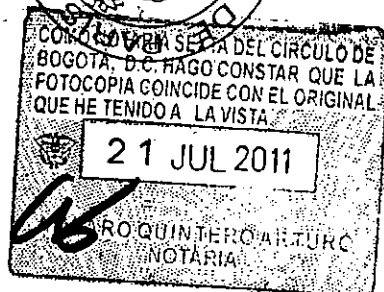
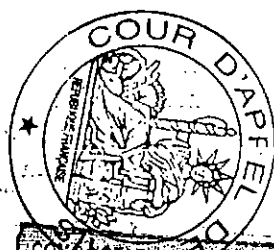
6. le. *24 JUIN 2011*

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° *45086*

9. Sceau : *Jean MARTIN*
Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª. No. 72-35

Bogotá 8 - Colombia

REPRESENTACIÓN Y PODER

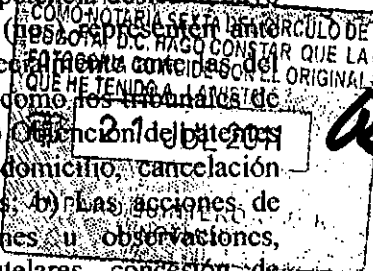
Yo (nosotros) abajo firmado(s)

SANOFI

Domiciliado(s) en 174, avenue de France, 75013 París, Francia

Por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa 65794, domiciliados en la carrera 4ª. No. 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o. del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y se tratará de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, unos y otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente en los asuntos de orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Otorgación de patentes de invención, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contenciosos administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar,



Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy 9 de mayo de 2011 en París

(Firma ilegible)
Por Josiane MERLIER
Director, Administración de Patente

Sello de SANOFI
174, avenue de France
75013 PARÍS – Francia
395 030 844 RCS PARÍS

El suscrito Notario Antoine BAILLY, Notario en París, certifica materialmente la firma de la Señora Josiane MERLIER colocada en este documento.

Esta certificación no comprende ninguna verificación de la exactitud de los hechos y de los actos mencionados en este documento.

(Firma ilegible)

APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

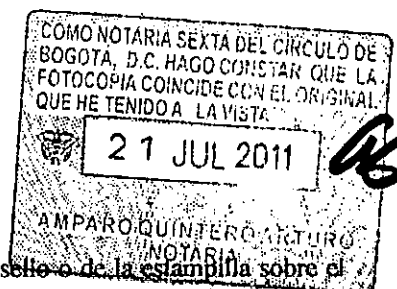
1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaría**

CERTIFICADO

5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45089**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

"La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido".



Traducción oficial No. 784/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

BAILLY POMMERY CAURO
Notarios
Sucesores de los Notarios BAILLY y BUCAILLE
30, rue de la Boétie – 75008 PARIS
☎ 01.53.53.53.00 – Fax: 01.53.53.53.01

Expediente seguido por D. Michael FREDIER
Teléfono directo: 01 53 53 53 00 / fax 01 53 53 53 01
Mail : michael.fredier.75018@paris.notaires.fr

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, Notario Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional BAILLY-POMMERY-CAURO, titular de la notaria de París (Distrito 8), sita en 30 rue la Boétie, París 8.

CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

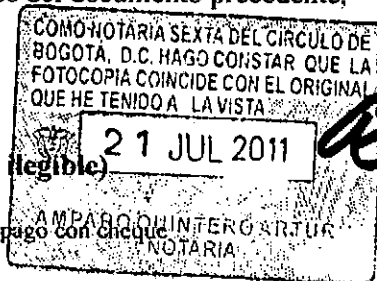
- I. SANOFI, es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de París con el No. 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 Avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;
- II. Conozco a Doña Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;
- III. Doña Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente,

Hecho en París,
El 24 de junio de 2011

(Firma ilegible)

(Firma ilegible)

Miembro de una asociación autorizada. Se acepta el pago con cheque
RCS París No. D 323 377 390



APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaría**

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

11

CERTIFICADO

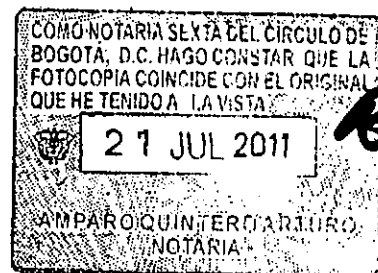
5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45086**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

“La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido”.

Traducción oficial No. 786/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992



Mr Antoine BAILLY
Certifie le présent document,
Conforme à l'original
qui lui a été présenté

sanofi-aventis Ref No. FR2009/004

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

Effective as of January 28, 2009 for value received and intending to be legally bound, I/we, the undersigned joint inventor(s) (Assignor(s)), sell, assign and transfer to Sanofi-aventis (Assignee), 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to the application for Letters Patent therefore, assigned Attorney Docket No.FR2009/004, and entitled

DÉRIVÉS DE THIADIAZOLES ET D'OXADIAZOLES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

and for all patent applications which claim priority to or are derived from said priority applications:

FR Priority Application Filing Date: January 28, 2009
FR Priority Application No.: 0900359

And

FR Priority Application Filing Date: September 1, 2009
FR Priority Application No.: 0904137

and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on the above applications, and under any and all Letters Patent which may be granted therefore, and all right, title and interest in and to every patent application filed or to be filed on said invention in any other country or patent organization, including continuations, divisions, renewals, revivals, and any substitute applications of said priority application, and any and all patents which may issue thereon, and any reissues, pipelines and extensions, and governmental exclusivity rights of the same.

I/we authorize and request competent authorities to grant and issue any and all patents on said invention to said assignee or its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as said assignee may designate.

I/we agree that, when requested, I/we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining patents for said invention in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns, legal representatives or nominees.

I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed.

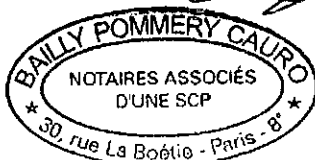
Signed at Reuil-Malmaison, France on this 25 day of January, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: [Signature]

Inventor's Name: FETT Eykmar
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

[Signature]
PASCAL Cécile



[Signature]
VENIER Olivier

Signed at Rueil-Malmaison, France on this 25 day of January, 2010.
(City, State and Nation)



Signature: [Signature]
Inventor's Name: MOUGENOT Patrick
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

[Signature]
PASCAL Cécile

[Signature]
VENIER Olivier

Signed at Rueil-Malmaison, France on this 25 day of January, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: [Signature]
Inventor's Name: NAMANE Claudie
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

[Signature]
PASCAL Cécile

[Signature]
VENIER Olivier

Signed at Rueil-Malmaison, France on this 25 day of January, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: [Signature]
Inventor's Name: NICOLAI-Eric
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:

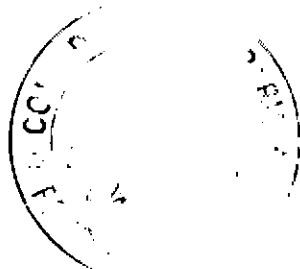
[Signature]
PASCAL Cécile

[Signature]
VENIER Olivier



APOSTILLE	
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. République française	
Le présent acte public	
2. a été signé par	M. BAILEY
3. agissant en qualité de	Notaire
4. est revêtu du sceau/timbre de	Son étude
Attesté	
5. à Paris	
6. le	07 JUIN 2011
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris	
8. sous n°	40266
9. Sceau :	 Jean MARTIN

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

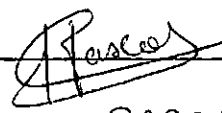


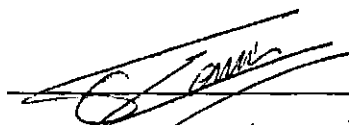
Signed at Rueil-Malmaison, France on this 25 day of January, 2010.
(City, State and Nation)

Signature: 

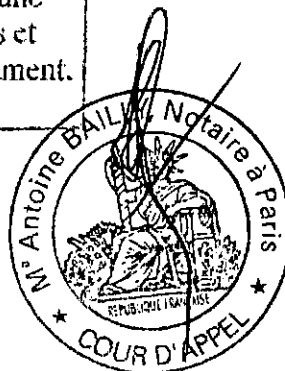
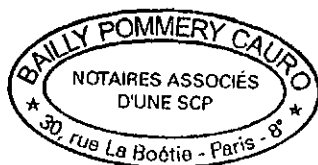
Inventor's Name: PHILIPPO Christophe
Residential Address: c/o sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

Witnessed by:


PASCH Cécile


VENIER Olivier

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Monsieur Eykmar FETT, Patrick NOUGENOT,
Eric NICOLAI, Christophe PHILIPPO et Madame
Claudie NAMANE
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.



sanofi-aventis Ref No. FR2009/004

CESIÓN Y ACUERDO

Con vigencia del 28 de enero de 2009, por el valor recibido y con la intención de que sea legalmente vinculante, yo/nosotros, los suscritos inventores copartícipes (Cesionistas), vendemos, cedemos y transferimos a **Sanofi-aventis** (Cesionario), 174 avenue de France, 75013 PARÍS, FRANCIA, y sucesores, cesionarios y representantes legales, el total derecho, título intereses de mi/nuestro invento y de cualesquier mejoras de éste para todos los países del mundo, relacionados con la solicitud de Patentes de Invención por ellos, Expediente Abogado No. FR2009/004, y titulares.

DERIVADOS DE TIADIAZOLES Y OXADIAZOLES, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPIA.

y todas las solicitudes de patentes que reivindiquen prioridades de dichas solicitudes de prioridad o que deriven de éstas.

Fecha de Solicitud de Registro Prioritario FR:	Enero 28 de 2009
No. de solicitud de Prioridad FR:	0900359

Y

Fecha de Solicitud de Registro Prioritario FR:	Septiembre 1, 2009
No. de solicitud de Prioridad FR:	0904137

y todos los derechos y privilegios, incluidos cualquiera y todos los beneficios de conformidad con la Convención para la Protección de la Propiedad Industrial, incluido el derecho a reivindicar prioridad basado en las anteriores solicitudes, y de conformidad con cualquiera y todas las Patentes de Invención que sean otorgadas por ello, y todos los derechos, títulos e intereses en cada una de las patentes registradas o por registrar de dicha invención en cualquier otro país u organización de patentes, incluidas las continuaciones, divisiones, renovaciones, reactivación y toda solicitud substituta de dicha solicitud prioritaria, y cualquiera y todas las patentes que puedan expedirse de éstas, y cualesquier reediciones, en trámite y extensiones, y los derechos exclusivos gubernamentales del mismo.

Yo/nosotros autorizo/autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes otorgar y expedir cualquiera y todas las patentes de tal invención a dicho cesionario o su


Jeannette Insignares Melo
Traductora e interprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

sucesores, abogados y representantes legales, o al designado que el cesionario haya podido designar.

Yo/nosotros acuerdo/acordamos que, cuando me/nos sea solicitado, sin cargo alguno para dicho cesionario pero a sus expensas, firmaremos todos los documentos, tomaremos los juramentos legales y realizaremos todos los actos que puedan ser necesarios, aconsejables o convenientes para asegurar y mantener las patentes de tal invención en cualquiera y todos los países y para transferir el título de propiedad de éste en dicho concesionario, sus sucesores, abogados, representantes legales o designados.

Yo/nosotros convenimos con dicho concesionario, sus sucesores, abogados y representantes legales, que todos los derechos y bienes aquí transferidos están libres de cualquier gravamen, y que tengo/tenemos el pleno derecho a transferir la misma como se ha expresado en este documento.

Firmado en Rueil-Malmaison, Francia el 25 de enero de 2010
(Ciudad, estado y nación)

Firma	<u>(Firma ilegible)</u>
Nombre del Inventor:	FETT Eykmar c/o Sanofi-Aventis Departamento de Patentes 174 avenue de France 75013 PARÍS, FRANCIA

Testigo:	
<u>(Firma ilegible)</u>	<u>(Firma ilegible)</u>
PASCAL Cécile	VENIER Didier

Firmado en Rueil-Malmaison, Francia el 25 de enero de 2010
(Ciudad, estado y nación)

Firma	<u>(Firma ilegible)</u>
Nombre del Inventor:	MOUGENOT Patrick c/o Sanofi-Aventis Departamento de Patentes 174 avenue de France 75013 PARÍS, FRANCIA

Testigos:


Jeannette Insignares Melo
Traductora e interprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992


Jeannette Insignares Melo
Traductora e interprete oficial
Resolución 5451 del 5/11/1982

(Firma ilegible)

PASCAL Cécile

(Firma ilegible)

VENIER Didier

Firmado en Rueil-Malmaison, Francia el 25 de enero de 2010

(Ciudad, estado y nación)

Firma

Nombre del Inventor:

(Firma ilegible)

NAMANE Claudie

c/o Sanofi-Aventis

Departamento de Patentes

174 avenue de France

75013 PARÍS, FRANCIA

Testigos:

(Firma ilegible)

PASCAL Cécile

(Firma ilegible)

VENIER Didier

Firmado en Rueil-Malmaison, Francia el 25 de enero de 2010

(Ciudad, estado y nación)

Firma

Nombre del Inventor:

(Firma ilegible)

NICOLAI Eric

c/o Sanofi-Aventis

Departamento de Patentes

174 avenue de France

75013 PARÍS, FRANCIA

Testigos:

(Firma ilegible)

PASCAL Cécile

(Firma ilegible)

VENIER Didier

Firmado en Rueil-Malmaison, Francia el 25 de enero de 2010

(Ciudad, estado y nación)

Firma

Nombre del Inventor:

(Firma ilegible)

PHILIPPO Christophe

c/o Sanofi-Aventis

Departamento de Patentes

174 avenue de France

75013 PARÍS, FRANCIA


Jeannette Insigares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 5451 del 5/11/1982

Testigos:

(Firma ilegible)

PASCAL Cécile

(Firma ilegible)

VENIER Didier

Sello del Notario Antoine BAILLY

Autenticación de este documento conforme al original que le fue presentado

(Firma ilegible)

Sello de BAILLY POMMERY CAURO

NOTARIOS ASOCIADOS DE UNA SCP

30, rue de la Boétie – París 8

El suscrito Notario Antoine BAILLY, Notario en París, certifica materialmente la firma del Señor Eykmar FETT, Patrick MOUGENOT, Eric NICOLAI, Christophe PHILIPPO y la Señora Caudie NAMANE.

Este certificado no comprende ninguna verificación de la exactitud de los hechos y de los actos mencionados en este documento.

(Firma ilegible)

Sello de BAILLY POMMERY CAURO

NOTARIOS ASOCIADOS DE UNA SCP

30, rue de la Boétie – París 8

APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaría**

CERTIFICADO

5. En: **París**
6. El: **07 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **40266**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

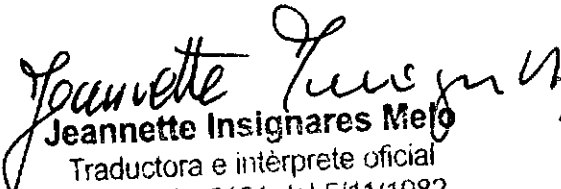
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2011 JUL 22 4 10 01
DEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
0831177
COPIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO ORIGINAL
COPIA DE LA FIRMA

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e interprete oficial
Resolución 5451 del 5/11/1982

"La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido".

Traducción oficial No. 789/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 21 de 2011.


Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 5451 del 5/11/1982

17

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
5 août 2010 (05.08.2010)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/086551 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 271/06 (2006.01) A61K 31/4245 (2006.01)
C07D 285/12 (2006.01) A61K 31/433 (2006.01)

(74) Mandataire : ROMANOWSKI, Caroline; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2010/050124

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international :
27 janvier 2010 (27.01.2010)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
09/00359 28 janvier 2009 (28.01.2009) FR
09/04137 1 septembre 2009 (01.09.2009) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeurs; et

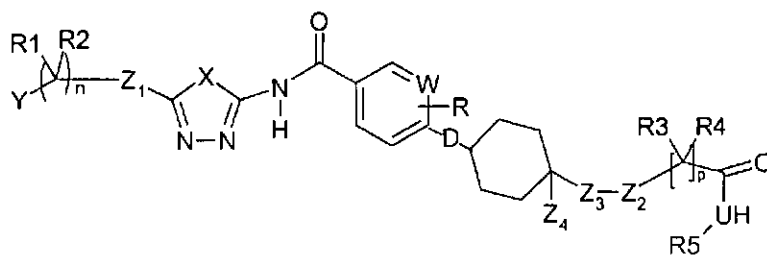
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : FETT, Eykmar [DE/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). MOUGENOT, Patrick [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). NAMANE, Claudie [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). NICOLAI, Eric [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). PHILIPPO, Christophe [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

(54) Title : THIADIAZOLE AND OXADIAZOLE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF, AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DÉRIVÉS DE THIADIAZOLES ET D'OXADIAZOLES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE



(57) Abstract : The invention relates to compounds of the formula (I) either (i) in the state of a base or an acid addition salt, or (ii) in the state of an acid or a base addition salt, as well as to a method for preparing same and to the therapeutic applications thereof.

(57) Abrégé : L'invention concerne des composés répondant à la formule (I) : à l'état (i) de base ou de sel d'addition à un acide ou à l'état (ii) d'acide ou de sel d'addition à une base ainsi que son procédé de préparation et ses applications en thérapeutique.

WO 2010/086551 A1

18

DERIVADOS DE TIADIAZOLES Y OXADIAZOLES, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPIA

La presente invención se refiere a derivados de tiadiazoles y oxadiazoles, a su
5 preparación y a su aplicación en terapia.

Los triacilglicéridos representan la forma principal de almacenamiento de
energía en los eucariotas, y pueden ser también el origen de trastornos o desequilibrios
en el metabolismo de triacilglicéridos, implicados en la patogénesis y el aumento del
riesgo de varias patologías tales como obesidad, resistencia a la insulina, diabetes de
10 tipo 2 (Reasner CA. J. Cardiovasc. Pharmacol. 52: 136-44, 2008) y las complicaciones
que derivan de esta patología (Krane y Wanner, Minerva Urol. Nefrol. 59(3): 299-316,
2007; King GL, J. Periodontol. 79: 1527-34, 2008), dislipidemia que se caracteriza por
niveles elevados de triglicéridos plasmáticos, bajos niveles de lipoproteínas de alta
densidad (LAD) y la aparición de lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas
15 (LBDpd) y una lipidemia postprandial excesiva (Ginsberg *et al.* "Obesity" (Silver Spring).
14: 41S-49S, 2006, Adiels *et al.* Curr. Opin. Lipidol. 17: 238-246, 2006, Adiels *et al.*
ATVB 28: 1225-1236, 2008), afecciones de alteración de la glucosa en ayuno, acidosis
metabólica, cetosis, síndrome metabólico (Eschwège E. Diabetes Metab. 29: 6S19-27,
2003), esteatosis hepática (Parekh y Anania, Gastroenterology 132: 2191-2207, 2007),
20 enfermedades coronarias (Lewis, *et al.* Endocrine Review 23: 701, 2002; Ridker y
Silvertown, J. Periodontol. 79: 1544-51, 2008; McBride P. Curr. Atheroscler. Rep. 10:
386-90, 2008), enfermedades de la piel (Chen *et al.* J. Clin. Invest. 109: 175-81, 2002;
Yosipovitch *et al.* J. Am. Acad. Dermatol. 56: 901-16, 2007), enfermedad de Alzheimer,
diferentes enfermedades inmunomoduladoras (Pahan K. Cell. Mol. Life Sci. 63: 1165-78,
25 2006), infección por VIH (Kotler DP. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 49: S79-85 2008) y
síndrome inflamatorio intestinal (Schäffler *et al.* Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.
2: 103-11, 2005). El almacenamiento en exceso de triacilglicéridos en los tejidos
magros tales como hígado, músculos y otros tejidos periféricos conduce a una
disfunción en estos tejidos, mientras que la reducción de la acumulación de estas
30 grasas en estos tejidos periféricos parece ser beneficiosa en el tratamiento de la
lipotoxicidad (Unger, Endocrinology, 144: 5 159-5, 165, 2003). La acumulación y el
exceso de triacilglicéridos en el tejido adiposo (WAT) conduce a la obesidad, una
afección que está asociada a una reducción del intervalo de vida, a diabetes de tipo II, a
enfermedades coronarias, a hipertensión, a accidentes vasculares cerebrales y al
35 desarrollo de ciertos cánceres (Grundy, Endocrine 13(2): 155-165, 2000).

El documento WO2006/134317 describe compuestos que inhiben la actividad de

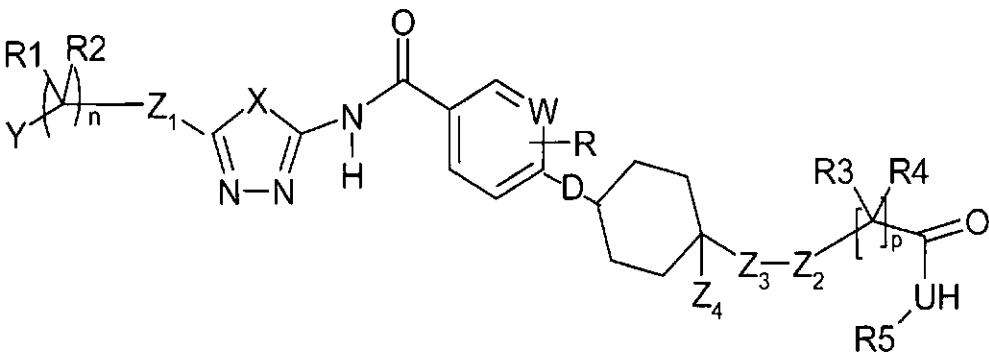
diacilglicerol aciltransferasa (DGAT1) y que son por tanto útiles en el tratamiento de trastornos o desequilibrios en el metabolismo de los triglicéridos.

La diacilglicerol aciltransferasa (DGAT) cataliza la formación de triglicéridos a partir de diacilglicerol y acil-CoA en las células animales o humanas, representando los triglicéridos la forma principal de almacenamiento de energía.

La obesidad, la diabetes de tipo 2 y sus complicaciones son patologías muy extendidas en la sociedad moderna y actualmente las opciones de tratamiento farmacológico son limitadas, de ahí la necesidad de desarrollar agentes farmacéuticos para el tratamiento, la prevención, el retardo o el tratamiento de trastornos ligados a la obesidad, a la diabetes de tipo 2 y sus complicaciones, que sean seguros y eficaces.

Los compuestos de la invención inhiben la biosíntesis de triglicéridos y son útiles para el tratamiento de patologías en las que dicha inhibición es beneficiosa, como en el caso de obesidad, dislipidemia, esteatosis hepática, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico y enfermedades coronarias.

La presente invención tiene por objeto compuestos que responden a la fórmula (I)



en la que

- **U** representa un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno, sabiendo que cuando **U** representa un átomo de oxígeno, entonces **R5** está ausente;
- **n** es igual a 0, 1, 2 ó 3 ;
- **p** es igual a 0, 1 o 2;
- **D** representa un átomo de oxígeno, un grupo -NH- o un enlace;
- **W** representa un átomo de carbono o de nitrógeno;
- **X** representa un heteroátomo elegido entre un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;
- **R1, R2, R3 y R4** representan, independientemente entre sí,
 - un átomo de hidrógeno,
 - un grupo alquilo C1-C6 o bien,

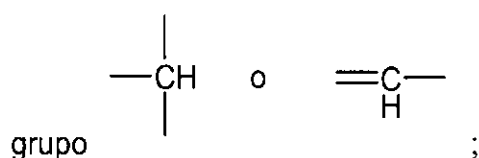
- o (i) R1 y R2 pueden formar con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo C3-C10 y/o (ii) R3 y R4 pueden formar con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo C3-C10;

• **Y** representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C10, cicloalquil C3-C10-oxilo, cicloalquil C3-C10-alkil C1-C6-oxilo, heterocicloalquilalquil C1-C6-oxilo, un grupo -COOR1, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ariloxilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -C(O)arilo, -CH(OH)arilo, -NH-cicloalquilo, estando eventualmente sustituidos dichos grupos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-C6, alcoxilo C1-C6, heterocicloalquilo o un grupo ariloxilo;

- **R** representa un átomo de hidrógeno o de halógeno;
- **Z1** está ausente o representa un átomo de azufre, una función -NH-, -NHC(O)-, un grupo -S(O)-CH₂-, -SCH₂-, metileno o un grupo etileno;
- **Z2** está ausente o representa un grupo metileno, un grupo



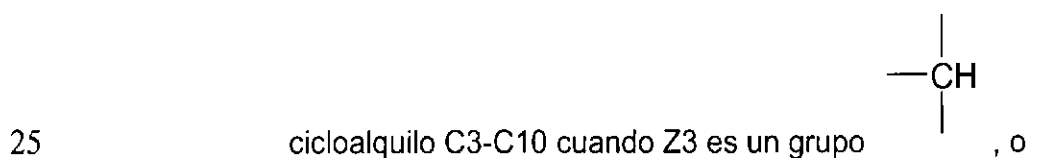
- **Z3** está ausente o representa un átomo de oxígeno o un grupo metileno, un



sabiendo que **Z2** sólo representa un grupo $\begin{array}{c} =\text{C}- \\ | \\ \text{H} \end{array}$ cuando **Z3** está presente y representa un grupo $\begin{array}{c} =\text{C}- \\ | \\ \text{H} \end{array}$, y a la inversa, formando **Z2 y Z3** así un enlace doble;

20 sabiendo que **Z2 y Z3**, cuando están presentes, pueden estar comprendidos en un grupo cicloalquilo;

- **Z4** es
 - o un átomo de hidrógeno,
 - o un átomo de carbono que forma eventualmente con un Z3 un grupo



- o está ausente, siendo entonces Z3 un grupo $\begin{array}{c} =\text{C}- \\ | \\ \text{H} \end{array}$ que forma un enlace doble con el carbono del ciclohexilo que está adyacente;

21

- **R5** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo eventualmente sustituido con al menos un grupo hidroxilo, heterocicloalquilalquilo C1-C6, amina o alquinoxilo,

en forma de ácido, de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir, por tanto, en forma de enantiómeros o diastereómeros. Estos enantiómeros, diastereómeros, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

10 En los compuestos de fórmula (I), los sustituyentes portados por el grupo ciclohexilo pueden estar en posición cis o trans. Los compuestos de fórmula (I) pueden existir por tanto en forma de isómeros de posición tal como se define anteriormente. Estos isómeros de posición, así como su mezcla, forman parte de la invención.

15 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de bases o de ácidos o estar salificados por ácidos o bases, especialmente ácidos o bases farmacéuticamente aceptables. Dichas sales de adición forman parte de la invención.

Se entiende por base farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, hidróxido de sodio o de potasio, colina, lisina o arginina.

Se entiende por ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

20 Estas sales se preparan ventajosamente con bases farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otras bases útiles, por ejemplo para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), forman igualmente parte de la invención.

En el marco de la presente invención, y salvo mención diferente en el texto, se entiende por:

- 25 - un átomo de halógeno: un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo;
- un grupo alquilo: un grupo alifático saturado, lineal o ramificado, que puede contener 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono (abreviado por *alquilo C1-C6*). A modo de ejemplos, se pueden citar como (i) grupo *alquilo C1* el grupo metilo, como (ii) grupo *alquilo C2* el grupo etilo, como (iii) grupo *alquilo C3* el grupo propilo, isopropilo, como
- 30 (iv) grupo *alquilo C4* el grupo butilo, isobutilo, *terc*-butilo, como (v) grupo *alquilo C5* el grupo pentilo, isopentilo y (vi) como grupo *alquilo C6* el grupo hexilo;
- un grupo alquileno: un grupo alquilo tal como se define anteriormente, divalente, saturado, lineal o ramificado, que puede contener 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono (abreviado por *alquileno C1-C6*). A modo de ejemplo, se pueden citar los
- 35 radicales metileno (o $-\text{CH}_2-$), etileno (o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) y propileno ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$);

- un grupo cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico que puede contener 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono, abreviado igualmente por *cicloalquilo C3-C10*. A modo de ejemplos, se pueden citar los grupos ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo y pentaleno;
- 5 - grupo cicloalquiloxilo: un radical de fórmula -O-cicloalquilo, en la que el grupo cicloalquilo es tal como se define anteriormente;
- un grupo alcoxilo o alquiloxilo: un radical -O-*alquilo* en el que el grupo alquilo es tal como se define anteriormente. A modo de ejemplos, se pueden citar los grupos -O-*alquilo C1-C5* o *alcoxilo C1-C5*, y en particular como (i) grupo -O-*alquilo C1* el grupo
- 10 -O-metilo, como (ii) grupo -O-*alquilo C2* el grupo -O-etilo, como (iii) grupo -O-*alquilo C3* el grupo -O-propilo, -O-isopropilo, como (iv) grupo -O-*alquilo C4* el grupo -O-butilo, -O-isobutilo, -O-*terc*-butilo y como (v) grupo -O-*alquilo C5* el grupo -O-pentilo, -O-isopentilo;
- grupo cicloalquilalcoxilo o cicloalquilalquiloxilo: un radical de fórmula
- 15 cicloalquilalquilen-O-, en la que el grupo cicloalquilo y alquilenos son tales como se definen anteriormente;
- grupo heterocicloalquilalcoxilo o heterocicloalquilalquiloxilo: un radical de fórmula heterocicloalquilalquilen-O-, en la que el grupo heterocicloalquilo y alquilenos son tales como se definen anteriormente y a continuación;
- 20 - un heterocicloalquilalquilo: un grupo heterocicloalquilalquilenos, en el que los grupos heterocicloalquilo y alquilenos son tales como se definen anteriormente y a continuación;
- un grupo alcoxialquilo: un radical de fórmula -*alquilen-O-alquilo*, en el que los grupos alquilo y alquilenos, que comprenden el mismo número de carbonos o que no
- 25 comprenden el mismo número de carbonos, son tales como se definen anteriormente. A modo de ejemplos, se pueden citar los grupos -*alquilen C1-C6-O-alquilo C1-C6*, con alquilenos C1-C6 y alquilo C1-C6 tales como se definen anteriormente;
- un grupo halogenoalquilo: un grupo alquilo tal como se define anteriormente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos de halógeno, tales como se definen anteriormente.
- 30 Se citarán por ejemplo los grupos -*halogenoalquilo C1-C5*, con alquilo C1-C5 tal como se define anteriormente y, en particular, el grupo trifluorometilo (abreviado por CF₃);
- un grupo arilo: un grupo aromático cíclico que comprende 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono. A modo de ejemplos de grupos arilo, se puede citar el grupo fenilo (abreviado por Ph) o un grupo naftilo;
- 35 - un grupo arilalquilo: un grupo arilo tal como se define anteriormente, sustituido con al menos un grupo alquilo tal como se define anteriormente.

Ventajosamente, se trata de radicales alquilenarilo. Se puede citar, por ejemplo, el bencilo, es decir, el radical $-\text{CH}_2\text{-Ph}$;

- un grupo ariloxilo: un radical de fórmula $-\text{O-arilo}$, en la que el grupo arilo es tal como se define anteriormente;

5 - un grupo heteroarilo: un grupo aromático cíclico que comprende 2, 3, 4 ó 5 átomos de carbono y que comprende 1 a 3 heteroátomos, que se pueden elegir entre el átomo de nitrógeno, el átomo de oxígeno y el átomo de azufre, independientemente entre sí, de manera que sean idénticos o diferentes cuando estén en número de 2 o independientemente entre sí de manera que sean idénticos o diferentes cuando estén
10 en número de 3. Se pueden citar los grupos piridilo, pirrolilo y furanilo;

- un heterocicloalquilo: un grupo alquilo cíclico eventualmente formando puente, que comprende 5, 6 ó 7 átomos de carbono y que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos, que se pueden elegir independientemente entre sí de manera que sean idénticos o diferentes cuando estén en número de 2 o independientemente entre sí de
15 manera que sean idénticos o diferentes cuando estén en número de 3, entre el átomo de nitrógeno, el átomo de oxígeno y el átomo de azufre. Se pueden citar especialmente los grupos piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, hexametenimino, tetrahidrofuranilo, morfolinilo y 1,1-dioxidotetrahidrotienilo;

- las letras α , β , γ y δ : las posiciones de los diferentes átomos de carbono
20 alrededor de la piridina, cuando W representa un átomo de nitrógeno en los compuestos de fórmula (I). Estas letras permiten identificar las posiciones de los diferentes átomos de carbono.

- grupo protector, tal como un grupo R' o R'' , en el texto que sigue, un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una
25 amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Se proporcionan ejemplos de grupos protectores, así como de métodos de protección y de desprotección, en « Protective Groups in Organic Synthesis », Green *et al.*, 3ª edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York). Se pueden citar como grupos protectores los grupos alquilo C1-C6, por ejemplo, un grupo bencilo, metilo, etilo o
30 *terc*-butilo.

- grupo saliente, en el texto que sigue, un grupo que puede escindirse fácilmente de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con separación de un par de electrones. Este grupo se puede así reemplazar fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Dichos grupos salientes son, por
35 ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un mesilo, tosilo, triflato,

acetilo, etc. Se proporcionan ejemplos de grupos salientes, así como referencias para su preparación, en « Advances in Organic Chemistry », J. March, 3ª edición, Wiley Interscience, p. 310-316.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un grupo en los que:

- **U** representa un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno, sabiendo que cuando **U** representa un átomo de oxígeno, entonces **R5** está ausente;

y/o

- **n** es igual a 0, 1, 2 ó 3;

10 y/o

- **p** es igual a 0, 1 ó 2;

y/o

- **D** representa un átomo de oxígeno, un grupo -NH- o un enlace;

y/o

15 • **W** representa un átomo de carbono o de nitrógeno;

y/o

- **X** representa un heteroátomo elegido entre un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

y/o

20 • **R1, R2, R3 y R4** representan, independientemente entre sí,

- o un átomo de hidrógeno,

- o un grupo alquilo C1-C6 o bien,

- o (i) R1 y R2 pueden formar con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo C3-C10 y/o (ii) R3 y R4 pueden formar con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo C3-C10;

25

y/o

- **Y** representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C10, cicloalquil C3-C10-oxilo, cicloalquil C3-C10-alquil C1-C6-oxilo, heterocicloalquilalquil C1-C6-oxilo, un grupo -COOR1, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ariloxilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -C(O)arilo, -CH(OH)arilo, -NH-cicloalquilo, estando eventualmente sustituidos dichos grupos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-C6, alcoxilo C1-C6, heterocicloalquilo o un grupo ariloxilo;

30

y/o

35 • **R** representa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

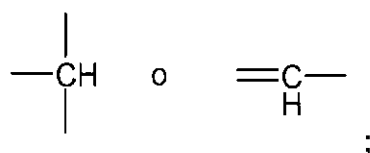
25

y/o

- **Z1** está ausente o representa un átomo de azufre, una función -NH-, -NHC(O)-, un grupo -S(O)-CH₂-, -SCH₂-, metileno o un grupo etileno;

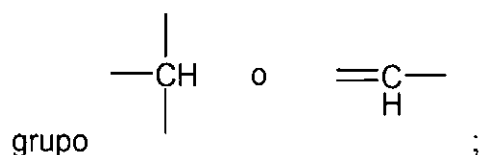
y/o

- 5
- **Z2** está ausente o representa un grupo metileno, un grupo



y/o

- **Z3** está ausente o representa un átomo de oxígeno o un grupo metileno, un



- 10 y/o

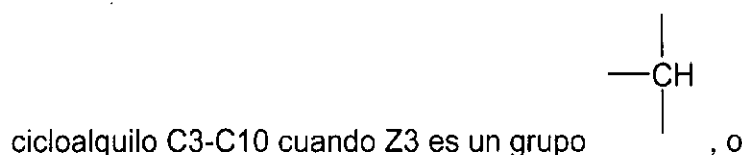
- **Z2** y **Z3** están presentes y pueden representar cada uno un grupo $\begin{array}{c} =C- \\ | \\ H \end{array}$ y que forman así un enlace doble;

y/o

- **Z2** y **Z3** están presentes y pueden estar comprendidos en un grupo cicloalquilo;

- 15 y/o

- **Z4** es
 - o un átomo de hidrógeno,
 - o un átomo de carbono que forma eventualmente con un Z3 un grupo



- 20
- o está ausente, siendo entonces Z3 un grupo $\begin{array}{c} =C- \\ | \\ H \end{array}$ que forma un enlace doble con el carbono del ciclohexilo que está adyacente;

y/o

- **R5** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo eventualmente sustituido con al menos un grupo hidroxilo, heterocicloalquilalquilo C1-C6, amina o alquioxilo,

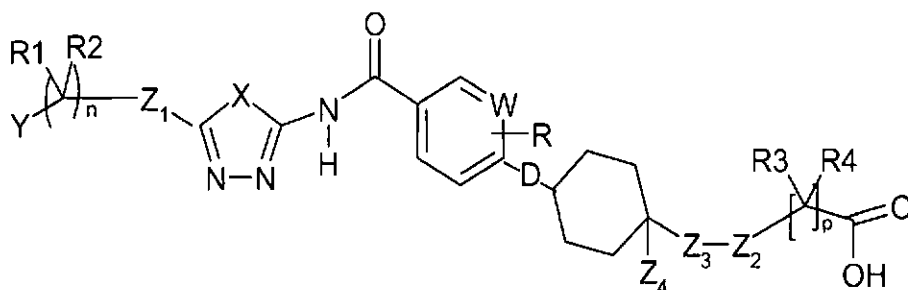
- 25

y/o

- presentándose dicho compuesto (I) en forma de ácido, de base o de sal de

adición a un ácido o a una base.

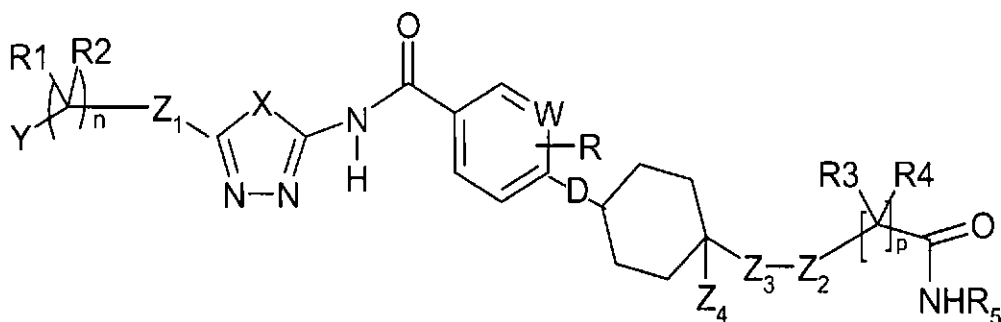
Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un grupo de compuestos constituido por los compuestos que responden a la fórmula (I') siguiente:



(I')

en la que Y, R1, R2, n, Z1, X, W, R, D, Z4, Z3, Z2, R3, R4 y p son tales como se definen anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar otro grupo de compuestos constituido por los compuestos que responden a la fórmula (I'') siguiente:



(I'')

en la que Y, R1, R2, n, Z1, X, W, R, D, Z4, Z3, Z2, R3, R4, p y R5 son tales como se definen anteriormente.

Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar otro grupo de compuestos en los que:

D representa un enlace o un átomo de oxígeno;

y/o

p es igual a 0;

y/o

- **Z3** y **Z2** representan cada uno un metileno, o
- **Z3** representa un metileno y **Z2** está ausente, o
- **Z3** y **Z2** están ausentes, o
- **Z3** y **Z2** están comprendidos en un grupo cicloalquilo, ventajosamente un

28

ciclopropilo, o

- **Z3 y Z2** forman conjuntamente un enlace doble;

y/o

W representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

5 y/o

X representa un átomo de azufre.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar otro grupo de compuestos en los que **D** representa un grupo NH.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar otro grupo de compuestos en los que **X** representa un átomo de oxígeno.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar otro grupo de compuestos en los que **R1, R2, R3 y R4** representan independientemente entre sí un átomo de hidrógeno.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar otro grupo de compuestos en los que **R1 y R2 y/o R3 y R4** forman un grupo cicloalquilo. Ventajosamente, **R1 y R2 y/o R3 y R4** forman un grupo ciclopropilo o ciclobutilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar otro grupo de compuestos en los que **Y** es un grupo arilo. Ventajosamente, **Y** representa un grupo fenilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar otro grupo de compuestos en los que **Y** es un grupo heteroarilo. Ventajosamente, **Y** representa un grupo piridinilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar otro grupo de compuestos en los que **Y** es un grupo ariloxilo. Ventajosamente, **Y** representa un grupo fénoxilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar otro grupo de compuestos en los que **Y** es un grupo cicloalquilo. Ventajosamente, **Y** representa un grupo ciclopentilo, adamantilo o pentaleno.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar otro grupo de compuestos en los que **D** es un enlace y **p** es igual a 1.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar otro grupo de compuestos en los que **D** es un átomo de oxígeno y **p** es igual a 0.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar otro grupo de compuestos en los que **D** es un grupo NH y **p** es igual a 0.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar otro

grupo de compuestos en los que **D** es un enlace y **p** es igual a 2.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar otro grupo de compuestos en los que **Z1** es un átomo de azufre.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar otro grupo de compuestos en los que **Z3** es un átomo de oxígeno.

Entre los compuestos de fórmula (I) objetivo de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes:

- ácido {4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
- ácido (4-{4-[5-(4-metilbencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- 10 -ácido (4-{4-[5-(2-fluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido (4-{4-[5-(3-fluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido (4-{4-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido (4-{4-[5-(2,4,5-trifluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido [4-(4-{5-[1-(fenil)ciclopropil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- 15 -ácido [4-(4-{5-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)-acético
- ácido [4-(4-{5-[1-(3-fluorofenil)ciclobutil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)-acético
- ácido (4-{4-[5-(4-clorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- 20 -ácido (4-{4-[5-(3-clorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido (4-{4-[5-(2-clorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido (4-{4-[5-(4-metoxibencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido {4-[4-(5-*terc*-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
- ácido {4-[4-(5-adamantan-1-il-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
- 25 -ácido {4-[4-(5-ciclopentil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
- ácido {4-[4-(5-ciclopentilmetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
- ácido (4-{4-[5-(2-ciclopentiletil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido {4-[4-(5-isobutil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
- ácido {4-[4-(5-fenetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
- 30 -ácido [4-(4-{5-[2-(4-fluorofenil)etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido {4-[4-(5-fenoximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
- ácido [4-(4-{5-[3-(4-fluorofenil)propil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)-acético
- ácido (4-{4-[5-(4-fluorofenoximetil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- 35 -ácido {4-[4-(5-fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
- ácido (4-{4-[5-(3-fenoxifenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético

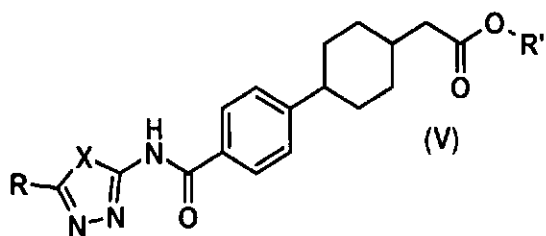
- ácido {4-[4-(5-piridin-4-il-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
- ácido (4-{4-[5-(3-clorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido (4-{4-[5-(3-fluorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido (4-{4-[5-(4-fluorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- 5 -ácido (4-{4-[5-(4-metoxifenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido (4-{4-[5-(bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido (4-{4-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido cis-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexanocarboxílico
- ácido trans-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexanocarboxílico
- 10 -ácido trans-4-[4-(5-fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexanocarboxílico
- ácido cis-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-2-fluorofenoxi]ciclohexanocarboxílico
- ácido cis-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-2-clorofenoxi]ciclohexanocarboxílico
- 15 -ácido cis-4-{4-[5-(2-ciclopentiletil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenoxi}ciclohexanocarboxílico
- ácido cis-4-[4-(5-fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexanocarboxílico
- ácido cis-4-{4-[5-(3-clorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenoxi}ciclohexanocarboxílico
- 20 -ácido cis-4-{4-[5-(3-clorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]-2-fluorofenoxi}ciclohexanocarboxílico
- ácido cis-4-[4-([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexanocarboxílico
- ácido cis-4-[5-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-iloxi]ciclohexanocarboxílico
- 25 -ácido cis-4-{5-[5-(3-clorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]piridin-2-iloxi}ciclohexanocarboxílico
- ácido cis-4-[5-(5-fenetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-iloxi]ciclohexanocarboxílico
- ácido cis-4-[5-(5-fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-iloxi]ciclohexanocarboxílico
- 30 -ácido cis-4-{5-[5-(3-clorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]piridin-2-iloxi}ciclohexanocarboxílico
- ácido cis-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenilamino]ciclohexanocarboxílico
- ácido trans-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenilamino]ciclohexanocarboxílico
- 35 -ácido trans-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
- ácido trans-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexanocarboxílico

- ácido trans-(4-{4-[5-(3-metoxifenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido trans-(4-{4-[5-(3-hidroxifenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido trans-{4-[4-(5-ciclopentiloximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}-acético
- 5 -ácido trans-[4-(4-{5-[2-(tetrahidrofuran-2-il)etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}-ciclohexil)acético
- ácido trans-(4-{4-[5-(2-ciclohexiletil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido trans-{4-[4-(5-ciclopentilmetoximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}-acético
- 10 -ácido trans-{4-[4-(5-bencilsulfanil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
- ácido {4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexiliden}acético
- ácido 6-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]espiro[2.5]octano-1-carboxílico
- ácido (E)-3-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acrílico
- ácido trans-(1*R*,2*S*/1*S*,2*R*)-2-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]-ciclohexil}ciclopropanocarboxílico
- 15 -ácido trans-3-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}propiónico
- ácido trans-(4-{4-[5-(1*S*,3*S*/1*R*,3*R*)-3-fenoxiciclohexil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]-fenil}ciclohexil)acético
- ácido trans-(4-{4-[(5-{[(3*R*,6*S*/3*S*,6*R*)-5-etoxioctahidropentalen-2-il]metil}-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- 20 -ácido trans-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexiloxi}acético
- ácido trans-{4-[4-(5-bromo-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
- ácido trans-(4-{4-[5-(2-morfolin-4-iletil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)-acético
- 25 -ácido trans-{4-[4-(5-morfolin-4-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil}acético
- ácido trans-5-[4-(4-carboximetilciclohexil)benzoilamino]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico
- ácido trans-(4-{4-[5-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}-ciclohexil)acético
- ácido cis-4-[4-(5-ciclopentiloximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexano-carboxílico
- 30 -ácido trans-[4-(4-{5-[2-(tetrahidrofuran-3-il)etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}-ciclohexil)acético
- ácido trans-(4-{4-[5-(3-fenilciclobutil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)-acético
- 35 -ácido {4-[4-(5-fenilacetilamino-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
- ácido trans-{4-[4-(5-ciclopentiloximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}-

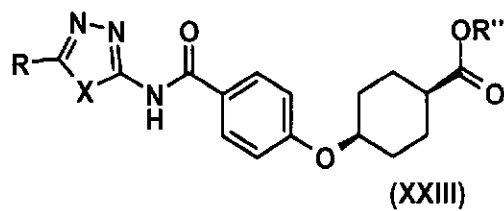
- acético
- ácido trans-(4-{4-[5-(3,5-difluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)-acético
- 5 -ácido trans-(4-{4-[5-(4-hidroxiciclohexilmetil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}-ciclohexil)acético
- ácido trans-(4-{4-[5-(tetrahidrofuran-2-ilmetoximetil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}-ciclohexil)acético
- ácido trans-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexil}acético
- ácido trans-4-{4-[5-(tetrahidrofuran-2-ilmetoximetil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenoxi}-ciclohexanocarboxílico
- 10 -ácido trans-(4-{4-[5-(3-oxo-3-fenilpropil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)-acético
- ácido trans-(4-{4-[5-(3-hidroxi-3-fenilpropil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)-acético
- 15 -ácido trans-(1*S*,2*R*)-2-(4-{4-[5-(3-clorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}-ciclohexil)ciclopropanocarboxílico
- trans-*N*-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-{4-[(2-hidroxi-2-metilpropilcarbamoil)metil]-ciclohexil}benzamida
- trans-*N*-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-(4-carbamoilmetilciclohexil)benzamida
- 20 -trans-*N*-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-{4-[(2,3-dihidroxi-2-propilcarbamoil)metil]-ciclohexil}benzamida
- trans-*N*-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-{4-[(2-morfolin-4-iletilcarbamoil)metil]ciclohexil}-benzamida
- trans-*N*-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-{4-[(2-dimetilaminoetilcarbamoil)metil]-ciclohexil}benzamida
- 25 -trans-*N*-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-{4-[(2-metoxietilcarbamoil)metil]ciclohexil}-benzamida
- ácido trans-{4-[4-(5-ciclopentilamino-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
- trans-*N*-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-{4-[[[1,4]dioxan-2-ilmetil]carbamoil]metil}-ciclohexil}benzamida
- 30 -ácido trans-4-{4-[5-(3,5-difluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenoxi}ciclohexanocarboxílico
- ácido trans-{4-[4-(5-fenilmetanosulfinilmetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]-ciclohexil}acético
- 35 -ácido trans-{4-[4-(5-bencilsulfanilmetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}-acético

- ácido trans-(4-{4-[5-(3-fenilciclobutil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)-acético
- ácido cis-4-[5-(5-ciclopentiloximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-iloxi]-ciclohexanocarboxílico
- 5 -ácido trans-(4-{4-[5-(2-ciclopentilaminoetil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)-acético
- ácido cis-4-(4-{5-[2-(3-morfolin-4-ilciclopentil)etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil}fenoxi)-ciclohexanocarboxílico
- ácido cis-4-[4-(5-ciclopentilamino-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexano-
- 10 carboxílico
- ácido cis-4-{4-[5-(3-oxo-3-fenilpropil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenoxi}ciclohexano-carboxílico

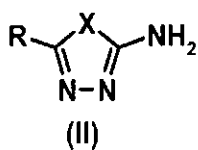
La invención tiene igualmente como objeto un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente, caracterizado por que se desprotege la función éster de un compuesto elegido entre (i) un compuesto de fórmula (V)



- en la que R representa un grupo $-C(R_1R_2)_n-Y$ y X, Y, R₁, R₂ y n son tales como se definen anteriormente y R' representa un grupo protector; y
- 20 (ii) un compuesto de fórmula (XXIII):

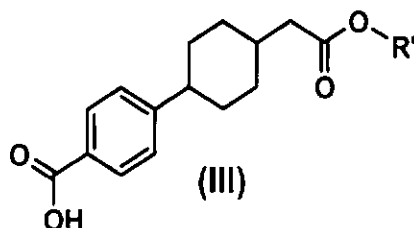


- en la que R representa un grupo $-C(R_1R_2)_n-Y$ y X, Y, R₁, R₂ y n son tales como se definen anteriormente y R'' representa un grupo protector.
- Según un modo de realización, la obtención del compuesto de fórmula (V) se realiza mediante reacción (i) de un compuesto de fórmula (II):



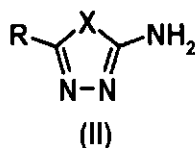
en la que R representa un grupo $-C(R_1R_2)_n-Y$ y X, Y, R₁, R₂ y n son tales como se

definen anteriormente, con (ii) un compuesto de fórmula (III)

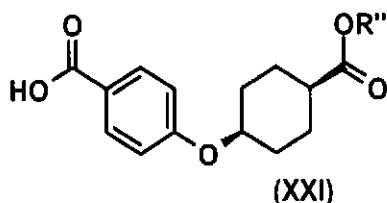


en la que R' representa un grupo protector.

- 5 Según un modo de realización, la obtención del compuesto de fórmula (XXIII) se realiza mediante reacción (i) de un compuesto de fórmula (II):



en la que R representa un grupo $-C(R_1R_2)_n-Y$ y X, Y, R₁, R₂ y n son tales como se definen anteriormente, con (ii) un compuesto de fórmula (XXI)



- 10 en la que R'' representa un grupo protector.

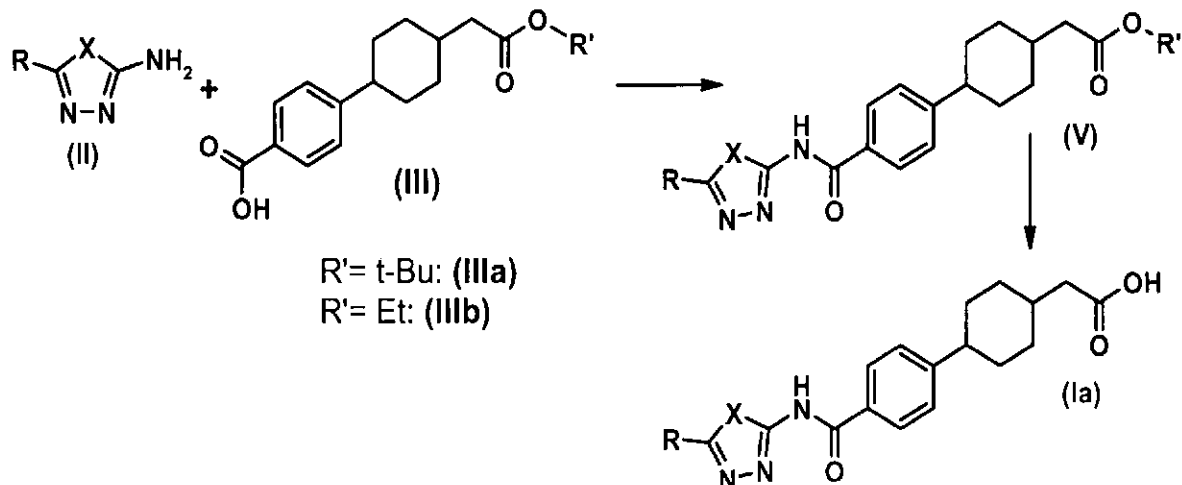
En los **esquemas 1 a 21**, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles en el comercio o se describen en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos descritos en ésta o que son conocidos por el experto en la materia.

- 15 Según la invención, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar según los procedimientos siguientes.

El grupo R utilizado a continuación representa un grupo $-Z_1-C(R_1R_2)_n-Y$ con R₁, R₂, Y, n y Z₁ tales como se definen anteriormente.

- 20 El esquema 1 describe la síntesis de los compuestos de fórmula (I) en los que D es un enlace, n = 0, p = 1, denominándose estos compuestos de aquí en adelante compuestos de fórmula (Ia).

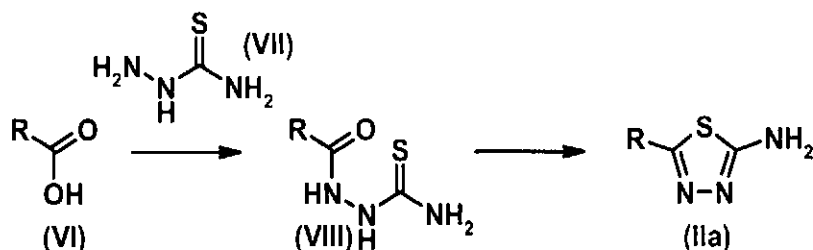
Esquema 1



En el **esquema 1**, los intermedios de fórmula (V), para los que R y X son tales como se definen anteriormente y R' es un grupo protector tal como un grupo alquilo C1-C6, por ejemplo un grupo etilo o *terc*-butilo, se obtienen mediante acoplamiento del ácido de fórmula (III) con los aminotiadiazoles o aminooxadiazoles de fórmula (II) en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, hexafluorofosfonato de bromotrispirrolidino) en un disolvente polar tal como dimetilformamida o acetonitrilo a entre 20 y 100°C. Los ácidos de fórmula (Ia) se obtienen mediante desprotección de los ésteres de fórmula (V) mediante métodos elegidos entre los conocidos por el experto en la materia, teniendo en cuenta estos métodos la estabilidad del compuesto de fórmula (V) en medio ácido. Comprenden, entre otros, la utilización de ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente polar tal como diclorometano o dioxano a temperatura ambiente para éster butílico terciario, o hidróxido de litio en una mezcla de disolventes polares tales como agua, metanol o tetrahidrofurano para éster etílico.

El **esquema 2** detalla una síntesis de compuestos de fórmula (VIII) para los que X representa un átomo de azufre, denominándose estos compuestos de aquí en adelante compuestos de fórmula (IIa).

Esquema 2



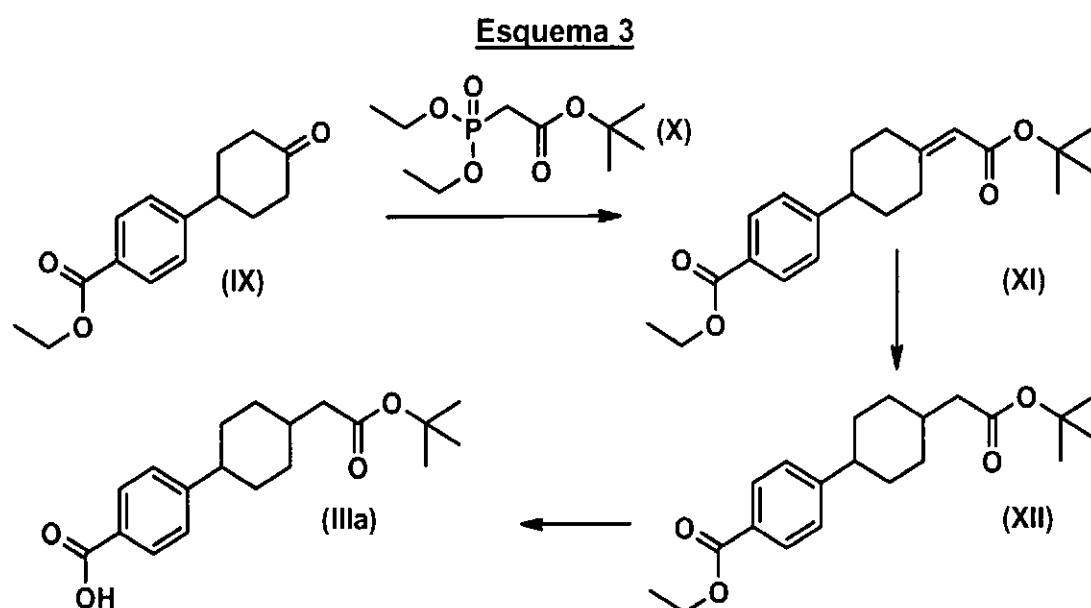
En el **esquema 2**, los compuestos de fórmulas (VIII) pueden prepararse mediante reacción de un ácido carboxílico y tiosemicarbazida en presencia de un

agente de acoplamiento (por ejemplo, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) en un disolvente polar tal como diclorometano o dimetilformamida a temperatura ambiente. Los derivados de fórmula (VIII) se ciclan a continuación en un ácido tal como ácido sulfúrico a temperatura ambiente para conducir a los aminotiadiazoles de fórmula (IIa).

- 5 Ha de observarse que ciertos compuestos de fórmula general (II) para los que X representa un átomo de azufre o de oxígeno están comercialmente disponibles.

Se describen ciertos compuestos de fórmula general (VI) en la bibliografía (J. Org. Chem. **1968**, 1959; J. Org. Chem. **1962**, 1947).

- El **esquema 3** detalla una síntesis de compuestos de fórmula (III) para los que R' representa un grupo *terc*-butilo. Estos compuestos se denominarán de aquí en adelante compuestos de fórmula (IIIa).
- 10

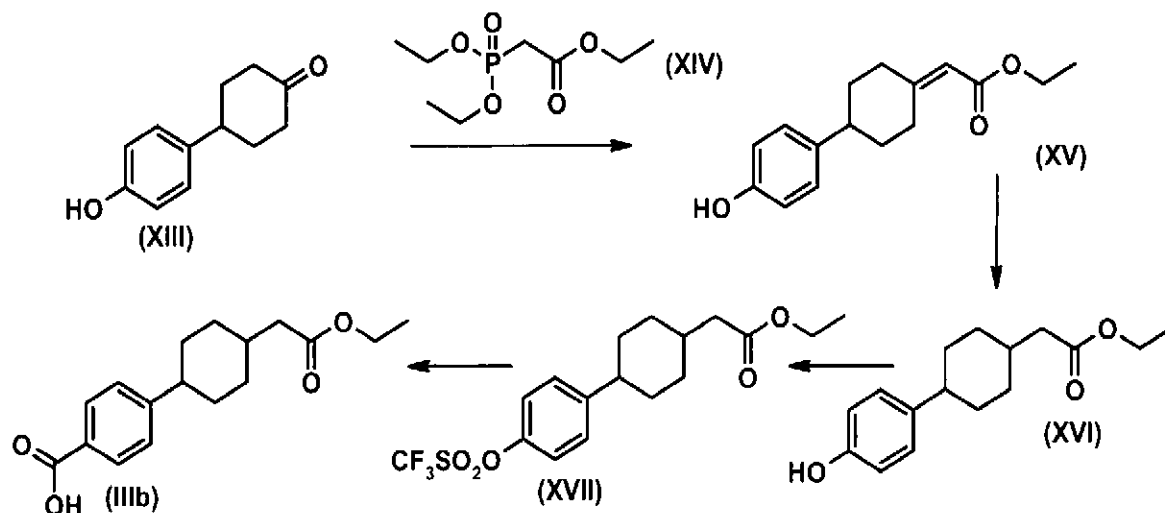


- En el **esquema 3**, el compuesto de fórmula (XI) se prepara mediante una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons a partir de derivados de fórmulas (IX) y (X) en un disolvente polar tal como dimetilformamida o tetrahidrofurano a temperatura ambiente. El compuesto (XI) se hidrogena en presencia de un metal de transición tal como paladio en un disolvente polar tal como etanol, dando el compuesto de fórmula (XII). El ácido de fórmula (IIIa) se obtiene mediante hidrólisis del éster de fórmula (XII) en presencia de hidróxido de litio en una mezcla de disolventes polares tales como agua, metanol y tetrahidrofurano.
- 15
- 20

El compuesto de fórmula (IX) puede prepararse según un esquema descrito en la bibliografía (documento WO2003/099772).

- El **esquema 4** detalla una síntesis de compuestos para los que R' representa un grupo etilo. Estos compuestos se denominarán de aquí en adelante compuestos de fórmula (IIIb).
- 25

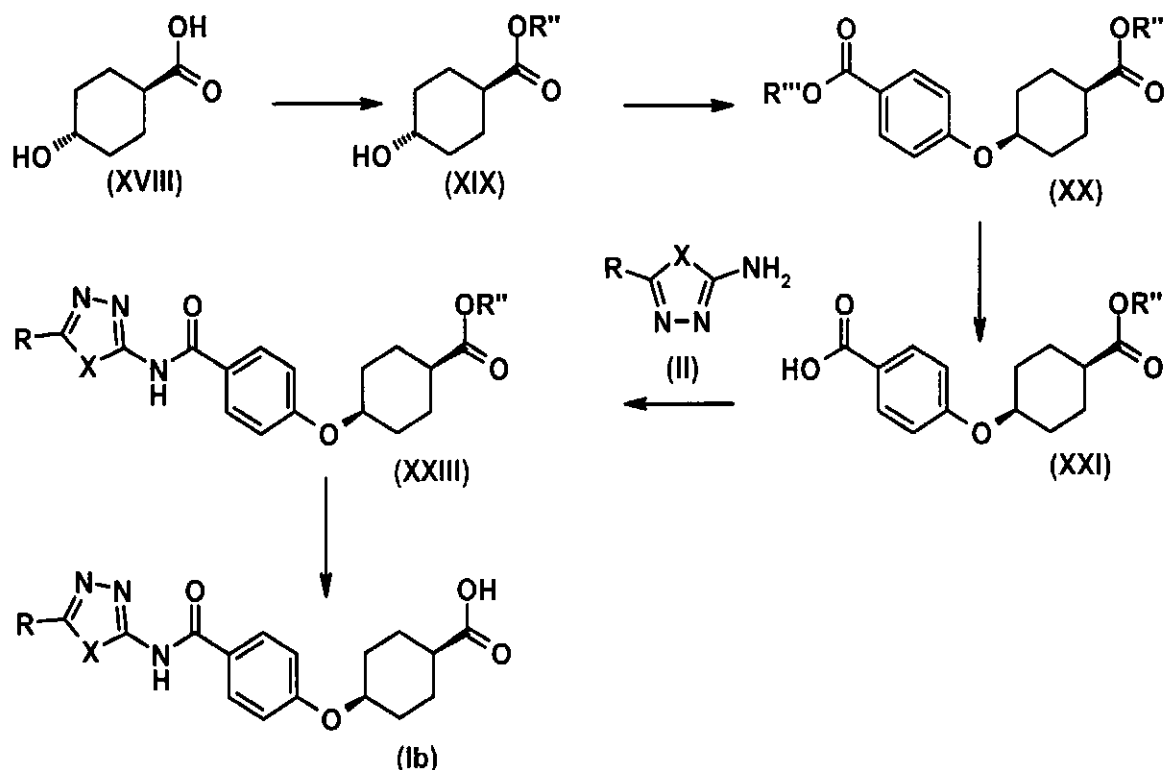
Esquema 4



En el **esquema 4**, el compuesto de fórmula (XV) se prepara mediante una
 5 reacción de Horner-Wadsworth-Emmons a partir de derivados de fórmulas (XIII) y (XIV)
 en un disolvente polar a temperatura ambiente. El compuesto de fórmula (XV) se
 hidrogena en presencia de un metal de transición tal como paladio en un disolvente
 polar tal como etanol o acetato de etilo, dando el compuesto de fórmula (XVI). El
 compuesto de fórmula (XVI) se transforma en ácido de fórmula (IIIb) en un disolvente
 10 polar tal como diclorometano a entre 0 y 25°C del compuesto de fórmula (XVI), seguido
 de una hidroxycarbonilación del intermedio de fórmula (XVII) en un disolvente polar tal
 como dioxano a entre 100 y 120°C.

El **esquema 5** describe la síntesis de compuestos de fórmula (I) en los que D es
 un átomo de oxígeno y p= 0, estos compuestos se denominarán de aquí en adelante
 15 compuestos de fórmula (Ib).

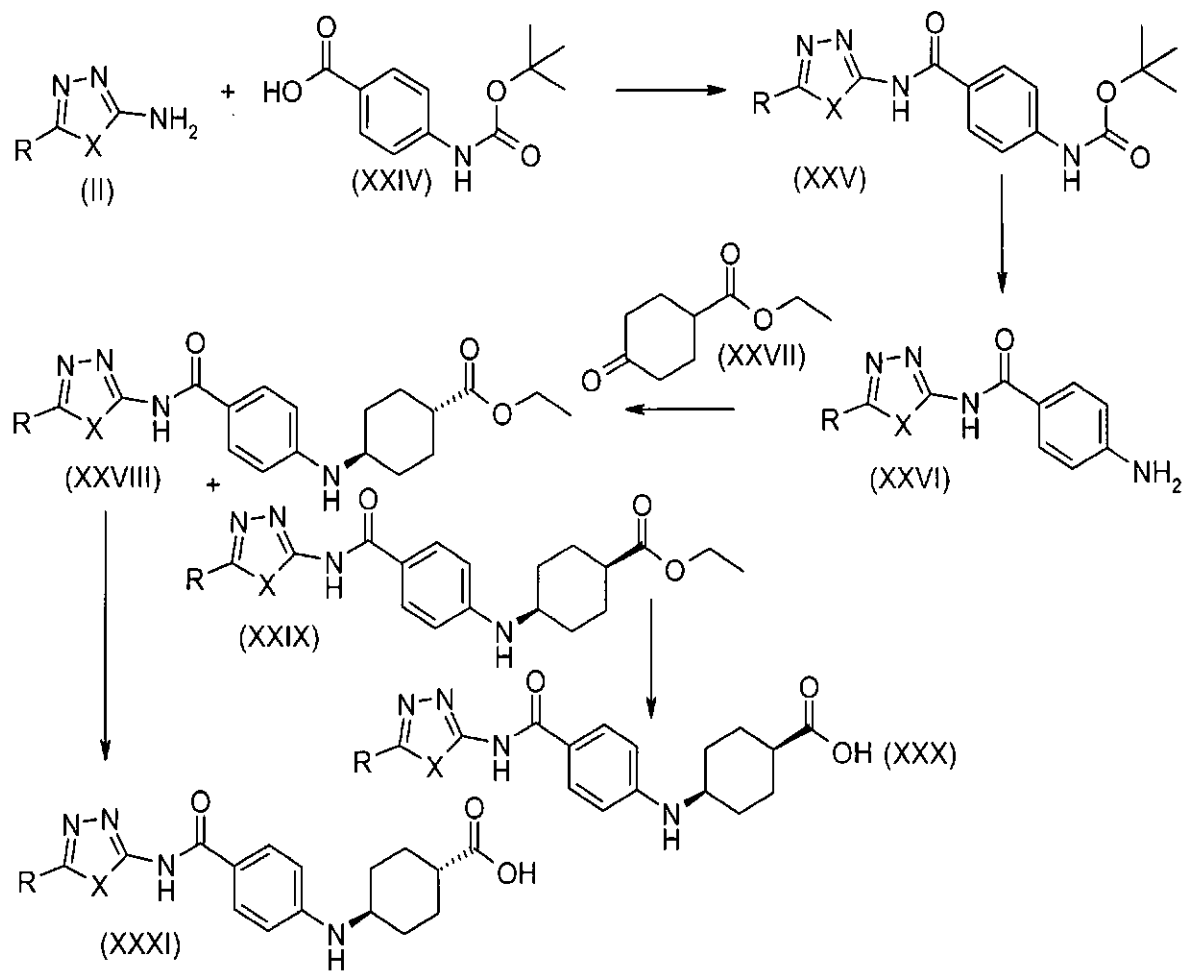
37

Esquema 5

- En el **esquema 5**, el compuesto de fórmula (XIX) para el que R'' es un grupo protector tal como un grupo alquilo C1-C6, por ejemplo un grupo metilo, se obtiene a partir del ácido de fórmula (XVIII) mediante reacción selectiva con un compuesto conocido por el experto en la técnica tal como trimetilsilildiazometano en una mezcla de disolventes apolares y polares tales como, respectivamente, tolueno y metanol a temperatura ambiente. El alcohol de fórmula (XIX) en la que R'' es un grupo alquilo C1-C6 tal como un grupo *terc*-butilo, entra en una reacción de Mitsunobu con un alcohol tal como un alcohol de tipo 4-hidroxibenzoato de alquilo C1-C6, por ejemplo, el 4-hidroxibenzoato de *terc*-butilo, en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente, dando el éter de fórmula (XX). El ácido de fórmula (XXI) se obtiene mediante desprotección de la función éster -COOR''' del compuesto de fórmula (XX) mediante métodos elegidos entre los conocidos por el experto en la materia.
- Comprenden, entre otros, la utilización de ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en disolventes polares tales como diclorometano o dioxano. Los intermedios de fórmula (XXIII) se obtienen mediante acoplamiento del ácido de fórmula (XXI) con los aminotriazoles o aminooxadiazoles de fórmula (II) en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, hexafluorofosfonato de bromotrispirrolidino fosfonio) en un disolvente polar tal como dimetilformamida o acetonitrilo a temperatura ambiente. Los ácidos de fórmula (Ib) se obtienen después de desprotección del éster de fórmula (XXIII) mediante métodos elegidos entre los conocidos por el experto en la materia. Comprenden, entre otros, la utilización de hidróxido de litio en una mezcla de

disolventes polares tal como agua y tetrahidrofurano.

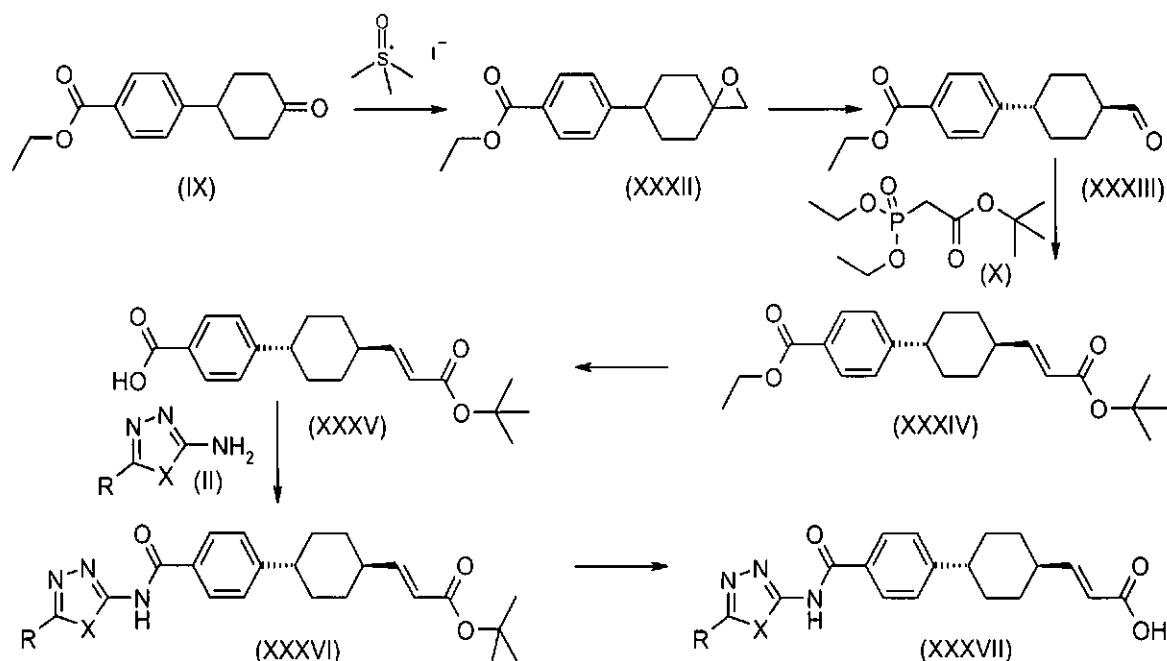
Esquema 6



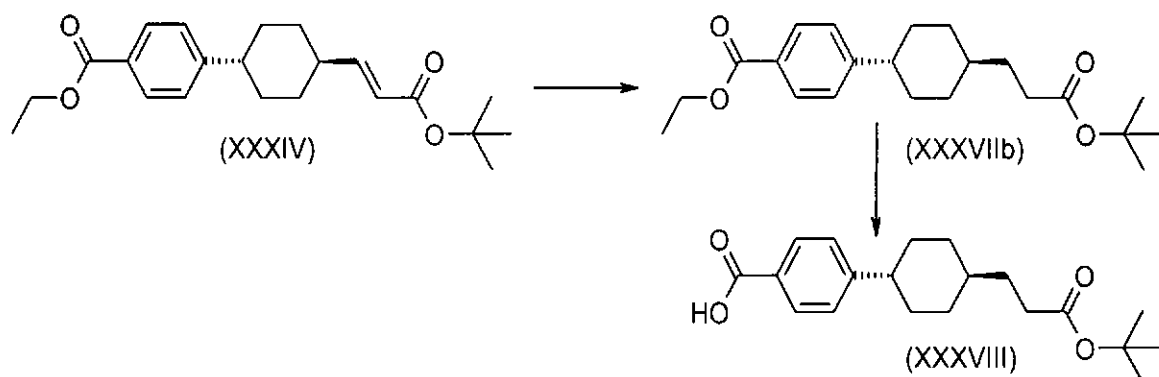
- En el **esquema 6**, los intermedios de fórmula (XXV) se obtienen mediante
- 5 acoplamiento del ácido de fórmula (XXIV) con los aminotiadiazoles o aminooxadiazoles de fórmula (II) en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida en un disolvente polar tal como dimetilformamida o acetonitrilo a temperatura ambiente mediante métodos elegidos entre los conocidos por el experto en la materia. La desprotección del carbamato de
- 10 fórmula (XXV) a amina de fórmula (XXVI) se efectúa mediante métodos elegidos entre los conocidos por el experto en la materia. Comprenden, entre otros, la utilización de ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en disolventes polares tales como diclorometano o dioxano. La aminación reductora de la ciclohexanona (XXVII) por la amina de fórmula (XXVI) se realiza en presencia de un donante de hidruro tal como
- 15 triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente polar tal como dicloroetano mediante métodos elegidos entre los conocidos por el experto en la materia. Los aminociclohexilos (XXVIII) y (XXIX) obtenidos se separan por cromatografía. Los ácidos de fórmulas (XXX) y (XXXI) se obtienen mediante la desprotección respectiva de los ésteres de fórmulas (XXVIII) y (XXIX) mediante la utilización de hidróxido de litio en una

mezcla de disolventes polares tales como agua, metanol o tetrahidrofurano.

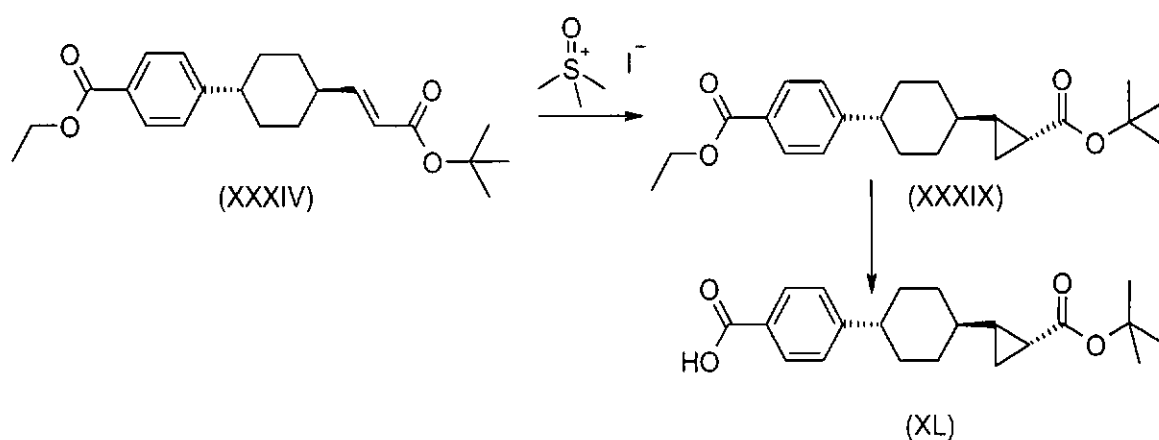
Esquema 7



- En el **esquema 7**, el compuesto (XXXII) se prepara a partir de la cetona (IX)
- 5 mediante una reacción de epoxidación con yoduro de trimetilsulfoxonio en un disolvente polar tal como DMSO a temperaturas comprendidas entre la ambiental y 50°C. El compuesto (XXXII) se transforma en el aldehído (XXXIII) mediante la acción de un ácido de Lewis tal como eterato de trifluoruro de boro en un disolvente polar tal como diclorometano. El compuesto de fórmula (XXXIV) se prepara mediante una reacción de
- 10 Horner-Wadsworth-Emmons a partir del derivado (XXXIII) y del fosfonato (X) en un disolvente polar tal como dimetilformamida o tetrahidrofurano a temperatura ambiente en presencia de una base tal como hidruro de sodio. Los ácidos de fórmula (XXXV) se obtienen mediante la desprotección de los ésteres de fórmula (XXXIV) por una base alcalina tal como hidróxido de litio en una mezcla de disolventes polares tales como
- 15 agua, metanol o tetrahidrofurano. Los intermedios de fórmula (XXXVI) se obtienen mediante acoplamiento del ácido de fórmula (XXXV) con los aminotriazoles o aminooxadiazoles de fórmula (II) en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, hexafluorofosfonato de bromotrispirrolidino fosfonio) en un disolvente polar tal como dimetilformamida o acetonitrilo a temperatura ambiente. Los ácidos de fórmula
- 20 (XXXVII) se obtienen mediante hidrólisis de los ésteres de fórmula (XXXVI) en presencia de ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente polar tal como diclorometano o dioxano a temperatura ambiente.

Esquema 8

En el **esquema 8**, el compuesto (XXXIV) se hidrogena en presencia de un metal de transición tal como paladio en un disolvente polar tal como etanol, dando el compuesto (XXXVIIb). El ácido (XXXVIII) se obtiene mediante la desprotección del éster (XXXVIIb) por una base alcalina tal como hidróxido de litio en una mezcla de disolventes polares tales como agua, metanol o tetrahidrofurano.

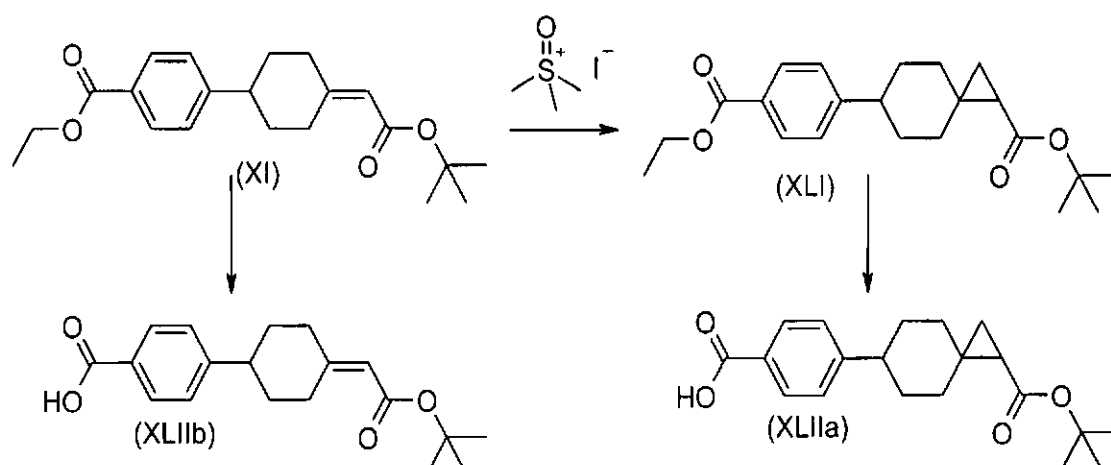
Esquema 9

10

En el **esquema 9**, el compuesto (XXXIV) entra en una reacción de ciclopropanación con yoduro de trimetilsulfoxonio en un disolvente polar tal como DMSO a temperatura ambiente, dando el compuesto (XXXIX). El ácido (XL) se obtiene mediante la desprotección del éster (XXXIX) por una base alcalina tal como hidróxido de litio en una mezcla de disolventes polares tales como agua, metanol o tetrahidrofurano.

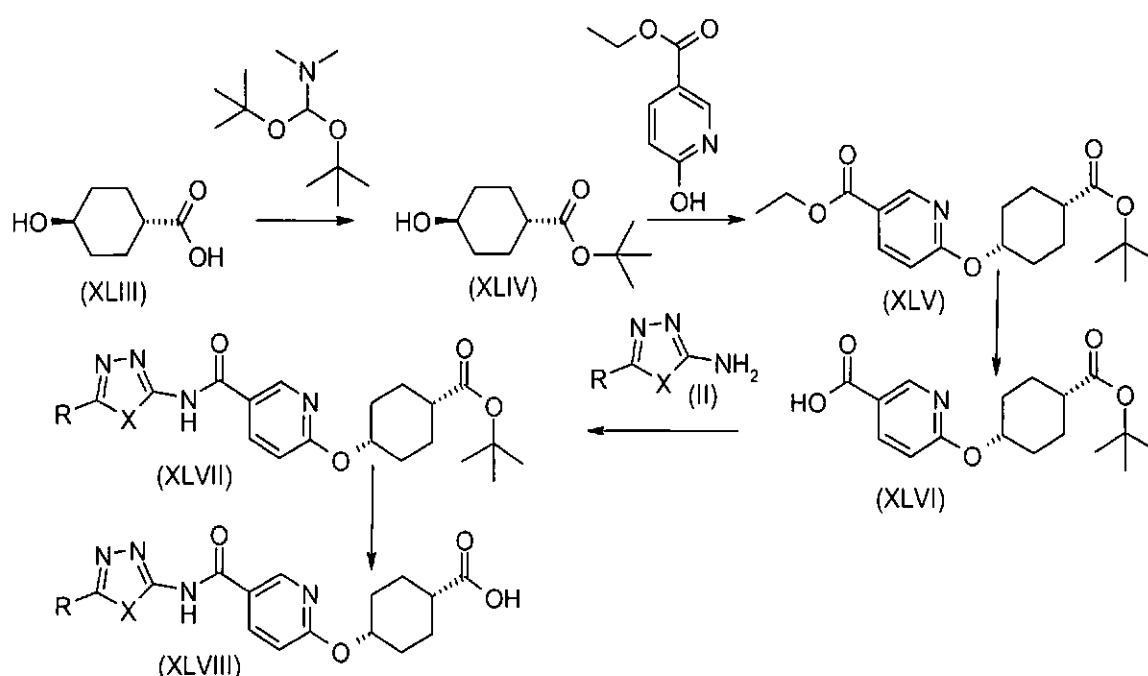
15

Esquema 10



En el **esquema 10**, el compuesto (XI) entra en una reacción de ciclopropanación con yoduro de trimetilsulfoxonio en un disolvente polar tal como DMSO a temperatura ambiente, dando el compuesto (XLI). Los ácidos (XLIIa) y (XLIIb) se obtienen respectivamente mediante la desprotección de los ésteres (XLI) y (XI) por una base alcalina tal como hidróxido de litio en una mezcla de disolventes polares tales como agua, metanol o tetrahidrofurano.

Esquema 11



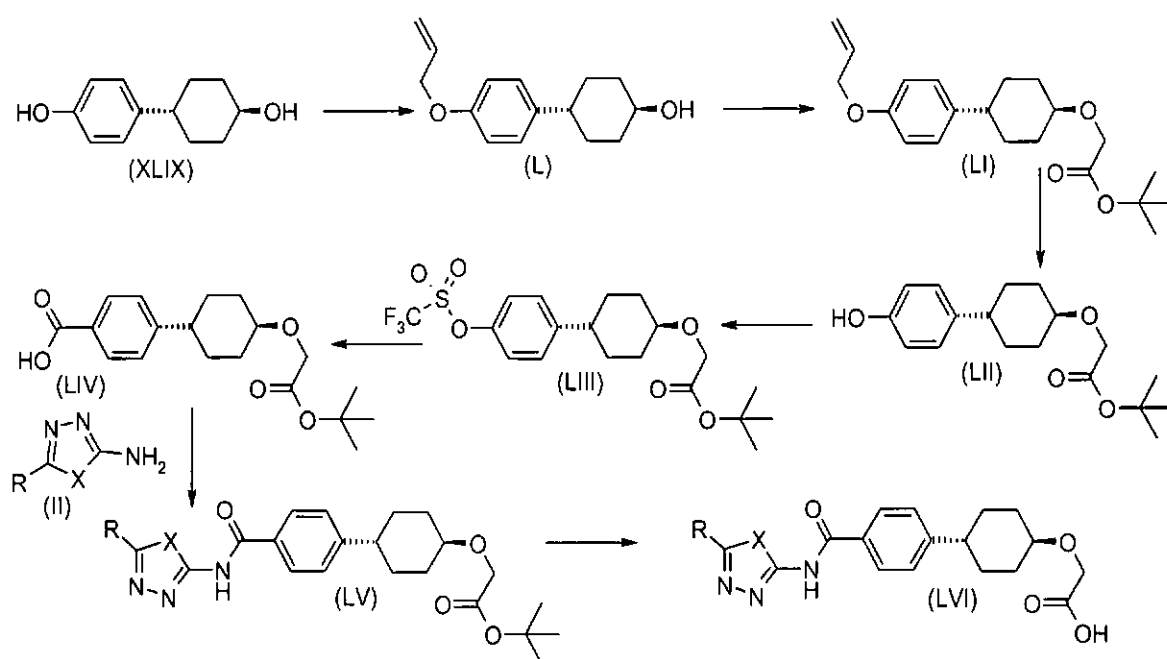
10

En el **esquema 11**, se obtiene el compuesto de fórmula (XLIV) a partir del ácido de fórmula (XLIII) mediante reacción selectiva con un compuesto conocido por el experto en la técnica tal como bis(di-*terc*-butoximetil)-*N,N*-dimetilmetilamina en un disolvente apolar tal como tolueno a reflujo. El alcohol de fórmula (XLIV) entra en una reacción de Mitsunobu con un alcohol tal como 6-hidroxinicotinato de etilo en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente, dando el éter de

15

fórmula (XLV). El ácido de fórmula (XLVI) se obtiene mediante la desprotección del éster (XLV) por una base alcalina tal como hidróxido de litio en una mezcla de disolventes polares tales como agua, metanol o tetrahidrofurano. Los intermedios de fórmula (XLVII) se obtienen mediante acoplamiento del ácido de fórmula (XLVI) con los aminotiadiazoles o aminooxadiazoles de fórmula (II) en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, hexafluorofosfonato de bromotrispirrolidino) en un disolvente polar tal como dimetilformamida o acetonitrilo a temperatura ambiente. Los ácidos de fórmula (XLVIII) se obtienen mediante hidrólisis de los ésteres de fórmula (XLVII) en presencia de ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente polar tal como diclorometano o dioxano a temperatura ambiente.

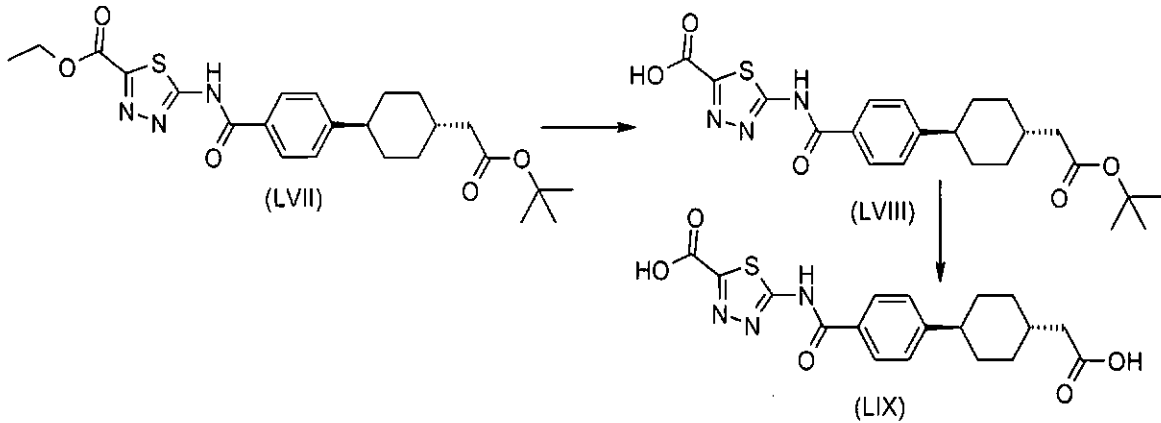
Esquema 12



En el **esquema 12**, el compuesto (XLIX) se protege con bromuro de alilo en un disolvente polar tal como acetona o DMF, dando el compuesto (L). La alquilación del compuesto (L) al intermedio (LI) se efectúa mediante un haloacetato de alquilo tal como bromoacetato de *tert*-butilo mediante métodos elegidos entre los conocidos por el experto en la materia. Comprenden, entre otros, la utilización de un catalizador de transferencia de fase tal como hidrogenosulfato de tetrabutilamonio y la utilización de una base tal como hidróxido de sodio en disolución acuosa en un disolvente apolar tal como tolueno. La desprotección del intermedio (LI) a fenol (LII) se hace mediante métodos elegidos entre los conocidos por el experto en la materia. Comprenden, entre otros, la utilización de un catalizador de paladio tal como tetraquistrifenilfosfina de paladio en un disolvente polar tal como diclorometano. El fenol (LII) se transforma en triflato (LIII) con la ayuda de un reactivo tal como anhídrido triflico en un disolvente polar tal como diclorometano a entre 0 y 25°C en presencia de una base tal como trietilamina.

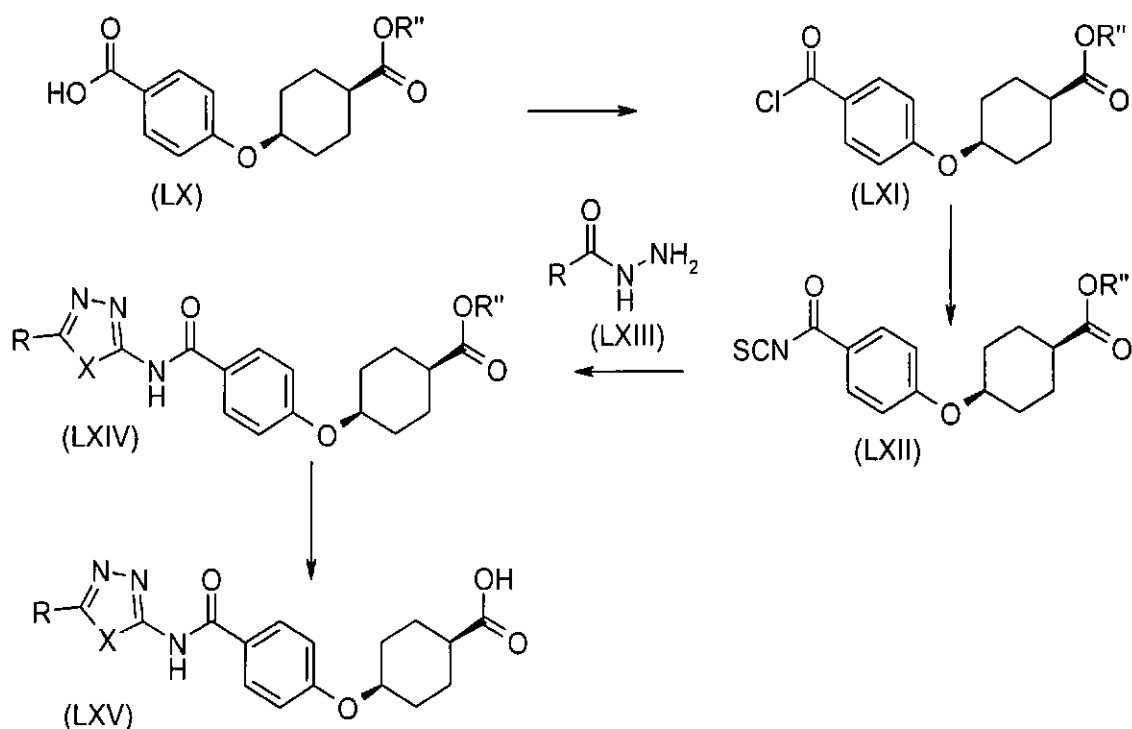
El ácido (LIV) se obtiene mediante hidroxycarbonilación del triflato (LIII) en un disolvente polar tal como dioxano a entre 100 y 120°C del intermedio de fórmula (LIII) mediante métodos elegidos entre los conocidos por el experto en la técnica. Comprenden, entre otros, la utilización de un reactivo de carbonilación tal como hexacarbonilmolibdeno y de un catalizador de paladio tal como diacetato de paladio en un disolvente polar tal como dioxano. Los intermedios de fórmula (LV) se obtienen mediante acoplamiento del ácido de fórmula (LIV) con los aminotiadiazoles o aminooxadiazoles de fórmula (II) en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) en un disolvente polar tal como dimetilformamida o acetonitrilo a temperatura ambiente. Los ácidos de fórmula (LVI) se obtienen mediante hidrólisis de los ésteres de fórmula (LV) en presencia de ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente polar tal como diclorometano o dioxano a temperatura ambiente.

Esquema 13



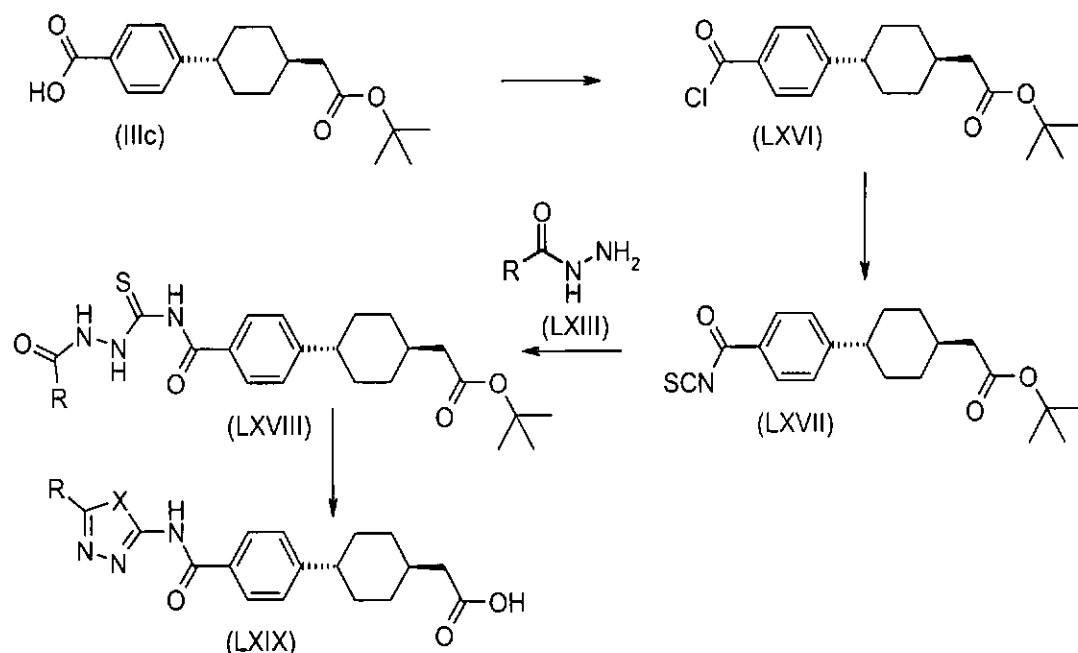
En el **esquema 13**, el compuesto (LVIII) se obtiene mediante hidrólisis quimiosselectiva del diéster (LVII) por una base alcalina tal como hidróxido de litio en una mezcla de disolventes polares tales como agua, metanol o tetrahidrofurano. El compuesto (LIX) se obtiene mediante hidrólisis del éster de fórmula (LVIII) en presencia de ácido trifluoroacético o de ácido clorhídrico en un disolvente polar tal como diclorometano o dioxano a temperatura ambiente.

Esquema 14



En el **esquema 14**, los cloruros de ácido de fórmula (LXI) se obtienen a partir de ácidos carboxílicos de fórmula (LX) mediante la acción de un agente de cloración tal como cloruro de oxalilo en un disolvente polar tal como diclorometano en presencia de un catalizador tal como DMF. Los cloruros de ácido de fórmula (LXI) así obtenidos reaccionan con tioisocianato de potasio en un disolvente polar tal como acetonitrilo o acetona, dando los aciltioisocianatos de fórmula (LXII). La reacción de las hidrazidas de fórmula (LXIII) con los tioisocianatos de fórmula (LXII) en un disolvente polar tal como acetonitrilo a entre 60 y 80°C conduce a los intermedios de fórmula (LXIV). Los ácidos de fórmula (LXV) se obtienen mediante hidrólisis de los ésteres de fórmula (LXIV) en presencia de ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente polar tal como diclorometano o dioxano a temperatura ambiente.

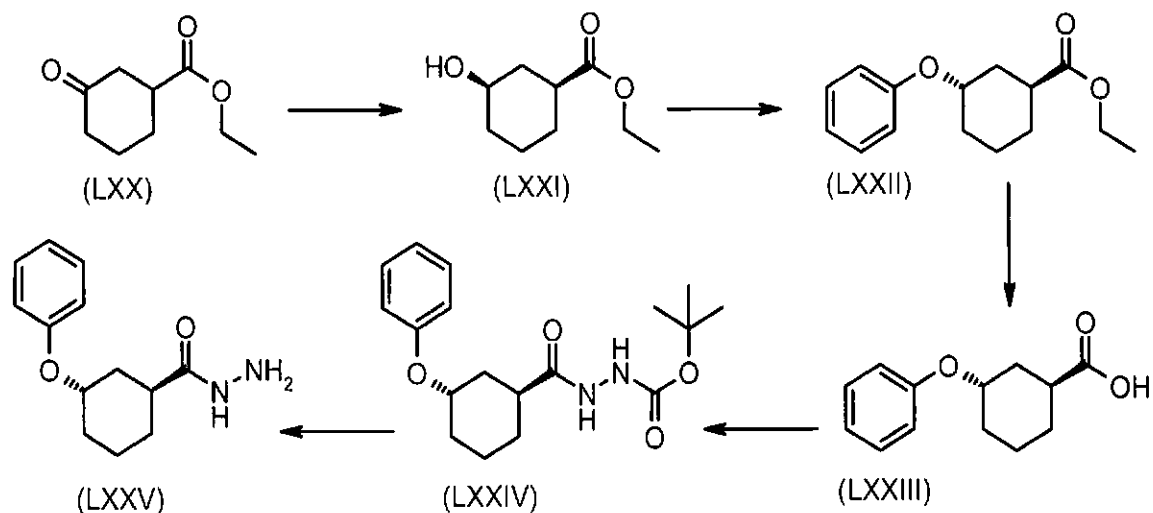
Las hidrazidas de fórmula (LXIII) se obtienen a partir de los ésteres o ácidos correspondientes mediante métodos elegidos entre los conocidos por el experto en la materia. Comprenden, entre otros, la utilización de un reactivo tal como hidrazina con ésteres en un disolvente polar tal como etanol a reflujo o de un reactivo tal como carbazato de *terc*-butilo en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) en un disolvente polar tal como diclorometano a temperatura ambiente, seguido de desprotección en presencia de ácido trifluoroacético o de ácido clorhídrico en un disolvente polar tal como diclorometano o dioxano a temperatura ambiente.

Esquema 15

En el **esquema 15**, los cloruros de ácido de fórmula (LXVI) se obtienen a partir de ácidos carboxílicos de fórmula (IIIc) mediante la acción de un agente de cloración tal como cloruro de oxalilo en un disolvente polar tal como diclorometano en presencia de un catalizador tal como DMF. Los cloruros de ácido de fórmula (LXVI) así obtenidos reaccionan con tioisocianato de potasio en un disolvente polar tal como acetonitrilo o acetona, dando los aciltioisocyanatos de fórmula (LXVII). La reacción de las hidrazidas de fórmula (LXIII) con los tioisocyanatos de fórmula (LXVII) en un disolvente polar tal como acetonitrilo a entre 60 y 80°C conduce a los intermedios de fórmula (LXVIII). Los intermedios de fórmula (LXVIII) se ciclan a compuestos de fórmula (LXIX) con una hidrólisis de las funciones éster en presencia de ácido trifluoroacético o de ácido clorhídrico en un disolvente polar tal como diclorometano o dioxano a temperatura ambiente.

En el **esquema 16**, la cetona (LXX) se reduce mediante un hidruro tal como borohidruro de sodio en un disolvente polar tal como metanol, dando el alcohol (LXXI). El intermedio de fórmula (LXXI) entra en una reacción de Mitsunobu con un alcohol tal como fenol en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente, dando el éter de fórmula (LXXII). El ácido de fórmula (LXXIII) se obtiene mediante la desprotección del éster (LXXII) por una base alcalina tal como hidróxido de litio en una mezcla de disolventes polares tales como agua, metanol o tetrahidrofurano.

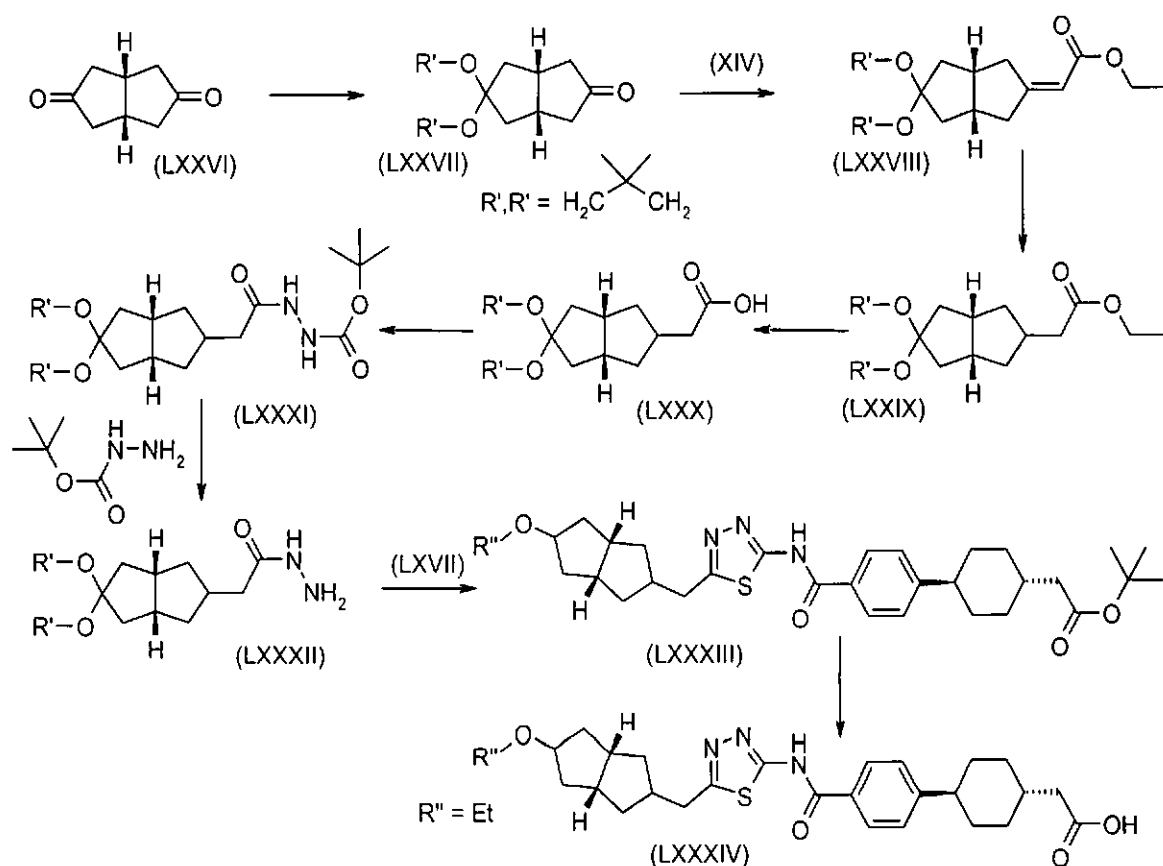
Esquema 16



El intermedio de fórmula (LXXIV) se obtiene mediante acoplamiento del ácido de fórmula (LXXIII) con carbazato de *terc*-butilo en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) en un disolvente polar tal como diclorometano a temperatura ambiente. El compuesto (LXXV) se obtiene mediante hidrólisis del intermedio de fórmula (LXXIV) en presencia de ácido trifluoroacético o de ácido clorhídrico en un disolvente polar tal como diclorometano o dioxano a temperatura ambiente.

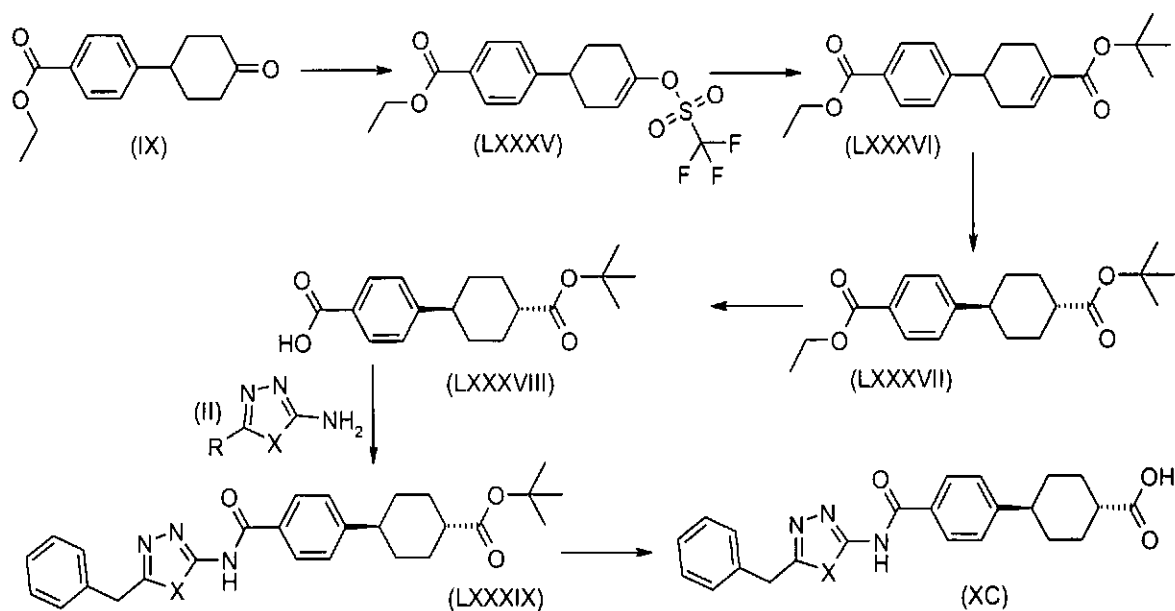
10

Esquema 17



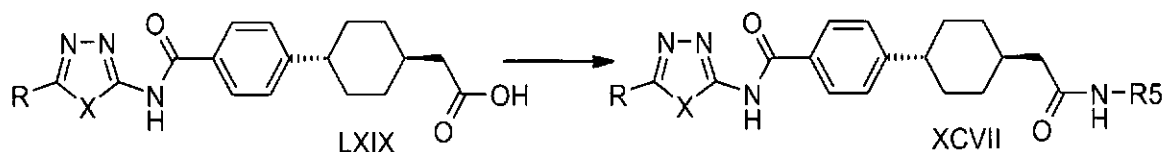
En el **esquema 17**, la monoprotección de una función cetona del compuesto de fórmula (LXXVI) por un alcohol de fórmula general R'OH o un diol de fórmula general

- HOR'-R'OH da los intermedios de fórmula (LXXVII) mediante métodos elegidos entre los conocidos por el experto en la materia. Comprenden, entre otros, la utilización de ácido tal como ácido para-toluenosulfónico en un disolvente tal como tolueno a reflujo. Los compuestos de fórmula (LXXVIII) se preparan mediante una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons a partir de derivados de fórmula (LXXVII) y de fosfonato de fórmula (XIV) en un disolvente polar tal como dimetilformamida o tetrahidrofurano a temperatura ambiente en presencia de una base tal como hidruro de sodio. Los compuestos de fórmula (LXXVIII) se hidrogenan en presencia de un metal de transición tal como paladio en un disolvente polar tal como etanol, dando el compuesto (LXXIX).
- 5 Los ácidos de fórmula (LXXX) se obtienen mediante la desprotección de los ésteres de fórmula (LXXIX) por una base alcalina tal como hidróxido de litio en una mezcla de disolventes polares tales como agua, metanol o tetrahidrofurano. Los intermedios de fórmula (LXXXI) se obtienen mediante acoplamiento de los ácidos de fórmula (LXXX) con carbazato de *terc*-butilo en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo,
- 15 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) en un disolvente polar tal como diclorometano a temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (LXXXII) se obtienen mediante hidrólisis de los intermedios de fórmula (LXXXI) en presencia de ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente polar tal como diclorometano o dioxano a temperatura ambiente. La reacción de las hidrazidas de fórmula (LXXXII) con
- 20 los tioisocianatos de fórmula (LXVII) en un disolvente polar tal como acetonitrilo o acetona a entre 60 y 80°C conduce a los intermedios de fórmula (LXXXIII). Los ácidos de fórmula (LXXXIV) se obtienen mediante hidrólisis de los ésteres de fórmula (LXXXIII) en presencia de ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente polar tal como diclorometano o dioxano a temperatura ambiente.
- 25 En el **esquema 18**, el compuesto de fórmula (IX) se transforma en el triflato de enol (LXXXV) mediante métodos elegidos entre los conocidos por el experto en la materia. Comprenden, entre otros, la utilización de un reactivo tal como *N,N*-bistrifluorometanosulfonimida en presencia de una base tal como *n*-butil-litio en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano a temperaturas comprendidas entre -70°C y
- 30 25°C.

Esquema 18

- El triflato de enol (LXXXV) se transforma en el intermedio (LXXXVI) en una reacción de alcoxycarbonilación mediante métodos elegidos entre los conocidos por el experto en la materia. Comprenden, entre otros, la utilización de un reactivo de carbonilación tal como hexacarbonilmolibdeno y de un catalizador de paladio tal como diacetato de paladio en un disolvente polar tal como *terc*-butanol a entre 100 y 120°C. El compuesto (LXXXVI) se hidrogena en presencia de un metal de transición tal como paladio en un disolvente polar tal como etanol a una temperatura a entre 25 y 40°C, dando el compuesto de fórmula (LXXXVII). El ácido de fórmula (LXXXVIII) se obtiene mediante la desprotección del éster (LXXXVII) por una base alcalina tal como hidróxido de litio en una mezcla de disolventes polares tales como agua, metanol o tetrahidrofurano. Los intermedios de fórmula (LXXXIX) se obtienen mediante acoplamiento del ácido de fórmula (LXXXVIII) con los aminotriazoles o aminooxadiazoles de fórmula (II) en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, hexafluorofosfonato de bromotrispirrolidino fosfonio) en un disolvente polar tal como dimetilformamida o acetonitrilo a temperatura ambiente. Los ácidos de fórmula (XC) se obtienen mediante hidrólisis de los ésteres de fórmula (LXXXIX) en presencia de ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente polar tal como diclorometano o dioxano a temperatura ambiente.

En el **esquema 19**, el compuesto de fórmula (XCI) se transforma en el alcohol (XCII) mediante la utilización de un reductor tal como borohidruro de sodio en un disolvente polar tal como DMF. El intermedio (XCII) se trata con un ácido tal como ácido trifluoroacético en un disolvente polar tal como diclorometano, dando el ácido (XCIII).



La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente por objeto los compuestos de fórmulas (III), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (V), (XXI) con exclusión del compuesto ácido 4-(4-etoxicarbonilciclohexiloxi)benzoico, (XXIII), (XXVIII), (XXIX), (XXX), (XXXV), (XXXVI), (XXXVIII), (XL), (XLIIa), (XLIIb), (XLVI), (XLVII), (LIV), (LV), (LVIII), (LXIV), (LXVIII), (LXXV), (LXXXII), (LXXXIII), (LXXXIX), (XCI), (XCII), (XCIV) y (XCV). Estos compuestos son útiles como intermediarios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

Los ejemplos siguientes describen la preparación de ciertos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitantes y sólo son para ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos ejemplificados remiten a los proporcionados en la tabla siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

Se utilizan las abreviaturas y las fórmulas brutas siguientes:

	ACN	acetonitrilo
	BSA	albúmina de suero bovino
15	°C	grados Celsius
	CL/EM	cromatografía líquida/ espectrometría de masas
	CO ₂	dióxido de carbono
	cm ²	centímetro cuadrado
	DIEA	diisopropiletilamina
20	desc.	descomposición
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMEM	medio esencial mínimo de Dulbecco modificado
	DMF	dimetilformamida
	DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
25	EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
	eq.	equivalente
	ESI+	ionización por electropulverización
	g	gramo
	RMN	resonancia magnética nuclear
30	h	hora
	H ₂ O	agua
	HPLC	cromatografía en fase líquida de alta resolución
	Hz	hercio
	M	masa
35	MHz	megahercio
	mg	miligramo

	ml	mililitro
	mm	milímetro
	mmol	milimol
	M.O.	microondas
5	N	normal
	N-Boc-	<i>N-terc</i> -butiloxicarbonilo
	nM	nanomolar
	PBS	disolución salina tamponada con fosfato
	ppm	partes por millón
10	kPa	kilopascal
	SVF	suero de ternero fetal
	SO ₂	dióxido de azufre
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
15	UPLC	cromatografía en fase líquida de muy alto rendimiento
	UV	ultravioleta
	VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
	μCi	microcurio
	%	porcentaje
20	La medida de radiactividad se hace en un dispositivo Flo One C625TR (Perkin Elmer).	
	Los espectros de resonancia magnética de protón (RMN ¹ H), tales como se describen a continuación, se registran a 400 MHz en DMSO-d ₆ , utilizando el pico del DMSO-d ₅ como referencia. Los desplazamientos químicos δ se expresan en partes por	
25	millón (ppm). Las señales observadas se expresan así: s = singlete; d = doblete; t = triplete; m = masivo o singlete ancho;	
	En la columna de CL/EM y en los ejemplos, se indica el pico MH ⁺ identificado por espectrometría de masas. Los compuestos se analizan mediante cromatografía líquida (detector UV a 220 nm) acoplada a un espectrómetro de masas con un detector	
30	de ionización por electropulverización. El método analítico se detalla a continuación.	
	UPLC/EM – gradiente de 3 min –agua/ACN/TFA	
	T 0 min: 98% de A – T 1,6 a T 2,1 min: 100% de B – T 2,5 a T 3 min: 98% de A	
	Ruta A: agua + 0,05% de TFA, ruta B: ACN + 0,035 % de TFA	
	Caudal: 1,0 ml/min – T° = 40°C – inyección 2 μl	
35	Columna Acquity BEH C18 (50*2,1 mm; 1,7 *μm).	

Ejemplo 1: 5-(4-Fluorobencil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

1.1 Síntesis de 2-[(4-fluorofenil)acetil]hidrazinocarbotoamida

Se disponen 5 g de ácido 4-fluorofenilacético (32,44 mmol, 1 eq.) en 50 ml de diclorometano con agitación. Se añaden sucesivamente siempre con agitación a temperatura ambiente 3,25 g de tiosemicarbazida (35,68 mmol, 1 eq.), 4,38 g de hidroxibenzotriazol (32,44 mmol, 1 eq.) y 6,22 g de hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (32,44 mmol, 1,2 eq.). Después de 18 h a temperatura ambiente, se evapora el diclorometano. Se recoge el residuo con acetato de etilo, se lava 3 veces con agua, 1 vez con salmuera y 3 veces con ácido clorhídrico 1 N. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora, dando 5 g de 2-[(4-fluorofenil)acetil]hidrazinocarbotoamida.

$$M\text{-isobuteno}^+ = 228.$$

1.2 Síntesis de 5-(4-fluorobencil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

Se disponen 5 ml de ácido sulfúrico en un matraz que se pone a enfriar a entre 0 y -10°C disponiéndolo en un baño de hielo y de cloruro de sodio. Se añaden 0,38 g de 2-[(4-fluorofenil)acetil]hidrazinocarbotoamida (1,67 mmol) en porciones con agitación. Después de 3 h de agitación a entre 0 y -10°C, se añade gota a gota agua y entonces se vuelve a pH básico con hidróxido de sodio, manteniendo una temperatura entre 0 y -10°C. Se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca. Se obtienen 0,264 g de 5-(4-fluorobencil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina.

$$M+H^+ = 210.$$

Ejemplo 2 : Ácido 4-(4-terc-butoxicarbonilmetilciclohexil)benzoico

2.1 Síntesis de 4-(4-terc-butoxicarbonilmetilciclohexil)benzoato de etilo

Se disponen 5,63 g de dietilfosfoacetato de terc-butilo (20,3 mmol, 1 eq.) en 20 ml de dimetilformamida con agitación. Se enfría la disolución hasta una temperatura de 4°C disponiendo la disolución en un baño de hielo, y se añaden entonces 0,536 g de hidruro de sodio (22,33 mmol, 1,1 eq.) en porciones. Después de 30 minutos, se añaden 5 g de 4-(4-oxociclohexil)benzoato de etilo (20,3 mmol, 1 eq.) y se retira el baño de hielo. Después de una hora de agitación, se dispone el matraz en un baño de hielo para enfriar el medio de reacción hasta una temperatura de 4°C y se añaden 0,049 g de hidruro de sodio (2,04 mmol, 0,1 eq.). Se retira el baño de hielo y, después de 30 minutos, se vierte sobre 200 ml de hidrogenosulfato de potasio 1 N y se extrae con 300 ml de éter dietílico. Se lava la fase orgánica 4 veces con salmuera. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano que varía de 0% a 5%. Se obtienen 5,04 g de 4-(4-terc-butoxicarbonilmetilciclohexil)benzoato de

etilo.

$$M+H^+ = 345.$$

2.2 Síntesis de 4-(4-*terc*-butoxicarbonilmetilciclohexil)benzoato de etilo

Se disponen 5,04 g de 4-(4-*terc*-butoxicarbonilmetilciclohexil)benzoato de etilo (14,63 mmol, 1 eq.) y 15 ml de etanol en un frasco Parr. Se añaden 0,31 g de paladio sobre carbón al 10% (0,29 mmol, 0,02 eq.) y se pone el medio de reacción a 344,75 kPa de hidrógeno durante 3 h a una temperatura de 25°C. Se filtra el medio de reacción y se concentra, dando 4,31 g de 4-(4-*terc*-butoxicarbonilmetilciclohexil)benzoato de etilo.

$$M\text{-isobuteno}^+ = 291.$$

10 2.3 Síntesis de ácido 4-(4-*terc*-butoxicarbonilmetilciclohexil)benzoico

Se disuelven 3,3 g de 4-(4-*terc*-butoxicarbonilmetilciclohexil)benzoato de etilo (9,52 mmol, 1 eq.) en 30 ml de una mezcla de tetrahidrofurano/metanol 2/1, y se añaden entonces 1,60 g de hidróxido de litio hidratado (38,10 mmol, 4 eq disueltos en 10 ml de agua). Se agita el medio de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Se evaporan los disolventes y se añade una disolución acuosa de SO₂. Se filtra el sólido obtenido, se lava con agua y se seca, dando 2 g de ácido 4-(4-*terc*-butoxicarbonilmetilciclohexil)benzoico.

2.4 Síntesis de ácido *trans*-4-(4-*terc*-butoxicarbonilmetilciclohexil)benzoico

Se recrystalizan 0,5 g de ácido 4-(4-*terc*-butoxicarbonilmetilciclohexil)benzoico en acetato de etilo a reflujo de la disolución. Después de filtrar y secar, se obtienen 0,17 g de ácido *trans*-4-(4-*terc*-butoxicarbonilmetilciclohexil)benzoico.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,77 (m, 1H), 7,87 (m, J = 9 Hz, 2H), 7,36 (m, J = 9 Hz, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,13 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,87 a 1,68 (m, 5H), 1,49 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,14 (m, 2H).

25 **Ejemplo 3: Ácido 4-(4-etilcarbonilmetilciclohexil)benzoico**

3.1 Síntesis de [4-(4-hidroxifenil)ciclohexiliden]acetato de etilo

Se disponen en un matraz de 250 ml en atmósfera de nitrógeno 10 g de 4-(4-hidroxifenil)ciclohexanona (52,56 mmol, 1 eq.) en 150 ml de tetrahidrofurano. Se enfría la disolución a 4°C en baño de hielo y se añaden 2,523 g de hidruro de sodio al 60% (63,08 mmol, 1,2 eq.) en porciones. Se disponen en otro matraz de 250 ml en atmósfera de nitrógeno 14,141 g de dietilfosfoacetato de etilo (63,08 mmol, 1,2 eq.) en 150 ml de tetrahidrofurano. Se enfría esta segunda disolución en baño de hielo y se añaden 2,523 g de hidruro de sodio al 60% (63,08 mmol, 1,2 eq.) en porciones. Se retiran los baños de hielo y se agitan los medios a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade la disolución de 4-(4-hidroxifenil)ciclohexanona a la disolución de

dietilfosfoacetato de etilo. Se agita el medio de reacción durante 1 hora y 30 minutos. Se añade una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae el medio de reacción 3 veces con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora, dando 13,5 g de

5 [4-(4-hidroxifenil)ciclohexiliden]acetato de etilo.

$$M+H^+ = 261.$$

3.2 Síntesis de [4-(4-hidroxifenil)ciclohexil]acetato de etilo

Se disponen en un frasco Parr en atmósfera de nitrógeno 6,646 g de [4-(4-hidroxifenil)ciclohexiliden]acetato de etilo (26,53 mmol, 1 eq.) en 150 ml de acetato de etilo. Se añaden 0,77 g de paladio sobre carbón al 10% (0,72 mmol, 0,03 eq) y se pone el medio de reacción a 344,75 kPa de hidrógeno durante 3 h a 25°C. Se filtra el medio de reacción y se concentra, dando 6,27 g de [4-(4-hidroxifenil)ciclohexil]acetato de etilo.

10

$$M+CH_3CN^+ = 304.$$

15 3.3 Síntesis de [4-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)ciclohexil]acetato de etilo

Se disponen 6,27 g de [4-(4-hidroxifenil)ciclohexil]acetato de etilo (23,90 mmol, 1 eq.) en 100 ml de diclorometano. Se enfría la disolución en baño de hielo y se añaden sucesivamente 6,3 ml de diisopropiletilamina (35,85 mmol, 1,5 eq.) y 4,4 ml de anhídrido triflico (26,29 mmol, 1,1 eq.). Se retira el baño de hielo y se agita el medio de reacción durante 16 horas. Se vierte el medio sobre agua con hielo y se extrae con 250 ml de diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano que varía de 5% a 10%. Se obtienen 5,76 g de [4-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)ciclohexil]acetato de etilo.

20

$$25 \quad M+CH_3CN^+ = 436.$$

3.4 Síntesis de ácido 4-(4-etoxycarbonimetilciclohexil)benzoico

Se disponen en 3 tubos de microondas de 20 ml, respectivamente, un tercio de 3 g de [4-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)ciclohexil]acetato de etilo (3 g, 7,61 mmol, 1 eq.) en un tercio de 18 ml de dioxano. Se añaden sucesivamente y respectivamente un tercio de cada cantidad de reactivos en cada tubo de hexacarbonilmolibdeno (1 g, 3,80 mmol, 0,5 eq.), 0,171 g de acetato de paladio (II) (0,76 mmol, 0,1 eq.), 0,422 g de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,76 mmol, 0,1 eq.), 1,859 g de 4-dimetilaminopiridina (15,21 mmol, 2 eq.), 3,1 ml de diisopropiletilamina (17,49 mmol, 2,3 eq.) y 2,74 ml de agua. Se calientan los tubos a 120°C durante 20 minutos en un dispositivo de microondas Biotage. Se filtran los medios de reacción por Celite. Se diluye el filtrado con 200 ml de diclorometano y se lava 2 veces con 100 ml de una disolución saturada

30

35

de carbonato de sodio. Se añaden 10 ml de éter dietílico. Después de decantar, se acidifica la fase acuosa a pH 1 con la ayuda de una disolución de ácido clorhídrico 5 N y se extrae 2 veces con 100 ml de diclorometano. Se concentra la fase orgánica hasta sequedad, dando 0,560 g de ácido 4-(4-etoxycarbonilmetilciclohexil)benzoico.

5 $M+CH_3CN^+ = 332$.

Ejemplo 4: Ácido (4-{4-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}-ciclohexil)acético (compuesto nº 33 de la tabla I)

4.1 Síntesis de (4-{4-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)-acetato de etilo

- 10 Se disponen 0,183 g de 5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamina (0,95 mmol, 1,1 eq.) en 5 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente con agitación. Se añaden sucesivamente con agitación 0,25 g de ácido 4-(4-etoxycarbonilmetilciclohexil)benzoico (0,86 mmol, 1 eq.), 0,128 g de hidroxibenzotriazol (0,95 mmol, 1,1 eq.) y 0,182 g de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,95 mmol, 1,1 eq.).
- 15 Después de 18 h, se evapora el diclorometano. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano. Se obtienen 0,37 g de éster activado que se dispone en un tubo de microondas de 20 ml con 5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamina (0,183 g, 0,95 mmol, 1,1 eq.) y 5 ml de dimetilformamida. Se calienta el tubo a 100°C durante 30 minutos y a 120°C durante 30
- 20 minutos en un dispositivo de microondas Biotage. Se diluye el medio de reacción con acetato de etilo, se lava 3 veces con agua y finalmente con salmuera. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano que varía de 20% a 33%. Se obtienen 0,1 g de (4-{4-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-
- 25 2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acetato de etilo.

$M+H^+ = 466$.

4.2 Síntesis de ácido (4-{4-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}-ciclohexil)acético

- 30 Se disuelven 0,1 g de (4-{4-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acetato de etilo (0,21 mmol, 1 eq.) y 0,036 g de hidróxido de litio hidratado (0,86 mmol, 4 eq.) en 4 ml de una mezcla de tetrahidrofurano/metanol/agua 2/1/1 enfriada a 4°C con la ayuda de un baño de hielo. Se agita el medio de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Se evaporan los disolventes y se añade una disolución acuosa de SO_2 . Se filtra el sólido obtenido, se
- 35 lava con agua y se seca, dando 0,05 g de ácido (4-{4-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético.

$M+H^+ = 438$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,9 (m, 2H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,21 (m, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 2,63-2,12 (m, 3H), 1,90-1,43 (m, 7H), 1,14 (m, 2H).

5 **Ejemplo 5: Ácido (4-{4-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}-ciclohexil)acético (compuesto nº 5 de la tabla I)**

5.1 Síntesis de (4-{4-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)-acetato de *terc*-butilo

Se disponen 0,3 g de ácido 4-(4-*terc*-butoxicarbonilmetilciclohexil)benzoico (0,94 mmol, 1 eq.) en una mezcla de 5 ml de diclorometano y 2 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente. Se añaden sucesivamente 0,394 g de 5-(4-fluorobencil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,88 mmol, 2 eq.), 1,054 g de hexafluorofosfonato de bromotrispirrolidinofosfonio (2,26 mmol, 2,4 eq.) y 0,66 ml de diisopropiletilamina (3,76 mmol, 4 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 6 días a temperatura ambiente, se diluye en acetato de etilo, se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se lava 2 veces con agua y 1 vez con salmuera. Se concentra la fase orgánica y se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano que varía de 10% a 33%. Se obtienen 0,35 g de (4-{4-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acetato de *terc*-butilo.

20 $M+H^+ = 510$.

5.2 Síntesis de ácido (4-{4-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}-ciclohexil)acético

Se disponen 0,35 g de (4-{4-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acetato de *terc*-butilo (0,69 mmol, 1 eq.) en 5 ml de diclorometano. Se añade 1 ml de ácido trifluoroacético (13,46 mmol, 19,6 eq.) y se agita el medio de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente y se recoge el residuo con acetato de etilo, etanol y metanol, dando 117 mg de ácido (4-{4-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético.

$M+H^+ = 454$.

30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,02 a 11,66 (m, 2H), 8,01 (m, 2H), 7,46 a 7,36 (m, 4H), 7,18 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 2,69 a 2,51 (m, 1H), 2,41 a 2,10 (m, 2H), 1,89 a 1 (m, 9H).

Ejemplo 6: Ácido trans 4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]-ciclohexanocarboxílico (compuesto nº 53 de la tabla II)

35 6.1 Síntesis de cis-4-hidroxyciclohexanocarboxilato de metilo

57

Se disponen 2 g de ácido cis-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (13,87 mmol, 1 eq.) en 50 ml de una mezcla que comprende tolueno/metanol 4/1 a temperatura ambiente. Se vierte trimetilsilildiazometano (111 ml, 221,96 mmol, 16 eq.) sobre el medio de reacción con agitación. Después de 3 horas a temperatura ambiente, se evapora el medio de reacción, dando 2,6 g de cis-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo.

6.2 Síntesis de trans-4-(4-metoxycarbonilciclohexiloxi)benzoato de *terc*-butilo

Se disponen 2,20 g de cis-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo (13,88 mmol, 1 eq.), 2,70 g de 4-hidroxibenzoato de *terc*-butilo (13,88 mmol, 1 eq.) y 5,46 g de trifenilfosfina (20,82 mmol, 1,5 eq.) en 30 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Se añaden 4,04 ml de azodicarboxilato de diisopropilo (20,82 mmol, 1,5 eq.) gota a gota al medio de reacción con agitación. Después de 3 horas a temperatura ambiente, se concentra el medio hasta sequedad y se recoge con éter dietílico. Se filtra el óxido de trifenilfosfina. Se lava sucesivamente la fase orgánica con una disolución de hidróxido de sodio y entonces agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora, dando un residuo. Se somete éste a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano que varía de 10% a 50%. Se obtienen 1,6 g de trans-4-(4-metoxycarbonilciclohexiloxi)benzoato de *terc*-butilo.

6.3 Síntesis de ácido trans-4-(4-metoxycarbonilciclohexiloxi)benzoico

Se disponen 1,6 g de trans-4-(4-metoxycarbonilciclohexiloxi)benzoato de *terc*-butilo (4,78 mmol, 1 eq.) en diclorometano. Se pone a enfriar el medio de reacción hasta una temperatura de 4°C con agitación en baño de hielo. Se añaden 3 ml de ácido trifluoroacético (40,39 mmol, 8,44 eq.) y se retira el baño de hielo. Después de 17 h de agitación a temperatura ambiente, se concentra el medio, se recoge con éter dietílico y se filtra, dando 1,0 g de ácido trans-4-(4-metoxycarbonilciclohexiloxi)benzoico. PF = 162°C.

6.4 Síntesis de trans-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexanocarboxilato de metilo

Se disponen 0,301 g de ácido trans-4-(4-metoxycarbonilciclohexiloxi)benzoico (1,08 mmol, 1 eq.) en 5 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Se añaden sucesivamente 0,36 ml de diisopropiletilamina (2,16 mmol, 2 eq.) y 0,604 g de hexafluorofosfonato de bromotrispirrolidinofosfonio (1,30 mmol, 1,2 eq.) y 0,207 g de 5-bencil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,08 mmol, 1 eq.). Se añaden a continuación 2 ml de DMF. Se agita la mezcla de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añaden 0,1 ml de diisopropiletilamina (0,6 mmol, 0,55 eq.), 0,2 g de hexafluorofosfonato de bromotrispirrolidinofosfonio (0,43 mmol, 0,4 eq.) y 0,05 g de 5-bencil-1,3,4-tiadiazol-

2-amina (0,26 mmol, 0,24 eq.). Se agita el medio de reacción a 50°C durante 6 h, se diluye en diclorometano, se lava con agua y con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se concentra y se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano que varía de 10% a 70%. Se evaporan las fracciones de interés. Se tritura el sólido obtenido en etanol, dando 0,128 g de trans-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexanocarboxilato de metilo.

$M+H^+ = 452$.

6.5 Síntesis de ácido trans-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]-ciclohexanocarboxílico

Se disponen 0,128 g de 4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexanocarboxilato de metilo (0,28 mmol, 1 eq.) en 2 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y agua a temperatura ambiente. Se añaden 0,024 g de hidróxido de litio monohidratado (0,57 mmol, 2 eq.) en 1 ml de agua. Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente, se evapora el tetrahidrofurano y se añade agua. Se lava la fase acuosa con diclorometano. Se enfría la fase acuosa hasta una temperatura de 4°C en baño de hielo y se acidifica con la ayuda de una disolución de ácido clorhídrico 1 N. Se filtra el sólido, se lava sucesivamente con agua, etanol y entonces éter dietílico, dando 0,069 g de ácido 4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexanocarboxílico.

$M+H^+ = 438$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13,92-11,69 (m, 2H), 8,06 (m, $J = 9$ Hz, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,08 (m, $J = 9$ Hz, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 2,28 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,43 (m, 2H).

Ejemplo 7: Ácido cis-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}-acético (compuesto nº 34 de la tabla I)

7.1 Síntesis de {4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acetato de *terc*-butilo

Se disponen 0,45 g de ácido 4-(4-*terc*-butoxicarbonilmetilciclohexil)benzoico (1,41 mmol, 1 eq.) en una mezcla de 5 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente. Se añaden sucesivamente 0,539 g de 5-bencil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (2,82 mmol, 2 eq), 0,791 g de hexafluorofosfonato de bromotrispirrolidinofosfonio (1,70 mmol, 1,2 eq.) y 0,49 ml de diisopropiletilamina (2,83 mmol, 2 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente, se diluye en acetato de etilo y se lava 3 veces con agua. Se concentra la fase orgánica. Se recoge el residuo y se lava con etanol, se

filtra y se seca. Se obtienen 0,236 g de {4-[4-(5-bencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil]ciclohexil}acetato de *terc*-butilo.

$$M+H^+ = 492.$$

7.2 Síntesis de ácido cis-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil]ciclohexil}acético

5 Se disponen 0,35 g de {4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil]ciclohexil}acetato de *terc*-butilo (0,48 mmol, 1 eq.) en 3 ml de diclorometano. Se añade 1 ml de ácido trifluoroacético (13,46 mmol, 28 eq.) y se agita el medio de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente y se recoge el residuo con acetato de etilo, dando después de filtrar y secar
10 194 mg de ácido (4-{4-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil]ciclohexil}-acético.

Se obtiene ácido cis-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil]ciclohexil}-acético mediante separación cromatográfica utilizando una fase estacionaria de Chiralcel OJ-H 250*21mm (5 µm) y una fase móvil de CO₂ (MeOH + 0,5% de isopropilamina). Se obtiene un primer isómero, 27 mg de ácido trans-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil]ciclohexil}acético.

$$M+H^+ = 436.$$

Un segundo isómero, 70 mg de ácido cis-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil]ciclohexil}acético.

20 $M+H^+ = 436.$

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,01 (m, 2H), 7,37 a 7,21 (m, 9H), 4,21 (s, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,63 (m, 8H).

Ejemplo 8: Ácido trans-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil]ciclohexil}acético (compuesto nº 1 de la tabla I)

25 8.1 Síntesis de trans-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil]ciclohexil}acetato de *terc*-butilo

En un matraz de 250 ml en atmósfera de nitrógeno, se disponen 3 g de ácido trans-4-(4-*terc*-butoxicarbonilmetilciclohexil)benzoico (9,42 mmol, 1 eq.) en 35 ml de una mezcla de diclorometano y dimetilformamida a temperatura ambiente. Se añaden
30 con agitación sucesivamente 1,528 g de hidroxibenzotriazol (11,1 mmol, 2 eq.), 2,168 g de hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (11,1 mmol, 2 eq.), 3,11 ml de diisopropiletilamina (18,84 mmol, 2 eq.) y 2,162 g de 5-bencil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (11,1 mmol, 2 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 4 días a temperatura ambiente. Se evapora la mezcla de reacción hasta sequedad y se diluye en agua. Se
35 filtra el precipitado obtenido y se lava con agua. Se disuelve el sólido obtenido en un mínimo de diclorometano y se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con

un gradiente de acetato de etilo en diclorometano que varía de 2,5% a 25%. Se obtienen 3,13 g de trans-{4-[4-(5-bencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil]ciclohexil}-acetato de *terc*-butilo.

$$M+H^+ = 492.$$

5 8.2 Síntesis de ácido trans-(4-{4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil]ciclohexil)-acético

En un matraz de 100 ml, se disponen 2,11 g de {4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil]ciclohexil}acetato de *terc*-butilo (4,29 mmol, 1 eq.) en 15 ml de diclorometano. Se añaden 2,55 ml de ácido trifluoroacético (34,33 mmol, 8 eq.) y se
10 agita el medio de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añade 1 ml de ácido trifluoroacético (13,46 mmol, 3,14 eq.) y se agita el medio de reacción durante 3 horas. Se evapora el disolvente. Se recoge el residuo y se lava sucesivamente con éter dietílico y etanol, dando 1,718 g de ácido trans-(4-{4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil]ciclohexil)acético.

15 $M+H^+ = 436.$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,46 (m, 2H), 8,02 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,38 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,57 (tt, $J = 12$ Hz y 3,4 Hz, 1H), 2,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,89 a 1,70 (m, 5H), 1,51 (m, 2H), 1,14 (m, 2H).

20 **Ejemplo 9: Ácido cis y trans-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenilamino]ciclohexanocarboxílico (compuestos nº 68 y 69 de la tabla III)**

9.1 Síntesis de [4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil]carbamato de *terc*-butilo

Se dispone 1 g de ácido 4-*terc*-butoxicarbonilaminobenzoico (4,21 mmol, 1 eq.) en 12 ml de una mezcla de diclorometano y dimetilformamida 5/1 con agitación. Se añaden sucesivamente 0,81 g de 5-bencil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (4,21 mmol, 1 eq.),
25 0,97 g de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (5,05 mmol, 1,2 eq.), 0,97 g de hidroxibenzotriazol (6,32 mmol, 1,5 eq.) y 1,74 ml de diisopropiletilamina (10,52 mmol, 2,5 eq.). Después de 42 horas a temperatura ambiente, se calienta el medio de reacción a 60°C durante 6 h. Se añaden 0,40 g de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,1 mmol, 0,5 eq.) y 0,322 g de hidroxibenzotriazol
30 (3,16 mmol, 0,5 eq.). Después de 18 horas, se diluye el medio en diclorometano y agua. Se decanta la fase orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo en heptano que varía de 0% a 50%. Se evapora la fase orgánica, dando 0,2 g de [4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil]carbamato de
35 *terc*-butilo.

$M+H^+ = 411$.

9.2 Síntesis de 4-amino-*N*-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)benzamida

Se disponen 0,2 g de [4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]carbamato de *terc*-butilo (0,49 mmol, 1 eq.) en 5 ml de diclorometano. Se añade 1 ml de ácido trifluoroacético (13,54 mmol, 27,6 eq.) y se agita el medio de reacción durante 3 días a temperatura ambiente. Se evaporan los disolventes y se recoge el residuo con éter dietílico y pentano, dando 0,14 g de 4-amino-*N*-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)benzamida.

$M+H^+ = 311$.

9.3 Síntesis de *cis* y *trans*-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenilamino]-ciclohexanocarboxilato de etilo

Se disponen 0,14 g de ácido 4-amino-*N*-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)benzamida (0,4 mmol, 1 eq.) y 1,5 ml de dicloroetano en un tubo de microondas. Se añaden sucesivamente con agitación 0,134 g de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (0,79 mmol, 2 eq.), 0,15 g de triacetoxiborohidruro de sodio (0,99 mmol, 2,5 eq.) y 0,07 ml de ácido acético. Se sella el tubo y se lleva a 140°C durante 20 minutos. Se recoge el medio de reacción con agua y acetato de etilo. Después de decantar, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo en heptano que varía de 10% a 50%.

Se obtiene una primera fracción de 50 mg de *cis*-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenilamino]ciclohexanocarboxilato de etilo.

$M+H^+ = 465$.

Se obtiene una segunda fracción de 20 mg de *trans*-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenilamino]ciclohexanocarboxilato de etilo.

$M+H^+ = 465$.

9.4 Síntesis de ácido *trans*-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenilamino]-ciclohexanocarboxílico

Se disponen 50 mg de *trans*-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenilamino]ciclohexanocarboxilato de etilo (0,11 mmol, 1 eq.) en 1 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 9 mg de hidróxido de litio monohidratado (0,22 mmol, 2 eq.) disueltos en 1 ml y se prosigue la agitación durante 18 horas. Se diluye el medio de reacción con agua, se lava con acetato de etilo y se acidifica con una disolución acuosa de anhídrido sulfuroso al 6%. Se filtra con succión el sólido obtenido, se lava sucesivamente con agua, etanol y éter dietílico. Se obtienen 13 mg de ácido *trans*-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenilamino]ciclohexanocarboxílico.

$M+H^+ = 437$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,20 (m, 2H), 7,87 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,29 (m, 1H), 6,62 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,21 (tt, $J = 12$ Hz y 3,4 Hz, 1H), 1,97 (m, 4H), 1,49 (m, 2H), 1,21 (m, 3H).

9.5 Síntesis de ácido cis-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenilamino]-ciclohexanocarboxílico

Se obtiene este compuesto según la preparación 9.4 a partir de cis-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenilamino]ciclohexanocarboxilato de etilo.

$M+H^+ = 437$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,23 (m, 2H), 7,88 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 6,65 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,49 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,77 a 1,47 (m, 6H).

Ejemplo 10: Ácido 6-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]espiro[2.5]-octano-1-carboxílico (intermedio en la síntesis del compuesto 43 de la tabla V)

10.1 Síntesis de 6-(4-etoxicarbonilfenil)espiro[2.5]octano-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se disuelven en un matraz de tres bocas de 250 ml en atmósfera de nitrógeno 5,11 g de yoduro de trimetilsulfonio (23,23 mmol, 4 eq.) con agitación en 20 ml de DMSO. Se añaden 2,61 g de *terc*-butóxido de potasio (23,23 mmol, 4 eq.) y se agita el medio de reacción durante 3 horas. Se añaden 2 g de 4-(4-*terc*-butoxicarbonilmetilenciclohexil)benzoato de etilo disuelto en 5 ml de DMSO y se prosigue la agitación durante 2 días. Se disuelven en un matraz de tres bocas de 25 ml en atmósfera de nitrógeno 2,56 g de yoduro de trimetilsulfonio (11,61 mmol, 2 eq.) en 20 ml de DMSO y se añade 1,0 g de *terc*-butóxido de potasio (11,61 mmol, 2 eq.) con agitación. Después de 3 horas, se añade este medio de reacción al matraz de tres bocas de 250 ml y se prosigue la agitación durante 18 horas. Se añade acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo en heptano que varía de 10% a 50%. Se obtienen 0,159 g de 6-(4-etoxicarbonilfenil)espiro[2.5]octano-1-carboxilato de *terc*-butilo

10.2 Síntesis de 6-(4-carboxifenil)espiro[2.5]octano-1-carboxilato de *terc*-butilo

En un matraz de 50 ml, se disuelven 0,159 g de 6-(4-etoxicarbonilfenil)espiro[2.5]octano-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,44 mmol, 1 eq.) en 4 ml de una mezcla de THF/metanol 3/1. Se añaden con agitación 0,075 g de hidróxido de litio monohidratado (1,78 mmol; 4 eq.) disuelto en 1 ml de agua. Después de 16 horas a temperatura ambiente, se evapora el medio de reacción y se añade una

disolución acuosa de anhídrido sulfuroso al 6%. Se filtra el precipitado, obteniéndose 0,122 g de 6-(4-carboxifenil)espiro[2.5]octano-1-carboxilato de *terc*-butilo.

10.3 Síntesis de 6-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]espiro[2.5]octano-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 5 Se obtiene este compuesto según la preparación 8.1 a partir de 6-(4-carboxifenil)espiro[2.5]octano-1-carboxilato de *terc*-butilo.

$$M+H^+ = 504.$$

10.4 Síntesis de ácido 6-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]espiro[2.5]octano-1-carboxílico

- 10 Se obtiene este compuesto según la preparación 8.2 a partir de 6-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]espiro[2.5]octano-1-carboxilato de *terc*-butilo.

$$M+H^+ = 448.$$

- RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,82 (m, 2H), 8,04 (m, 2H), 7,48 a 7,25 (m, 7H), 4,39 (s, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,05 a 1,46 (m, 7H), 1,29 (m, 1H), 1,12 a 0,89 (m, 3H).

Ejemplo 11: Ácido (E)-3-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]ciclohexil}acrílico (compuesto nº 71 de la tabla IV)

11.1 Síntesis de 4-(1-oxaespiro[2.5]oct-6-il)benzoato de etilo

- 20 Se disponen 0,246 g de hidruro de sodio (9,74 mmol, 2 eq.) en 25 ml de una mezcla de THF/DMSO 1/1,5 con agitación a 10°C. Se añaden 2,14 g de yoduro de trimetilsulfoxonio (9,74 mmol, 1,2 eq.). Después de 5 minutos, se añaden gota a gota 10 ml de DMSO. Después del desprendimiento gaseoso, se añaden rápidamente 2 g de 4-(4-oxociclohexil)benzoato de etilo (8,12 mmol, 1 eq.) disuelto en un mínimo de mezcla de DMSO/THF 2/1 a temperatura ambiente. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente y 1 hora a 50°C, se diluye el medio de reacción con 75 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. Se lavan sucesivamente las fases orgánicas 2 veces con agua, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice con un gradiente de metanol en diclorometano que varía de 1% a 2%. Se obtienen 1,8 g de 4-(1-oxaespiro[2.5]oct-6-il)benzoato de etilo.

11.2 Síntesis de 4-(4-formilciclohexil)benzoato de etilo

- 35 Se disponen 1,4 g de 4-(1-oxaespiro[2.5]oct-6-il)benzoato de etilo (5,38 mmol, 1,4 eq.) en 40 ml de diclorometano a 4°C. Se añaden 0,229 g de eterato de trifluoroborano (1,61 mmol, 0,3 eq.) con agitación. Después de 2 horas, se añaden 0,153 g de eterato de trifluoroborano (1,07 mmol, 0,2 eq.). Después de 1 hora, se

adiciona agua y se extrae 3 veces el medio de reacción con diclorometano. Se combinan las fases orgánicas y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice con una mezcla de heptano/acetato de etilo/metanol 88/10/2. Se obtienen 0,64 g de trans-4-(4-formilciclohexil)benzoato de etilo.

11.3 Síntesis de trans-4-[4-(E)-2-*terc*-butoxicarbonilvinil]ciclohexil]benzoato de etilo

Se disponen 0,682 g de dietilfosfonoacetato de *terc*-butilo (2,7 mmol, 1,1 eq.) en 5 ml de DMF a 4°C con agitación. Se añaden 0,065 g de hidruro de sodio (2,7 mmol, 1,1 eq.). Después de 1 hora de agitación, se añaden gota a gota 0,64 g de trans-4-(4-formilciclohexil)benzoato de etilo (2,46 mmol, 1 eq.) disuelto en 5 ml de DMF. Después de 18 horas de agitación, se añade una disolución de hidrogenosulfato de potasio al 10%. Se extrae el medio de reacción 2 veces con la ayuda de acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se lavan 2 veces con agua, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo en heptano que varía de 10% a 20%. Se obtienen 0,71 g de trans-4-[4-(E)-2-*terc*-butoxicarbonilvinil]ciclohexil]benzoato de etilo.

11.4 Síntesis de ácido trans-4-[4-(E)-2-*terc*-butoxicarbonilvinil]ciclohexil]benzoico

Se disuelven 0,150 g de trans-4-[4-(E)-2-*terc*-butoxicarbonilvinil]ciclohexil]benzoato de etilo (0,42 mmol, 1 eq.) en 3 ml de una mezcla de THF/metanol 2/1. A 0°C, se añaden 0,07 g de hidróxido de litio monohidratado (1,67 mmol; 4 eq.) con agitación. Después de 3 horas a temperatura ambiente, se evapora el medio de reacción y se añade una disolución acuosa de anhídrido sulfuroso al 6%. Se filtra el precipitado y se lava con agua, obteniéndose 0,085 g de ácido trans-4-[4-(E)-2-*terc*-butoxicarbonilvinil]ciclohexil]benzoico.

11.5 Síntesis de trans-(E)-3-[4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil]acrilato de *terc*-butilo

Se disponen 0,85 g de ácido trans-4-[4-(E)-2-*terc*-butoxicarbonilvinil]ciclohexil]benzoico (0,26 mmol, 1 eq.) en 2 ml de DMF a temperatura ambiente. Se añaden sucesivamente 0,059 g de 5-bencil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (0,31 mmol, 1,2 eq), 0,144 g de hexafluorofosfonato de bromotrispirrolidinofosfonio (0,31 mmol, 1,2 eq.) y 0,09 ml de diisopropiletilamina (0,51 mmol, 2 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 1 día a temperatura ambiente, se diluye en acetato de etilo, se lava 2 veces con agua y 2 veces con salmuera. Se concentra la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un

gradiente de acetato de etilo en heptano que varía de 20% à 33%. Se obtienen 0,035 g de trans-(E)-3-{4-[4-(5-bencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil]ciclohexil}acrilato de *terc*-butilo.

$$M+H^+ = 504.$$

5 11.6 Síntesis de ácido trans-(E)-3-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil]ciclohexil}acrílico

Se disponen 35 mg de trans-(E)-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]ciclohexil}acrilato de *terc*-butilo (0,07 mmol, 1 eq.) en 1 ml de diclorometano. Se añaden 0,5 ml de ácido trifluoroacético (6,73 mmol, 97 eq.) y se agita el medio de
10 reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente. Se tritura el residuo en acetato de etilo, dando 8 mg de ácido trans-(E)-3-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil]ciclohexil}acrílico.

$$M+H^+ = 448.$$

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,55 (m, 2H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H),
15 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 6,84 (s, 2H), 5,77 (dd, J = 15.6 Hz y 3,4 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,88 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 1,32 (m, 2H).

Ejemplo 12: Ácido trans-(1*R*,2*S*/1*S*,2*R*)-2-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil]ciclohexil}ciclopropanocarboxílico (intermedio en la síntesis del
20 **compuesto 72 de la tabla IV)**

12.1 Síntesis de trans-4-[4-((1*S*,2*R*/1*R*,2*S*)-2-*terc*-butoxicarbonilciclopropil)ciclohexil]-benzoato de etilo

Se disponen 0,442 g de yoduro de trimetilsulfoxonio (2,01 mmol, 1,8 eq.) en 3 ml de DMSO. Se añaden con agitación 0,225 g de *terc*-butóxido de potasio (2,01 mmol, 1,8
25 eq.). Después de 3 horas a temperatura ambiente, se añaden 0,4 g de trans-4-[4-(©-2-*terc*-butoxicarbonilvinil)ciclohexil]benzoato de etilo (1,12 mmol, 1 eq.) disuelto en 2 ml de DMSO y se mantiene la agitación durante 18 horas. Se añaden sucesivamente salmuera y una disolución saturada de cloruro de amonio. Se extrae el medio de reacción 3 veces con la ayuda de acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se
30 lavan sucesivamente 3 veces con agua, con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan, dando 310 mg de trans-4-[4-((1*S*,2*R*/1*R*,2*S*)-2-*terc*-butoxicarbonilciclopropil)ciclohexil]benzoato de etilo.

12.2 Síntesis de ácido trans-4-[4-((1S,2R/1R,2S)-2-*terc*-butoxicarbonilciclopropil)-ciclohexil]benzoico

Se obtiene este compuesto según la preparación 11.4 a partir de trans-4-[4-((1S,2R/1R,2S)-2-*terc*-butoxicarbonilciclopropil)ciclohexil]benzoato de etilo.

- 5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,76 (m, 1H), 7,86 (m, J = 8,8 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,57 (m, 1H), 1,83 (m, 4H), 1,50 a 1,33 (m, 12H), 1,26 (m, 2H), 1,08 (m, 1H), 0,96 a 0,74 (m, 3H).

12.3 Síntesis de trans-(1R,2S/1S,2R)-2-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]ciclohexil}ciclopropanocarboxilato *terc*-butilo

- 10 Se obtiene este compuesto según la preparación 11.5 a partir de ácido trans-(1R,2S/1S,2R)-4-[4-(2-*terc*-butoxicarbonilciclopropil)ciclohexil]benzoico.

$M+H^+ = 518$.

12.4 Síntesis de ácido trans-(1R,2S/1S,2R)-2-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}ciclopropanocarboxílico

- 15 Se obtiene este compuesto según la preparación 11.6 a partir de trans-(1R,2S/1S,2R)-2-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}-ciclopropanocarboxilato de *terc*-butilo.

$M+H^+ = 462$.

- 20 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,81 (m, 1H), 11,97 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,38 (m, 6H), 7,30 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,59 (tt, J = 12 Hz y 3 Hz, 1H), 1,85 (m, 4H), 1,50 a 1,20 (m, 5H), 1,10 (m, 1H), 0,96 (m, 1H), 0,89 a 0,75 (m, 2H).

Ejemplo 13: Ácido trans-3-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]-ciclohexil}propiónico (intermedio en la síntesis del compuesto 73 de la tabla IV)

13.1 Síntesis de trans-4-[4-(2-*terc*-butoxicarbonil-2-etil)ciclohexil]benzoato de etilo

- 25 Se disuelven 0,150 g de trans-4-[4-((E)-2-*terc*-butoxicarbonilvinil)ciclohexil]-benzoato de etilo (0,42 mmol, 1 eq.) con la ayuda de 15 ml de etanol en un frasco Parr. Se añaden 0,044 g de paladio sobre carbón al 10% (0,04 mmol, 0,1 eq.) y se somete el medio a 344,75 kPa de hidrógeno durante 5 horas. Se filtra el medio a través de papel Whatman, se lava con etanol y se evapora, dando 0,19 g de trans 4-[4-(2-*terc*-butoxicarboniletil)ciclohexil]benzoato de etilo.

30 13.2 Síntesis de ácido trans-4-[4-(2-*terc*-butoxicarboniletil)ciclohexil]benzoico

Se obtiene este compuesto según la preparación 11.4 a partir de trans-4-[4-(2-*terc*-butoxicarboniletil)ciclohexil]benzoato de etilo.

- 35 13.3 Síntesis de trans-3-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}-propionato de *terc*-butilo

Se obtiene este compuesto siguiendo la preparación 11.5 con un tiempo de reacción de 2 días, 1,7 eq. de hexafluorofosfonato de bromotrispirrolidinofosfonio y 3 eq. de diisopropiletilamina a partir de ácido trans-4-[4-(2-*terc*-butoxicarbonilciclopropil)-ciclohexil]benzoico.

5 $M+H^+ = 506$.

13.4 Síntesis de ácido 3-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}-propiónico

Se obtiene este compuesto según la preparación 11.6 a partir de trans-3-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}propionato de *terc*-butilo.

10 $M+H^+ = 450$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,83 (m, 1H), 12 (m, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,38 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,83 (m, 4H), 1,48 (m, 4H), 1,33 (m, 1H), 1,07 (m, 2H).

Ejemplo 14: Ácido cis-4-{4-[5-(3-clorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenoxi}-ciclohexanocarboxílico (compuesto nº 59 de la tabla II)

14.1 Síntesis de trans-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo

Se dispone 1 g de ácido 4-hidroxiciclohexanocarboxílico (6,94 mmol, 1 eq.) en 50 ml de una mezcla de tolueno y metanol 4/1. Se vierten gota a gota con agitación 5,55 ml de trimetilsilildiazometano (11,10 mmol, 1,6 eq.) sobre el medio de reacción.

20 Después de 16 horas, se evaporan los disolventes, dando 1,3 g de trans-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo.

14.2 Síntesis de cis-4-(4-metoxycarbonilciclohexiloxi)benzoato de *terc*-butilo

Se disponen 1,1 g de trans-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo (6,95 mmol, 1,35 eq.), 1 g de 4-hidroxibenzoato de *terc*-butilo (5,15 mmol, 1 eq.) y 2,03 g de trifenilfosfina (7,72 mmol, 1,5 eq.) en 10 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente.

25 Se añaden 1,5 ml de azodicarboxilato de diisopropilo (7,72 mmol, 1,5 eq.) gota a gota al medio de reacción con agitación. Después de 18 horas a temperatura ambiente, se concentra el medio hasta sequedad y se recoge con éter dietílico. Se filtra el óxido de trifenilfosfina. Se lava la fase orgánica con una disolución de hidróxido de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora, dando un residuo. Se somete éste a

30 cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano que varía de 0% a 50%. Se obtienen 1,23 g de cis-4-(4-metoxycarbonilciclohexiloxi)benzoato de *terc*-butilo.

14.3 Síntesis de ácido cis-4-(4-metoxycarbonilciclohexiloxi)benzoico

35 Se disponen 0,6 g de cis-4-(4-metoxycarbonilciclohexiloxi)benzoato de *terc*-butilo

(1,79 mmol, 1 eq.) en 2,5 ml de diclorometano. Se pone a enfriar el medio de reacción hasta una temperatura de 4°C con agitación en baño de hielo. Se añade 1 ml de ácido trifluoroacético (13,46 mmol, 7,5 eq.) y se retira el baño de hielo. Después de 5 horas de agitación a temperatura ambiente, se concentra el medio, se recoge con éter dietílico, se filtra con succión y se filtra, dando 0,30 g de ácido cis-4-(4-metoxycarbonilciclohexiloxi)benzoico.

$M+H^+ = 279$.

14.4 Síntesis de cis-4-{4-[5-(3-clorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenoxi}-ciclohexanocarboxilato de metilo

Se disponen 0,351 g de ácido cis-4-(4-metoxycarbonilciclohexiloxi)benzoico (1,26 mmol, 1 eq.) en 5 ml de diclorometano a temperatura ambiente. Se añaden sucesivamente 0,42 ml de diisopropiletilamina (2,52 mmol, 2 eq.), 0,705 g de hexafluorofosfonato de bromotrispirrolidino fosfonio (1,51 mmol, 1,2 eq.) y 0,267 g de 3-clorofenil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,26 mmol, 1 eq.). Se añaden 2 ml de DMF. Se agita la mezcla de reacción durante 1 día a temperatura ambiente, se diluye en diclorometano y se adiciona agua. La filtración de este medio da 0,06 g de cis-4-{4-[5-(3-clorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenoxi}ciclohexanocarboxilato de metilo. Se decanta la fase orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. Se recoge el residuo con etanol, se filtra con succión y se lava con éter dietílico. Se obtienen 0,090 g de cis-4-{4-[5-(3-clorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenoxi}ciclohexanocarboxilato de metilo

14.5 Síntesis de ácido cis-4-{4-[5-(3-clorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenoxi}-ciclohexanocarboxílico

Se disponen 150 mg de cis-4-{4-[5-(3-clorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenoxi}ciclohexanocarboxilato de metilo (0,32 mmol, 1 eq.) en 1 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 27 mg de hidróxido de litio monohidratado (0,64 mmol, 2 eq.) disueltos en 1 ml y se prosigue la agitación durante 18 horas. Se diluye el medio de reacción con agua, se lava con acetato de etilo y se acidifica con una disolución acuosa de anhídrido sulfuroso al 6%. Se filtra con succión el sólido obtenido, se lava sucesivamente con agua, etanol y éter dietílico. Se obtienen 96 mg de ácido cis-4-{4-[5-(3-clorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenoxi}ciclohexanocarboxílico.

$M+H^+ = 458$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,04 (m, 1H), 12,16 (m, 1H), 8,15 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8,04 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 4,72 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,92 a 1,64 (m, 8H).

Ejemplo 15: Ácido cis-4-{5-[5-(3-clorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]piridin-2-iloxi}ciclohexanocarboxílico (compuesto nº 63 de la tabla II)

15.1 Síntesis de trans-4-hidroxíciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo

Se disponen 1,5 g de ácido trans-4-hidroxíciclohexanocarboxílico (10,40 mmol, 1 eq.) en 15 ml de tolueno. Se lleva a reflujo el medio de reacción y se añaden gota a gota 7,5 ml de di-*terc*-butoximetildimetilamina (31,32 mmol, 3 eq.). Después de 16 horas a reflujo, se diluye el medio de reacción con acetato de etilo, se lava sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora, dando 1,63 g de trans-4-hidroxíciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo.

15.2 Síntesis de cis-6-(4-*terc*-butoxicarbonilciclohexiloxi)nicotinato de etilo

Se disponen 1,63 g de trans-4-hidroxíciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo (8,14 mmol, 1 eq.) y 1,62 g de 6-hidroxinicotinato de etilo (10,58 mmol, 1,3 eq.) en 24 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Se añaden 3,20 g de trifenilfosfina (12,21 mmol, 1,5 eq.) seguido de la adición gota a gota de 2,37 ml de azodicarboxilato de diisopropilo (12,21 mmol, 1,5 eq.) al medio de reacción con agitación. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se concentra el medio hasta sequedad y se recoge con éter dietílico. Se filtra el óxido de trifenilfosfina. Se lava sucesivamente la fase orgánica con una disolución de hidróxido de sodio y entonces agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora, dando un residuo. Se somete éste a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano que varía de 3% a 30%. Se obtienen 1,3 g de cis-6-(4-*terc*-butoxicarbonilciclohexiloxi)nicotinato de etilo.

$$M+H^+= 336.$$

15.3 Síntesis de ácido cis-6-(4-*terc*-butoxicarbonilciclohexiloxi)nicotínico

Se disuelven 1,33 g de cis-6-(4-*terc*-butoxicarbonilciclohexiloxi)nicotinato de etilo (3,97 mmol, 1 eq.) en 60 ml de una mezcla de THF/metanol 1/1. A 0°C, se añaden 0,333 g de hidróxido de litio monohidratado (7,93 mmol; 2 eq.) con agitación. Después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente, se evapora el medio de reacción y se añade una disolución acuosa de anhídrido sulfuroso al 6%. Se filtra el precipitado formado y se lava con agua, obteniéndose 1,25 g de ácido cis-6-(4-*terc*-butoxicarbonilciclohexiloxi)nicotínico.

$$M+H^+= 322.$$

15.4 Síntesis de cis-4-{5-[5-(3-clorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]piridin-2-iloxi}ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo

Se disponen 0,321 g de ácido cis-6-(4-*terc*-butoxicarbonilciclohexiloxi)nicotínico

(1 mmol, 1 eq.) en 50 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente. Se añaden sucesivamente 0,33 ml de diisopropiletilamina (2 mmol, 2 eq.), 0,466 g de hexafluorofosfonato de bromotrispirrolidino fosfonio (1 mmol, 1 eq.) y 0,270 g de 5-(3-clorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (1,2 mmol, 1,2 eq.) con agitación. Después de 4 días a temperatura ambiente, se evapora el medio de reacción y se añaden 15 ml de DMF. Se vuelve a poner con agitación el medio durante 18 horas, se diluye con acetato de etilo, se lava 3 veces con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano que varía de 5% a 50%. Después evaporar las fracciones de interés, se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo en diclorometano que varía de 2% a 20%. Se obtienen 0,262 g de cis-4-{5-[5-(3-clorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]piridin-2-iloxi}ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo

15 15.5 Síntesis de ácido cis-4-{5-[5-(3-clorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]piridin-2-iloxi}ciclohexanocarboxílico

Se disponen 0,264 g de cis-4-{5-[5-(3-clorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]piridin-2-iloxi}ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo (0,5 mmol, 1 eq.) en 5 ml de diclorometano con agitación. Se añaden lentamente 0,37 ml de ácido trifluoroacético (4,99 mmol, 10 eq.). Después de 18 horas de agitación a temperatura ambiente, se concentra el medio, se recoge y se evapora sucesivamente con etanol y diclorometano. Se tritura el residuo con éter dietílico, se filtra con succión y se filtra, dando 0,213 g de ácido cis-4-{5-[5-(3-clorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]piridin-2-iloxi}ciclohexanocarboxílico.

$$M+H^+= 473.$$

25 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,57 (m, 2H), 8,88 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,8$ Hz y 2,4 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,94 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,41 (m, 1H), 1,92 a 1,65 (m, 8H).

Ejemplo 16: Ácido trans-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]-ciclohexiloxi}acético (compuesto nº 46 de la tabla V)

30 16.1 Síntesis de trans-4-(4-aliloxifenil)ciclohexanol

Se disuelven 10,6 g de trans-4-(4-hidroxiciclohexil)fenol (55,13 mmol, 14 eq.) en 150 ml de una mezcla de DMF y acetona 2/1 a la que se añaden con agitación 4,8 ml de bromuro de alilo (55,13 mmol, 14 eq.) seguido de 11,43 g (82,7, 1,5 eq.) de carbonato de potasio. Después de 3 días, se vierte el medio de reacción sobre 300 ml de agua, se filtra, se lava con agua y se seca, dando 12,6 g de trans-4-(4-

aliloxifenil)ciclohexanol.

16.2 Síntesis de trans-[4-(4-aliloxifenil)ciclohexiloxi]acetato de *terc*-butilo

Se disuelven 2 g de trans-4-(4-aliloxifenil)ciclohexanol (8,61 mmol, 1 eq.) en 50 ml de una mezcla de tolueno/disolución acuosa de hidróxido de sodio al 32% 1/1 a la que se añaden con agitación 3,81 ml (25,83 mmol, 3 eq.) de bromoacetato de *terc*-butilo seguido de 0,292 g de bromuro de tetrabutilamonio (0,86 mmol, 0,1 eq.). Después de 18 horas, se diluye el medio de reacción con acetato de etilo y se lava con agua. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano que varía de 3% a 30%. Se obtienen 2,9 g de trans-4-(4-aliloxifenil)ciclohexiloxi]acetato de *terc*-butilo.

16.3 Síntesis de trans-[4-(4-hidroxifenil)ciclohexiloxi]acetato de *terc*-butilo

Se disuelven 3,6 g de trans-[4-(4-aliloxifenil)ciclohexiloxi]acetato de *terc*-butilo en 70 ml de diclorometano al que se añaden con agitación 4,87 g de ácido barbitúrico (31,17 mmol, 3 eq.) y entonces 1,20 g de tetraquitrifenilfosfina de paladio (1,04 mmol, 0,1 eq.). Se lleva a erflujo el medio de reacción durante 3 horas. Después de 16 horas a temperatura ambiente, se diluye el medio de reacción con diclorometano y se lava con salmuera. Se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se combinan las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano que varía de 2% a 20%. Se obtienen 3,2 g de trans-[4-(4-hidroxifenil))ciclohexiloxi]acetato de *terc*-butilo.

16.4 Síntesis de trans-4-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)ciclohexiloxi]acetato de *terc*-butilo

Se disuelven 3,2 g de trans-[4-(4-hidroxifenil))ciclohexiloxi]acetato de *terc*-butilo (10,44 mmol, 1 eq.) en 50 ml de diclorometano y se enfría con la ayuda de un baño de hielo. Se añaden 4,4 ml de trietilamina (31,33 mmol, 3 eq.) seguido de 2,6 ml de anhídrido triflico (15,67 mmol, 1,5 eq.) gota a gota). Después de 30 minutos de agitación, se retira el baño de hielo y se prosigue la agitación durante 16 horas. Se diluye el medio de reacción en diclorometano y se lava con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se combinan las fases orgánicas, se lavan con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano que varía de 4% a 40%. Se obtienen 3,3 g de

trans-[4-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)ciclohexiloxi]acetato de *terc*-butilo.

16.5 Síntesis de ácido trans-4-(4-*terc*-butoxicarbonilmetoxiciclohexil)benzoico

Se disponen 250 mg de trans-[4-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)-ciclohexiloxi]acetato de *terc*-butilo en 1,5 ml de dioxano en un tubo de microondas. Se añaden sucesivamente 83 mg de hexacarbonilmolibdeno (0,32 mmol, 0,5 eq.), 14 mg de diacetato de paladio (0,06 mmol, 0,1 eq.), 35 mg de DPPF (0,06 mmol, 0,1 eq.), 154 mg de DMAP (1,26 mmol, 2 eq.), 0,25 ml de DIEA (1,45 mmol, 2,3 eq.) y 0,23 ml de agua. Se sella el tubo y se calienta con M.O a 120°C durante 30 minutos. Se diluye el medio de reacción con diclorometano y se lava 3 veces con la ayuda de una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio. Se diluye el medio de reacción con éter dietílico y se lava con una disolución acuosa de HCl 5 N. Se combinan las fases orgánicas y se evaporan, dando 270 mg de ácido trans-4-(4-*terc*-butoxicarbonilmetoxiciclohexil)benzoico, que se hace participar tal cual en la etapa siguiente.

15 $M+H^+ = 293$.

16.6 Síntesis de trans-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexiloxi}-acetato de *terc*-butilo

Se disponen 0,6 g de ácido trans-4-(4-*terc*-butoxicarbonilmetoxiciclohexil)benzoico (1,79 mmol, 1 eq.) en 8 ml de diclorometano con agitación. Se añaden sucesivamente 0,7 ml de diisopropiletilamina (4,49 mmol, 2,5 eq.), 0,25 g de hidroxibenzotriazol (1,79 mmol, 1 eq.), 0,413 g de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,15 mmol, 1,2 eq.) y, después de 10 minutos, 0,377 g de 5-bencil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1,97 mmol, 1,1 eq.). Después de 16 horas, se añaden 0,137 g de hidroxibenzotriazol (0,895 mmol, 0,5 eq.) y 0,172 g de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,17 mmol, 0,5 eq.). Después de 18 horas, se evapora el medio, se diluye con acetato de etilo y se lava 3 veces con salmuera. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice con un gradiente de metanol en diclorometano que varía de 0% a 2%. Se obtienen 0,09 g de trans-{4-[4-(5-bencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexiloxi}acetato de *terc*-butilo.

30 $M+H^+ = 508$.

16.7 Síntesis de ácido trans-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]-ciclohexiloxi}acético

Se disponen 90 mg de trans-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexiloxi}acetato de *terc*-butilo (0,18 mmol, 1 eq.) en 1 ml de diclorometano. Se añaden 0,13 ml de ácido trifluoroacético (1,77 mmol, 10 eq.) y se

agita el medio de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente. Se tritura el residuo en acetato de etilo y metanol, dando 15 mg de ácido trans-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexiloxi}acético.

$M+H^+ = 452$.

- 5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,68 (m, 2H), 8,01 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,29 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,40 (m, 1H), 2,61 (tt, $J = 12$ Hz y 3,4 Hz, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,32 (m, 2H).

10 **Ejemplo 17: Ácido trans-5-[4-(4-carboximetilciclohexil)benzoilamino]-[1,3,4]-tiadiazol-2-carboxílico (compuesto nº 50 de la tabla I)**

17.1 Síntesis de trans-5-[4-(4-*terc*-butoxicarbonilmetilciclohexil)benzoilamino]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxilato de etilo

- Se disponen 0,8 g de ácido trans-4-(4-*terc*-butoxicarbonilmetilciclohexil)benzoico (2,51 mmol, 1 eq.) en 12 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente en un tubo de microondas. Se añaden con agitación sucesivamente 0,769 g de hidroxibenzotriazol (5,02 mmol, 2 eq.), 0,962 g de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (5,02 mmol, 2 eq.) y 0,522 g de 5-amino-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxilato de etilo (3,01 mmol, 1,2 eq.). Se sella el tubo y se calienta la mezcla de reacción durante 30 minutos a 100°C. Se diluye el medio de reacción con acetato de etilo, se lava 3 veces con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano que varía de 0 % a 2%. Se evaporan las fracciones de interés y se trituran con acetato de etilo. Se seca el sólido obtenido y se obtienen 0,28 g de trans-5-[4-(4-*terc*-butoxicarbonilmetilciclohexil)benzoilamino]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxilato de etilo.

$M+H^+ = 475$.

17.2 Síntesis de ácido trans-5-[4-(4-*terc*-butoxicarbonilmetilciclohexil)benzoilamino]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico

- Se obtiene este compuesto según la preparación 11.4 a partir de trans-5-[4-(4-*terc*-butoxicarbonilmetilciclohexil)benzoilamino]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxilato de etilo.

17.2 Síntesis de ácido trans-5-[4-(4-carboximetilciclohexil)benzoilamino]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico

Se obtiene este compuesto según la preparación 11.6 a partir de ácido trans-5-[4-(4-*terc*-butoxicarbonilmetilciclohexil)benzoilamino]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico.

- 35 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,83 (m, 1H), 12,11 (m, 1H), 9,23 (s, 1H),

9,07 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 2,76 a 2,45 (m, 1H), 2,45 a 2,11 (m, 2H), 1,94 a 1,45 (m, 7H), 1,17 (m, 1H).

Ejemplo 18: Ácido cis-4-[4-(5-ciclopentiloximetil-1,3,4)tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenoxi]ciclohexanocarboxílico (compuesto nº 67 de la tabla II)

5 **18.1 Síntesis de hidrazida del ácido ciclopentiloxiacético**

Se disponen 2,60 g de ácido ciclopentiloxiacético (18,03 mmol, 1,0 eq.) en 50 ml de diclorometano a temperatura ambiente con agitación. Se añaden sucesivamente con agitación 2,86 g de hidrazinocarboxilato de *tert*-butilo (21,64 mmol, 1,2 eq), 2,437 g de hidroxibenzotriazol (18,03 mmol, 1,0 eq.), 4,148 g de hidrocloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (21,64 mmol, 1,2 eq.) y 4,08 ml de diisopropiletilamina (23,44 mmol, 1,3 eq.). Después de 18 h, se diluye el medio de reacción con diclorometano y se lava 2 veces con agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. Se pone en disolución el residuo en 60 ml de diclorometano. Se añaden 15 ml de ácido trifluoroacético (201,93 mmol, 11,20 eq.). Se agita el medio de reacción durante 2 h y se concentra a vacío. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco que varía de 99/1/0,1 a 95/5/0,5. Se obtienen 2,7 g de hidrazida del ácido ciclopentiloxiacético.

15 **18.2 Síntesis de cis-4-[4-(5-ciclopentiloximetil-1,3,4)tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]-ciclohexanocarboxilato de metilo**

Se disponen 0,4 g de ácido cis-4-(4-metoxicarbonilciclohexiloxi)benzoico en 10 ml de diclorometano con agitación a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno. Se añaden sucesivamente 0,18 ml de cloruro de oxalilo (2,16 mmol, 1,5 eq.) y 2 gotas de dimetilformamida. Se agita el medio de reacción durante 2 h y se concentra a vacío.

25 Se disuelve el cis-4-(4-clorocarbonilfenoxi)ciclohexanocarboxilato de metilo formado en 15 ml de acetonitrilo y se dispone en atmósfera de nitrógeno. Se enfría en un baño de hielo y se añaden 0,210 g de tiocianato de potasio (2,16 mmol, 1,5 eq.). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h y 30 minutos. Se añaden entonces al cis-4-(4-isotiocianatocarbonilfenoxi)ciclohexanocarboxilato de metilo

30 obtenido 0,455 g de hidrazida del ácido ciclopentiloxiacético (2,87 mmol, 2 eq.) en disolución en 5 ml de acetonitrilo y se calienta la mezcla a reflujo durante 2 h y 30 minutos, y entonces se deja reposar a temperatura ambiente durante 36 h. Se filtra el precipitado formado y se lava con acetonitrilo. Se obtienen 0,450 g de cis-4-[4-(5-ciclopentiloximetil-1,3,4)tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexanocarboxilato de metilo.

35 M+H+= 460.

73

18.3 Síntesis de ácido cis-4-[4-(5-ciclopentiloximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexanocarboxílico

Se disponen 0,446 g de cis-4-[4-(5-ciclopentiloximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexanocarboxilato de metilo (0,97 mmol, 1 eq.) en 10 ml de THF con agitación a temperatura ambiente. Se añaden 0,111 g de hidróxido de litio monohidratado (2,64 mmol, 2,7 eq.) en disolución de 10 ml de agua, se agita la mezcla durante 36 h y se deja reposar durante 48 h. Se añade entonces una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N hasta pH ácido. Se filtra el precipitado formado, se lava con agua y etanol. Se obtienen 0,320 g de ácido cis-4-[4-(5-ciclopentiloximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexanocarboxílico.

M+H+= 445.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,48 (m, 2H), 8,09 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 9 Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,89 a 1,46 (m, 16H).

Ejemplo 19: Ácido trans-{4-[4-(5-ciclopentiloximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético (compuesto nº 37 de la tabla I)

Se disponen 0,330 g de ácido trans-4-(4-*terc*-butoxicarbonilciclohexil)benzoico en 10 ml de diclorometano con agitación a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno. Se añaden sucesivamente 0,12 ml de cloruro de oxalilo (1,42 mmol, 1,4 eq.) y 2 gotas de dimetilformamida. Se agita el medio de reacción durante 2 h y se concentra a vacío. Se disuelve el trans-4-(4-clorocarbonilfenil)ciclohexanoacetato de *terc*-butilo formado en 8 ml de acetonitrilo y se dispone en atmósfera de nitrógeno. Se enfría en un baño de hielo y se añaden 0,17 g de tiocianato de potasio (1,75 mmol, 1,7 eq.). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h y 30 minutos. Se añaden entonces 0,380 g de hidrazida del ácido ciclopentiloxiacético (2,40 mmol, 2,32 eq.) en disolución de 5 ml de acetonitrilo, se calienta la mezcla a reflujo durante 2 h y 30 minutos y se deja reposar entonces a temperatura ambiente durante 36 h. Se filtra el precipitado formado y se lava con acetonitrilo. Se diluye el filtrado con diclorometano y se lava con agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Se disuelve el residuo en 5 ml de diclorometano; se añaden 3 ml de ácido trifluoroacético, se agita el medio de reacción durante 1 h y 30 minutos y se concentra a vacío. Después de triturar con metanol, etanol y acetato de etilo, se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano que varía de 3 a 5%. Después de triturar con etanol, se obtienen 0,070 g de ácido trans-{4-[4-(5-ciclopentiloximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]-

ciclohexil)acético.

Ciclohexanocarboxílico.

M+H+= 444.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 12,90 a 12,00 (m, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,09 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,17 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,92 a 1,45 (m, 15H), 1,15 (m, 2H).

Ejemplo 20: Hidrazida del ácido (1S,3S/1R,3R)-3-fenoxiciclohexanocarboxílico (intermedio para la síntesis del compuesto 44 de la tabla I)

20.1 Síntesis de (1S,3S/1R,3R)-3-hidroxíciclohexanocarboxilato de etilo

Se disponen 3 g de 3-oxociclohexanocarboxilato de etilo (17,63 mmol, 1 eq.) en 30 ml de metanol. Se enfría el medio de reacción con la ayuda de un baño de hielo con agitación y se añaden 0,733 g de borohidruro de sodio (19,39 mmol, 1,1 eq.) en porciones. Después de 4 h, se vierte el medio de reacción sobre agua y se extrae 3 veces con diclorometano. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan, dando 2,61 g de (1S,3S/1R,3R)-3-hidroxíciclohexanocarboxilato de etilo.

20.2 Síntesis de (1S,3S/1R,3R)-3-fenoxiciclohexanocarboxilato de etilo

Se disponen 1,88 g de (1S,3S/1R,3R)-3-hidroxíciclohexanocarboxilato de etilo en 33 ml de THF. Se añaden sucesivamente con agitación 1,54 g de fenol (16,35 mmol, 1,5 eq.) y 4,29 g de trifenilfosfina (16,35 mmol, 1,5 eq.). Se enfría el medio de reacción en baño de hielo y se añaden gota a gota 3,31 g de azodicarboxilato de dietilo (16,35 mmol, 1,5 eq.). Después de 18 h de agitación, se vierte la mezcla de reacción sobre agua y se extrae 2 veces con acetato de etilo. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano en heptano que varía de 40% a 100%. Se obtienen 0,369 g de (1S,3S/1R,3R)-3-fenoxiciclohexanocarboxilato de etilo.

20.3 Síntesis de ácido (1S,3S/1R,3R)-3-fenoxiciclohexanocarboxílico

Se disponen 0,369 g de (1S,3S/1R,3R)-3-fenoxiciclohexanocarboxilato de etilo (1,49 mmol, 1 eq.) en 15 ml de una mezcla de THF/metanol/agua 1/1/1 con agitación. Se añaden 0,249 g de hidróxido de litio monohidratado (5,94 mmol, 4 eq.). Después de 16 h de agitación, se evapora el medio de reacción, se recoge con agua y se añade una disolución acuosa de anhídrido sulfuroso al 6%. Se extrae la fase acuosa 2 veces con diclorometano. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Se obtienen 0,274 g de ácido (1S,3S/1R,3R)-3-fenoxiciclohexanocarboxílico.

20.4 Síntesis de N'-((1S,3S/1R,3R)-3-fenoxiciclohexanocarbonil)hidrazinocarboxilato de terc-butilo

Se disponen 0,274 g de ácido (1S,3S/1R,3R)-3-fenoxiciclohexanocarboxílico (1,24 mmol, 1,0 eq.) en 3,5 ml de diclorometano a temperatura ambiente con agitación.

5 Se añaden sucesivamente con agitación 0,197 g de hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo (1,49 mmol, 1,2 eq), 0,168 g de hidroxibenzotriazol (1,24 mmol, 1,0 eq.), 0,286 g de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,49 mmol, 1,2 eq.) y 0,27 ml de diisopropiletilamina (1,62 mmol, 1,3 eq.). Después de 18 h, se diluye la mezcla de reacción con diclorometano y se lava sucesivamente con agua, con una disolución

10 acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. Se obtienen 0,45 g de N'-((1S,3S/1R,3R)-3-fenoxiciclohexanocarbonil)hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo.

20.5 Síntesis de hidrazida del ácido (1S,3S/1R,3R)-3-fenoxiciclohexanocarboxílico

Se disponen 0,45 g de N'-((1S,3S/1R,3R)-3-fenoxiciclohexanocarbonil)hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo en 2 ml de diclorometano y se añaden 1,5 ml de ácido trifluoroacético. Después de 2 h y 30 min de agitación, se evapora el medio de reacción hasta sequedad, dando 0,35 g de hidrazida del ácido (1S,3S/1R,3R)-3-fenoxiciclohexanocarboxílico.

M+H+= 235.

20 **Ejemplo 21: Ácido (trans-4-{4-[(5-{[(3R,6S/3S,6R)-5-etoxioctahidropentalen-2-il]metil}-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoil]fenil}ciclohexil)acético (compuesto nº 45 de la tabla I)**

21.1 Síntesis de (3R,6S/3S,6R)-5,5-dimetilhidro-1'H-espiro[1,3-dioxano-2,2'-pentalen]-5'(3'H)-ona

25 Se llevan a reflujo 5 g de hidropentalen-2,5-diona (36,19 mmol, 1 eq.), 3,77 g de 2,2-dimetil-1,3-propanodiol (36,19 mmol, 1 eq.) y 0,069 g de ácido para-toluenosulfónico (0,36 mmol, 0,01 eq.) en 50 ml de tolueno durante 18 h. Se diluye el medio en acetato de etilo y se lava sucesivamente con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N, agua y salmuera. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora.

30 Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano que varía de 30% a 33%. Se obtienen 3,7 g de (3R,6S/3S,6R)-5,5-dimetilhidro-1'H-espiro[1,3-dioxano-2,2'-pentalen]-5'(3'H)-ona.

21.2 Síntesis de (2E)-[(3R,6S/3S,6R)-5,5-dimetilhidro-1'H-espiro[1,3-dioxano-2,2'-pentalen]-5'(3'H)iliden]etanoato de etilo

35 Se disponen 2,4 g de fosonoacetato de trietilo (10,7 mmol, 1,2 eq.) en 30 ml de THF. Se enfría esta disolución con agitación con la ayuda de un baño de hielo y se

añaden 0,428 g de hidruro de sodio (10,7 mmol, 1,2 eq.) al 60% en dispersión en aceite mineral. Después de 30 minutos, se añaden 2 g de (3*R*,6*S*/3*S*,6*R*)-5,5-dimetilhidro-1'*H*-espiro-[1,3-dioxano-2,2'-pentalen]-5'(3'*H*)-ona (8,92 mmol, 1 eq.) en disolución en 20 ml de THF. Se retira el baño de hielo y se prosigue la agitación durante 16 h. Se neutraliza el medio de reacción con una disolución acuosa de cloruro de amonio y se extrae 3 veces con diclorometano. Se combinan las fases orgánicas y se lavan 2 veces con agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptano a una relación 1/2. Se obtienen 1,7 g de (2*E*)-[(3*R*,6*S*/3*S*,6*R*)-5,5-dimetilhidro-1'*H*-espiro[1,3-dioxano-2,2'-pentalen]-5'(3'*H*)iliden]etanoato de etilo

5

10

21.3 Síntesis de [(3*R*,6*S*/3*S*,6*R*)-5,5-dimetilhexahidro-1'*H*-espiro[1,3-dioxano-2,2'-pentalen]-5'-il]acetato de etilo

Se disponen en un frasco Parr 2,1 g de (2*E*)-[(3*R*,6*S*/3*S*,6*R*)-5,5-dimetilhidro-1'*H*-espiro[1,3-dioxano-2,2'-pentalen]-5'(3'*H*)iliden]etanoato de etilo (7,13 mmol, 1 eq.) en 40 ml de etanol. Se añaden 0,152 g de paladio sobre carbón al 10% (0,14 mmol, 0,02 eq.) y se somete el frasco Parr a 344,75 kPa de hidrógeno durante 5 h. Después de filtrar a través de papel Whatman y evaporar el etanol, se obtienen 2 g de [(3*R*,6*S*/3*S*,6*R*)-5,5-dimetilhexahidro-1'*H*-espiro[1,3-dioxano-2,2'-pentalen]-5'-il]acetato de etilo.

15

21.4 Síntesis de ácido [(3*R*,6*S*/3*S*,6*R*)-5,5-dimetilhexahidro-1'*H*-espiro[1,3-dioxano-2,2'-pentalen]-5'-il]acético

20

Se obtiene este compuesto siguiendo la preparación 20.3. Se obtienen 0,637 g de ácido [(3*R*,6*S* y 3*S*,6*R*)-5,5-dimetilhexahidro-1'*H*-espiro[1,3-dioxano-2,2'-pentalen]-5'-il]acético a partir [(3*R*,6*S*/3*S*,6*R*)-5,5-dimetilhexahidro-1'*H*-espiro[1,3-dioxano-2,2'-pentalen]-5'-il]acetato de etilo.

25

21.5 Síntesis de 2-[(3*R*,6*S*/3*S*,6*R*)-5,5-dimetilhexahidro-1'*H*-espiro[1,3-dioxano-2,2'-pentalen]-5'-il]acetil]hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo

Se disponen 0,637 g de ácido [(3*R*,6*S*)-5,5-dimetilhexahidro-1'*H*-espiro[1,3-dioxano-2,2'-pentalen]-5'-il]acético (2,37 mmol, 1,0 eq.) en 15 ml de diclorometano a temperatura ambiente con agitación. Se añaden sucesivamente con agitación 0,377 g de hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo (2,85 mmol, 1,2 eq.), 0,321 g de hidroxibenzotriazol (2,37 mmol, 1,0 eq.), 0,546 g de hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,85 mmol, 1,2 eq.) y 0,51 ml de diisopropiletilamina (3,09 mmol, 1,3 eq.). Después de 18 h, se diluye el medio de reacción con diclorometano y se lava 2 veces con agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora. Se obtienen 0,910 g de 2-[(3*R*,6*S*/3*S*,6*R*)-5,5-

30

35

dimetilhexahidro-1'*H*-espiro[1,3-dioxano-2,2'-pentalen]-5'-il]acetil}hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo

21.6 Síntesis de 2-[(3*R*,6*S*/3*S*,6*R*)-5,5-dimetilhexahidro-1'*H*-espiro[1,3-dioxano-2,2'-pentalen]-5'-il]acetohidrazida

- 5 Se obtiene este compuesto siguiendo la preparación 20.5. Se obtienen 0,77 g de 2-[(3*R*,6*S*/3*S*,6*R*)-5,5-dimetilhexahidro-1'*H*-espiro[1,3-dioxano-2,2'-pentalen]-5'-il]acetohidrazida a partir de 2-[(3*R*,6*S*/3*S*,6*R*)-5,5-dimetilhexahidro-1'*H*-espiro[1,3-dioxano-2,2'-pentalen]-5'-il]acetil}hidrazinocarboxilato de *terc*-butilo.

10 21.7 Síntesis de (trans-4-{4-[(5-{[(3*R*,6*S*/3*S*,6*R*)-5-etoxioctahidropentalen-2-il]metil}-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoil}fenil}ciclohexil)acetato de *terc*-butilo

- Se disponen 0,400 g de ácido trans-4-(4-*terc*-butoxicarbonilmetilciclohexil)benzoico (1,26 mmol, 1 eq) en 8 ml de diclorometano con agitación a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno. Se añaden sucesivamente 0,21 ml de cloruro de oxalilo (2,51 mmol, 2 eq.) y 2 gotas de
- 15 dimetilformamida. Se agita el medio de reacción durante 2 h y se concentra a vacío. Se disuelve el trans 4-(4-clorocarbonilfenil)ciclohexanoacetato de *terc*-butilo formado en 15 ml de acetona y se dispone en atmósfera de nitrógeno. Se enfría en un baño de hielo y se añaden 0,147 g de tiocianato de potasio (1,51 mmol, 1,2 eq.). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se añaden entonces 0,669 g de 2-
- 20 [(3*R*,6*S*/3*S*,6*R*)-5,5-dimetilhexahidro-1'*H*-espiro[1,3-dioxano-2,2'-pentalen]-5'-il]acetohidrazida (2,37 mmol, 1,89 eq.) en disolución de 10 ml de acetona y se calienta la mezcla a reflujo durante 16 h. Se diluye la mezcla de reacción con diclorometano y se lava 3 veces con agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con una
- 25 mezcla de acetato de etilo y heptano a una relación 1/2. Después de triturar en etanol, se obtienen 0,286 g de (trans-4-{4-[(5-{[(3*R*,6*S*/3*S*,6*R*)-5-etoxioctahidropentalen-2-il]metil}-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoil}fenil}ciclohexil)acetato de *terc*-butilo.

21.8 Síntesis de ácido (trans-4-{4-[(5-{[(3*R*,6*S*/3*S*,6*R*)-5-etoxioctahidropentalen-2-il]metil}-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoil}fenil}ciclohexil)acético

- 30 Se disponen 0,286 g de (trans-4-{4-[(5-{[(3*R*,6*S*/3*S*,6*R*)-5-etoxioctahidropentalen-2-il]metil}-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoil}fenil}ciclohexil)acetato de *terc*-butilo (0,46 mmol, 1 eq.) en 4 ml de diclorometano y se añade 1 ml de ácido trifluoroacético (5 mmol, 10,9 eq.). Después de 16 h de agitación, se evapora el medio de reacción hasta sequedad y se añade una disolución acuosa saturada de
- 35 hidrogenocarbonato de sodio. Se extrae la fase acuosa 3 veces con diclorometano. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de

diclorometano/metanol/ácido acético que varía de 97/3/0,3 a 95/5/0,5. Se obtienen, después de triturar con agua, etanol y metanol, 0,024 g de ácido (trans-4-{4-[(5-[(3*R*,6*S*/3*S*,6*R*)-5-etoxioctahidropentalen-2-il]metil}-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoil]fenil}ciclohexil)acético.

5 $M+H^+ = 511$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,9 a 11,7 (m, 2H), 8,03 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,64 a 1,94 (m, 8H), 1,93 a 1,00 (m, 18H).

Ejemplo 22: Ácido trans 4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenil]ciclohexanocarboxílico (compuesto nº 70 de la tabla III)

10 22.1 Síntesis de 4-(4-trifluorometanosulfoniloxiciclohex-3-enil)benzoato de etilo

A -70°C, se disponen 3,3 ml de diisopropiletilamina (23,55 mmol, 1,16 eq.) en 50 ml de THF y se añaden con agitación 9,3 ml de *n*-BuLi (1,14 eq.) en disolución 2,5 M en THF. Después de 15 minutos, se añaden gota a gota 5 g de 4-(4-oxociclohexil)benzoato de etilo (20,30 mmol, 1 eq.). Después de 1 h y 30 min de agitación, se añaden gota a gota 8,27 g de *N*-feniltrifluorometanosulfonamida en disolución de 50 ml de THF. Se retira el baño frío y se mantiene la agitación durante 4 h. Se diluye el medio de reacción con agua y se extrae con éter dietílico. Se lava la fase orgánica 2 veces con agua y 1 vez con salmuera. Se combinan las fases orgánicas y se evaporan. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano que varía de 15% a 20%. Se obtienen 2,8 g de 4-(4-trifluorometanosulfoniloxiciclohex-3-enil)benzoato de etilo.

20 22.2 Síntesis de 4-(4-*terc*-butoxicarbonilciclohex-3-enil)benzoato de etilo

Se dispone 1 g de 4-(4-trifluorometanosulfoniloxiciclohex-3-enil)benzoato de etilo en 10 ml de dioxano que se pone en 2 tubos de microondas. Se añaden sucesivamente 349 mg de hexanocarbonilmolibdeno (1,32 mmol, 0,5 eq.), 59 mg de diacetato de paladio (0,26 mmol, 0,1 eq.), 147 mg de DPPF (0,26 mmol, 0,1 eq.), 646 mg de DMAP (5,29 mmol, 2 eq.), 1,06 ml de DIEA (6,08 mmol, 2,3 eq.) y 2,53 ml de *terc*-butanol (26,43 mmol, 10 eq.), que se ponen en 2 tubos. Se sellan los tubos y se calientan con M.O. a 120°C durante 10 minutos. Se diluye el medio de reacción con diclorometano y se lava con una disolución acuosa de HCl 1 N. Se secan las fases orgánicas sobre sulfato de sodio, se filtran y se evaporan. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano que varía de 15% a 20%. Se obtienen 0,66 g de 4-(4-*terc*-butoxicarbonilciclohex-3-enil)benzoato de etilo.

22.3 Síntesis de 4-(4-*terc*-butoxicarbonilciclohexil)benzoato de etilo

Se obtiene este compuesto siguiendo la preparación 13.1 con una temperatura de calentamiento de 40°C. Se aíslan 0,4 g de 4-(4-*terc*-butoxicarbonilciclohexil)benzoato de etilo a partir de 4-(4-*terc*-butoxicarbonilciclohex-3-enil)benzoato de etilo.

5 22.4 Síntesis de ácido 4-(4-*terc*-butoxicarbonilciclohexil)benzoico

Se disponen 400 mg de 4-(4-*terc*-butoxicarbonilciclohexil)benzoato de etilo (1,2 mmol, 1 eq.) en 6 ml de una mezcla de tetrahidrofurano y metanol 2/1. Se enfría el medio de reacción con la ayuda de un baño de hielo y se añaden 202 mg de hidróxido de litio monohidratado (4,81 mmol, 4 eq.) disueltos en 2 ml y se prosigue la agitación durante 18 horas. Se evapora el medio de reacción y se acidifica con una disolución acuosa de anhídrido sulfuroso al 6%. Después de 1 h de agitación, se filtra con succión el sólido obtenido, se lava sucesivamente con agua, etanol y acetato de etilo. Se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano que varía de 3% a 5%. Se obtienen 125 mg de ácido 4-(4-*terc*-butoxicarbonilciclohexil)benzoico.

15 22.5 Síntesis de 4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo

Se obtiene este compuesto siguiendo la preparación 11.5. Se obtienen 85 mg de 4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo a partir de ácido 4-(4-*terc*-butoxicarbonilciclohexil)benzoico y 5-bencil-1,3,4-tiadiazol-2-amina.

M+H+= 478.

20 22.6 Síntesis de ácido 4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexanocarboxílico

25 Se disponen 85 mg de 4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexanocarboxilato de *terc*-butilo (0,18 mmol, 1 eq.) en 1 ml de diclorometano. Se añade 1 ml de ácido trifluoroacético (13,46 mmol, 76 eq.) y se agita el medio de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Se evaporan los disolventes y se recoge el residuo con acetato de etilo y etanol, dando después de filtrar 30 mg de ácido 4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexanocarboxílico.

M+H+= 422.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,01 a 11,86 (m, 2H), 8,02 (m, 2H), 7,46 a 7,25 (m, 7H), 4,39 (s, 2H), 2,72 a 2,56 (m, 2H), 2,39 a 1,95 (m, 3H), 1,91 a 1,40 (m, 5H).

Ejemplo 23: Ácido (4-{4-[5-(3-hidroxi-3-fenilpropil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]-fenil}ciclohexil)acético (compuesto nº 84 de la tabla V)

23.1 Síntesis de trans-(4-{4-[5-(3-hidroxi-3-fenilpropil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]-fenil}ciclohexil)acetato de *terc*-butilo

5 Se disponen 0,159 g de trans-(4-{4-[5-(3-oxo-3-fenilpropil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acetato de *terc*-butilo (0,3 mmol, 1 eq.) en 5 ml de metanol con agitación. Se enfría la mezcla de reacción en baño de hielo y se añaden 0,012 g de borohidruro de sodio (0,33 mmol, 1,1 eq.). Se añaden 3 ml de DMF. Después de 16 h de agitación, se enfría el medio de reacción con baño de hielo y se añaden 0,023 g de
10 borohidruro de sodio (0,6 mmol, 2 eq.) y 3 ml de DMF. Después de 2 h de agitación, se vierte la mezcla de reacción sobre agua y se extrae 2 veces con la ayuda de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica 3 veces con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora, dando 0,146 g de trans-(4-{4-[5-(3-hidroxi-3-fenilpropil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acetato de *terc*-butilo.

15 $M+H^+ = 536$.

23.2 Síntesis de ácido trans-(4-{4-[5-(3-hidroxi-3-fenilpropil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético

Se disponen 0,146 g de trans-(4-{4-[5-(3-hidroxi-3-fenilpropil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acetato de *terc*-butilo (0,27 mmol, 1 eq.) en 2 ml de
20 diclorometano con agitación. Se añaden 0,4 ml de TFA (5,45 mmol, 20 eq.). Después de 4 h de agitación, se evapora el medio de reacción y se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice con un gradiente de metanol en diclorometano que varía de 1% a 10%. Se concentran las fracciones de interés, se trituran con acetato de etilo y metanol. Se obtienen 0,020 g de ácido trans-(4-{4-[5-(3-hidroxi-3-fenilpropil)-
25 [1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético

$M+H^+ = 480$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,97 a 11,74 (m, 2H), 8,04 (m, 2H), 7,45 a 7,32 (m, 6H), 7,25 (m, 1H), 5,39 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,58 (tt, $J = 12$ Hz y 3 Hz, 1H), 2,17 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,90 a 1,70 (m, 5H), 1,52
30 (m, 2H), 1,15 (m, 2H).

Ejemplo 24: Ácido trans-{4-[4-(5-fenilmetanosulfinilmetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético (compuesto nº 95 de la tabla V)

24.1 Síntesis de trans-{4-[4-(5-fenilmetanosulfinilmetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acetato de *terc*-butilo

35 Se disponen 0,1 g de trans-{4-[4-(5-bencilsulfanilmetil-[1,3,4]tiadiazol-2-

ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acetato de *terc*-butilo (0,11 mmol, 1 eq.) en 10 ml de diclorometano con agitación. Se añaden 0,027 g de ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (0,11 mmol, 1 eq.). Después de 2 h, se añaden 0,01 g de ácido meta-cloroperbenzoico al 70% (0,41 mmol, 0,37 eq.). Después de 16 h, se diluye el medio de
 5 reacción con diclorometano y se lava con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se seca la fase orgánica y se evapora. Se tritura el residuo en acetato de etilo, dando 0,072 g de trans-{4-[4-(5-fenilmetanosulfinilmetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acetato de *terc*-butilo.

$M+H^+ = 554$.

10 **24.2 Síntesis de ácido trans-{4-[4-(5-fenilmetanosulfinilmetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético**

Se disponen 0,072 g de trans-{4-[4-(5-fenilmetanosulfinilmetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acetato de *terc*-butilo (0,13 mmol, 1 eq.) en 2 ml de diclorometano con agitación. Se añade 1 ml de TFA (13,46 mmol, 104 eq.). Después de
 15 1 h, se evapora el medio de reacción y se tritura el residuo con etanol, dando 0,055 g de ácido trans-{4-[4-(5-fenilmetanosulfinilmetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético.

$M+H^+ = 498$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,99 (m, 1H), 12,02 (m, 1H), 8,07 (m, 2H),
 20 7,49 a 7,33 (m, 7H), 4,70 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,17 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,90 a 1,71 (m, 5H), 1,53 (m, 2H), 1,15 (m, 2H).

Ejemplo 25: Ácido cis-4-[4-(5-ciclopentilamino-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenoxi]ciclohexanocarboxílico (compuesto nº 101 de la tabla V)

25 **25.1 Síntesis de cis-4-[4-(5-ciclopentilamino-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexanocarboxilato de metilo**

Se disponen 0,350 g de ácido cis-4-(4-metoxicarbonilciclohexiloxi)benzoico (1,26, 1 eq.) en 13 ml de diclorometano con agitación a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno. Se añaden sucesivamente 0,16 ml de cloruro de oxalilo (1,89 mmol, 1,5 eq.) y 2 gotas de dimetilformamida. Se agita el medio de reacción durante 1,5 h y se
 30 concentra a vacío. Se disuelve el cis-4-(4-clorocarbonilfenoxi)ciclohexanocarboxilato de metilo formado en 13 ml de acetonitrilo y se dispone en atmósfera de nitrógeno. Se adicionan sucesivamente 0,255 g de *N*-ciclopentil-[1,3,4]tiadiazol-2,5-diamina (1,39 mmol, 1,1 eq.) y 0,12 ml de piridina (1,51 mmol, 1,2 eq.). Después de 3 días, se filtra el medio y se aclara con acetonitrilo, dando 0,33 g de cis-4-[4-(5-ciclopentilamino-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexanocarboxilato de metilo.
 35

$M+H^+ = 445$.

25.2 Síntesis de ácido cis-4-[4-(5-ciclopentilamino-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-fenoxi]ciclohexanocarboxílico

Se disponen 0,310 g de cis-4-[4-(5-ciclopentilamino-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexanocarboxilato de metilo (0,70 mmol, 1 eq.) en 8 ml de una mezcla de tetrahidrofurano/metanol. Se añaden 112 mg de hidróxido de sodio (2,79 mmol, 4 eq.) disueltos en 6 ml de agua y se prosigue la agitación durante 18 horas. Se evapora el medio de reacción. Se recoge el residuo con agua y se lava 2 veces con éter dietílico. Se concentra parcialmente la fase acuosa y se acidifica con una disolución acuosa de anhídrido sulfuroso al 6%. Se concentra parcialmente la fase acuosa, se filtra con succión y se lava sucesivamente con agua y éter dietílico. Se obtienen 0,19 mg de ácido cis-4-[4-(5-ciclopentilamino-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexanocarboxílico.

$M+H^+ = 431$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,15 (m, 2H), 8,04 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,00 a 1,45 (m, 16H).

Ejemplo 26: N-(5-Bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-{4-[(2,3-dihidroxiopropilcarbamoil)-metil]ciclohexil}benzamida (compuesto nº 88 de la tabla V)

Se disponen 0,25 g de ácido trans-(4-{4-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil}fenil)ciclohexil)acético (0,57 mmol, 1 eq.) en 4 ml de DMF a temperatura ambiente con agitación. Se añaden 0,294 ml de hexafluorofosfonato de bromotrispirrolidinofosfonio (0,63 mmol, 0,4 eq.) y 0,20 ml de diisopropiletilamina (1,15 mmol, 2 eq.) y 0,09 ml de 3-amino-1,2-propanodiol (1,15 mmol, 2 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 18 h a temperatura ambiente, se diluye en acetato de etilo y se lava con agua. Se extrae la fase acuosa con la ayuda de acetato de etilo. Se concentran las fases orgánicas y se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol en diclorometano que varía de 1% a 10%. Se evaporan las fracciones de interés y se tritura el residuo con etanol, obteniéndose 0,171 g de N-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-{4-[(2,3-dihidroxiopropilcarbamoil)metil]ciclohexil}benzamida.

$M+H^+ = 509$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,82 (m, 2H), 8,02 (m, 2H), 7,79 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 4,70 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,50 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,05 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,86 a 1,70 m, 5H), 1,49 (m, 2H), 1,11 (m, 2H).

Ejemplo 27: Ácido cis-4-{4-[5-(3,5-difluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]-fenoxi}ciclohexanocarboxílico (compuesto nº 94 de la tabla V)

27.1 Síntesis de [(3,5-difluorofenil)acetil]hidrazinocarbotiamida

Se disponen 2,5 g de ácido 3,5-difluorofenilacético (14,52 mmol, 1 eq.) en 70 ml de diclorometano con agitación. Se añaden sucesivamente siempre con agitación a temperatura ambiente 1,46 g de tiosemicarbazida (15,98 mmol, 1,1 eq.), 2,22 g de hidroxibenzotriazol (14,52 mmol, 1 eq.) y 2,78 g de hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (14,52 mmol, 1 eq.). Después de 18 h a temperatura ambiente, se evapora el diclorometano. Se recoge el residuo con acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N. Se filtra el precipitado y se seca, dando 1,67 g de [(3,5-difluorofenil)acetil]hidrazinocarbotiamida.

$$M+H^+ = 246.$$

27.2 Síntesis de 5-(3,5-difluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina

Se disponen 20 ml de ácido sulfúrico en un matraz que se pone a enfriar a 0°C. Se añaden 1,67 g de 5-(3,5-difluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (1,67 mmol) en porciones con agitación. Después de 3 h de agitación, se añade hielo y se vuelve entonces a pH básico con hidróxido de sodio. Se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca. Se obtienen 1,6 g de 5-(3,5-difluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina.

$$M+H^+ = 228.$$

27.3 Síntesis de cis-4-{4-[5-(3,5-difluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]-fenoxi}ciclohexanocarboxilato de metilo

Se disponen 2,2 g de ácido cis-4-(4-metoxicarbonilciclohexiloxi)benzoico (7,91 mmol, 1 eq.) en 30 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente. Se añaden sucesivamente 1,98 g de 5-(3,5-difluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (8,70 mmol, 1,1 eq.), 4,42 g de hexafluorofosfonato de bromotrispirrolidinofosfonio (9,49 mmol, 1,2 eq.) y 2,76 ml de diisopropiletilamina (15,81 mmol, 2 eq.). Se agita la mezcla de reacción durante 6 días a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se extrae con la ayuda de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica 3 veces con agua y 1 vez con salmuera. Se concentra la fase orgánica y se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano que varía de 7% a 30%. Se obtienen 1,5 g de cis-4-{4-[5-(3,5-difluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenoxi}-ciclohexanocarboxilato de metilo.

$$M+H^+ = 488.$$

27.4 Síntesis de ácido cis-4-{4-[5-(3,5-difluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenoxi}ciclohexanocarboxílico

Se disuelven 1,5 g de 4-{4-[5-(3,5-difluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-

ilcarbamoil]fenoxi)ciclohexanocarboxilato de metilo (3,08 mmol, 1 eq.) en 20 ml de una mezcla de THF/metanol 1/1. Se añaden con agitación 0,258 g de hidróxido de litio monohidratado (6,15 mmol; 2 eq.). Después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente, se evapora el medio de reacción, se diluye con agua y se añade una
 5 disolución acuosa de anhídrido sulfuroso al 6%. Se filtra el precipitado y se lava con agua. Se tritura sucesivamente a continuación el residuo y se filtra en acetato de etilo y etanol. Se obtienen 1,14 g de ácido cis-4-{4-[-5-(3,5-difluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenoxi)ciclohexanocarboxílico.

$M+H^+ = 472$.

10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,44 (m, 2H), 8,12 (m, 2H), 7,24 a 7,07 (m, 5H), 4,72 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,45 (m, 1H), 1,93 a 1,67 (m, 8H).

Las **tablas I a V** siguientes ilustran las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención que responden a la fórmula (I).

La **tabla I** ilustra los compuestos de fórmula (I) según la invención para los que
 15 **W** es un átomo de carbono, **D** es un enlace, **p** = 0, **R** es un átomo de hidrógeno, **U** es un átomo de oxígeno, por tanto R5 está ausente, **Z4** es un átomo de hidrógeno y **Z2** está ausente; denominándose estos compuestos de aquí en adelante compuestos de fórmula (A).

La **tabla II** ilustra los compuestos de fórmula (I) según la invención para los que
 20 **D** es un átomo de oxígeno, **Z1**, **Z2** y **Z3** están ausentes, **Z4** representa un átomo de hidrógeno, **X** representa un átomo de azufre y **p** = 0, denominándose estos compuestos de aquí en adelante compuestos de fórmula (B).

La **tabla III** ilustra los compuestos de fórmula (I) según la invención para los que
 25 **Y** representa Ph, **Z4**, **R**, **R1** y **R2** representan átomos de hidrógeno, **n**=1, **Z1**, **Z2** y **Z3** están ausentes, **X** representa un átomo de azufre, **p**=0 y **W** representa un átomo de carbono, denominándose estos compuestos de aquí en adelante compuestos de fórmula (C).

La **tabla IV** ilustra los compuestos de fórmula (I) según la invención para los que
 30 **R1**, **R2** y **Z4** representan cada uno un átomo de hidrógeno, **n**=1 y **Z1** está ausente, **W** representa un átomo de carbono, **D** representa un enlace y **p** = 0; denominándose estos compuestos de aquí en adelante compuestos de fórmula (D).

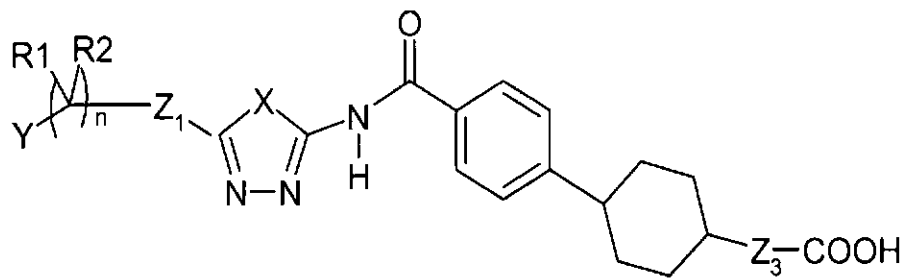
La **tabla V** ilustra los compuestos de fórmula (I).

En estas tablas:

- los compuestos de la **tabla I** están en forma trans mayoritaria o únicamente en
 35 forma trans, salvo indicación contraria;

- en las **tablas II, III, IV y V**, se indica la estereoquímica cis/trans de los compuestos;
- « - » en la columna « Z1, Z3 » o la columna « R1 » o la columna « R2 » indica que el grupo correspondiente está ausente;
- 5 - « * » indica el átomo de enlace,
- Me, Et, n-Pr, i-Pr, *terc*-Bu e iso-Bu representan respectivamente los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, *terc*-butilo e isobutilo,
- - "PF (°C)" representa el punto de fusión del compuesto expresado en grados Celsius (°C). « tras desc. » significa « tras descomposición del compuesto »
- 10 - « MH⁺ » representa la masa M+H del compuesto, obtenida mediante CL-EM (abreviatura de cromatografía líquida-espectrometría de masas).
- « □ » en las columnas « MH⁺ » o « PF » indica que la medida no se ha realizado.

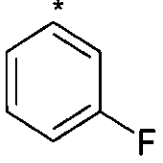
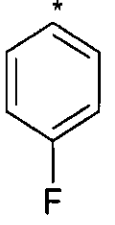
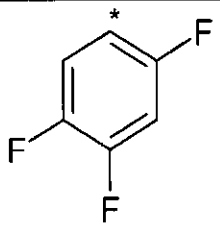
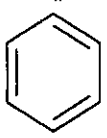
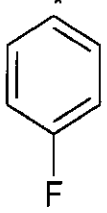
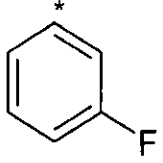
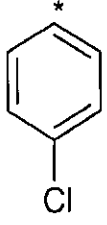
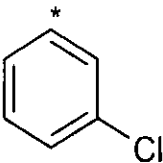
TABLA I

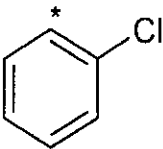
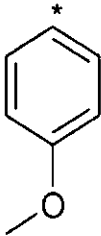
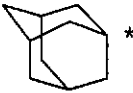
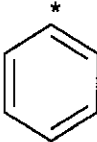
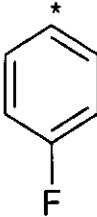
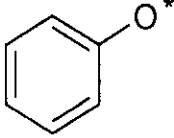


(A)

15

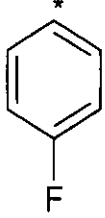
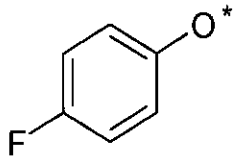
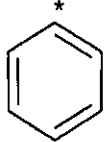
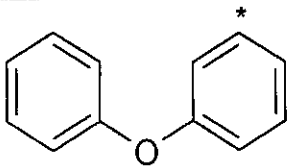
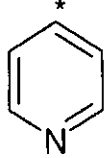
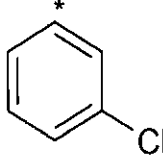
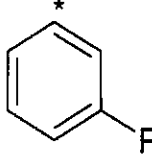
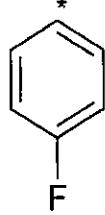
N°	n	R1	R2	X	Y	Z1/ Z3	MH ⁺	PF
1	1	H	H	S		-/ CH ₂	436	279 °C
2	1	H	H	S		-/ CH ₂	450	>250 °C
3	1	H	H	S		-/ CH ₂	454	271

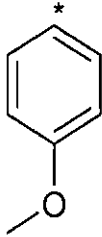
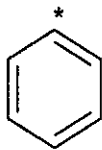
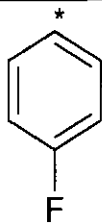
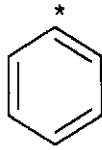
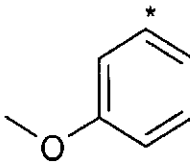
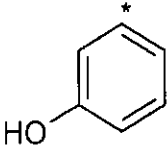
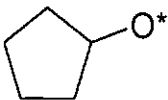
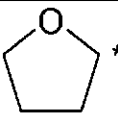
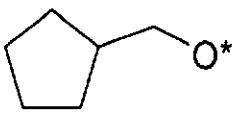
N°	n	R1	R2	X	Y	Z1/ Z3	MH+	PF
4	1	H	H	S		-/ CH ₂	454	277
5	1	H	H	S		-/ CH ₂	454	>250 °C
6	1	H	H	S		-/ CH ₂	490	242
7	1			S		-/ CH ₂	462	>250 °C
8	1			S		-/ CH ₂	480	>250 °C
9	1			S		-/ CH ₂	494	275
10	1	H	H	S		-/ CH ₂	470	>250 °C
11	1	H	H	S		-/ CH ₂	470	255- 260

N°	n	R1	R2	X	Y	Z1/ Z3	MH+	PF
12	1	H	H	S		-/ CH ₂	470	245-250
13	1	H	H	S		-/ CH ₂	466	254
14	0	-	-	S		-/ CH ₂	402	298
15	0	-	-	S		-/ CH ₂	480	320
16	0	-	-	S		-/ CH ₂	414	274
17	1	-	-	S		-/ CH ₂	428	268
18	2	H	H	S		-/ CH ₂	442	235 tras desc.
19	0	-	-	S	-isoBu	-/ CH ₂	402	263
20	2	H	H	S		-/ CH ₂	450	270
21	2	H	H	S		-/ CH ₂	468	270
22	1	H	H	S		-/ CH ₂	452	261

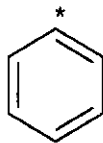
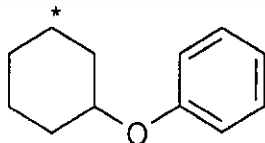
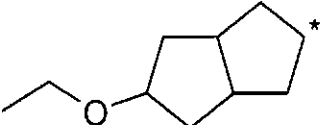
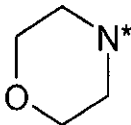
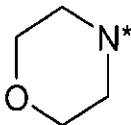
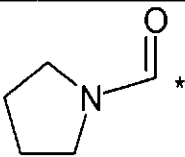
90

73

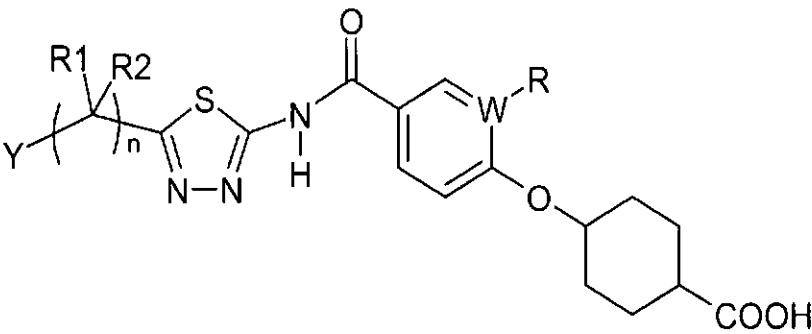
N°	n	R1	R2	X	Y	Z1/ Z3	MH+	PF
23	3	H	H	S		-/ CH ₂	482	229
24	1	H	H	S		-/ CH ₂	470	275
25	0	-	-	S		-/ CH ₂	422	240 tras desc.
26	0	-	-	S		-/ CH ₂	514	240 tras desc.
27	0	-	-	S		-/ CH ₂	423	>250
28	0	-	-	S		-/ CH ₂	456	>250
29	0	-	-	S		-/ CH ₂	440	>250
30	0	-	-	S		-/ CH ₂	440	>250

N°	n	R1	R2	X	Y	Z1/ Z3	MH+	PF
31	0	-	-	S		-/ CH ₂	452	>250
32	1	H	H	O		-/ CH ₂	420	α
33	1	H	H	O		-/ CH ₂	438	215
34 cis	1	H	H	S		-/ CH ₂	436	277
35	0	-	-	S		-/ CH ₂	452	264- 282
36	0	-	-	S		-/ CH ₂	438	286 tras desc.
37	1	H	H	S		-/ CH ₂	444	>250
38	2	H	H	S		-/ CH ₂	444	249
39	2	H	H	S		-/ CH ₂	456	>260
40	1	H	H	S		CH ₂ / CH ₂	458	241

92

N°	n	R1	R2	X	Y	Z1/ Z3	MH+	PF
41	1	H	H	S		S / CH ₂	468	▯
44	1	H	H	S		- / CH ₂	520	245
45	1	H	H	S		- / CH ₂	511	201 tras desc.
47	0	-	-	S	Br	- / CH ₂	424	▯
48	2	H	H	S		- / CH ₂	459	213
49	0	-	-	S		- / CH ₂	431	>250
50	0	-	-	S	COOH	- / CH ₂	▯	275- 280
51	1	H	H	S		- / CH ₂	457	>260

TABLEA II



(B)

N°	n	R	R1	R2	W	Y	MH+	PF
52 cis	1	H	H	H	C		438	266
53 trans	1	H	H	H	C		438	270
54 trans	0	H	-	-	C		424	306
55 cis	1	F	H	H	C		456	290
56 cis	1	Cl	H	H	C		472	263
57 cis	2	H	H	H	C		444	270
58 cis	0	H	-	-	C		424	291

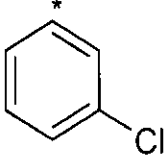
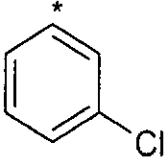
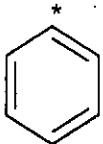
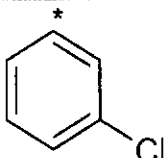
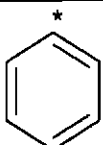
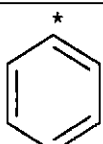
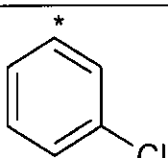
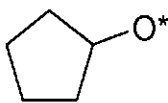
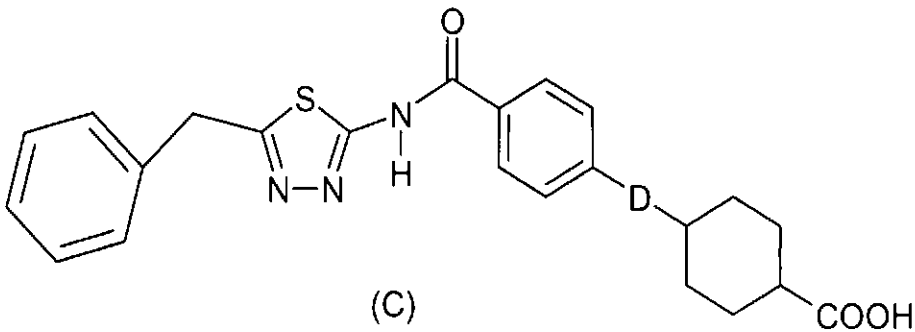
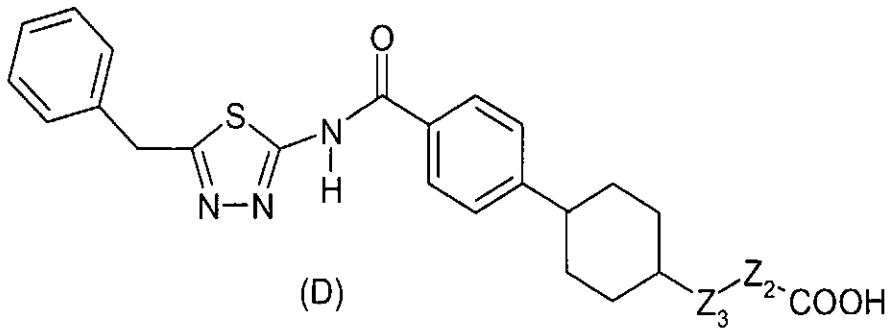
N°	n	R	R1	R2	W	Y	MH+	PF
59 cis	0	H	-	-	C		458	296
60 cis	0	H	-	-	C		476	288
61 cis	0	H	-	-	C	H	348	277
62 cis	1	H	H	H	N		439	252-257
63 cis	1	H	H	H	N		473	256
64 cis	2	H	H	H	N		453	255-260
65 cis	0	H	-	-	N		425	>265
66 cis	0	H	-	-	N		459	277-280
67 cis	1	H	H	H	C		445	272

TABLA III



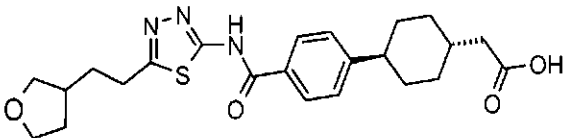
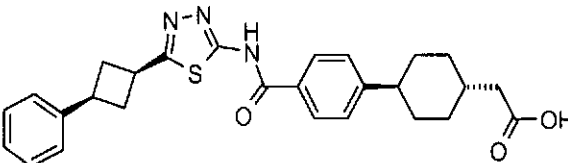
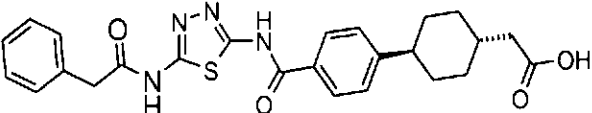
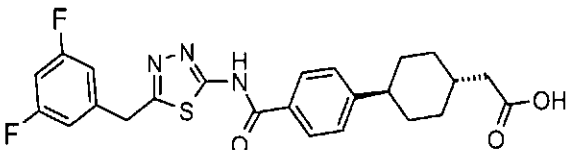
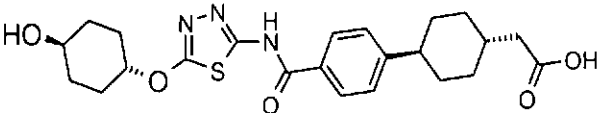
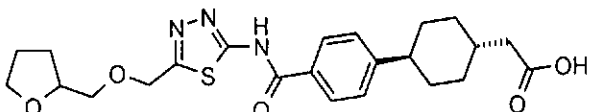
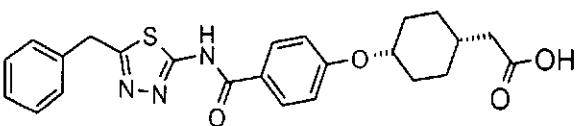
N°	D	MH+	PF
68 cis	NH	437	248
69 trans	NH	437	265
70 trans	enlace	422	247 tras desc.

TABLA IV

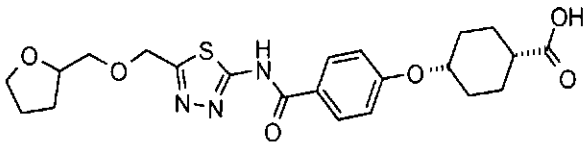
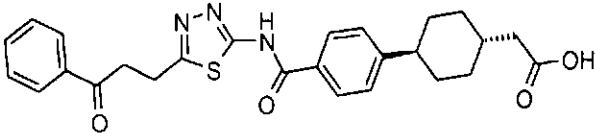
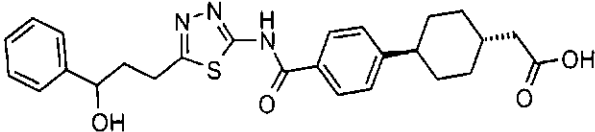
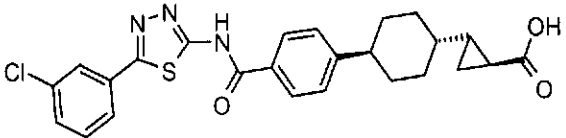
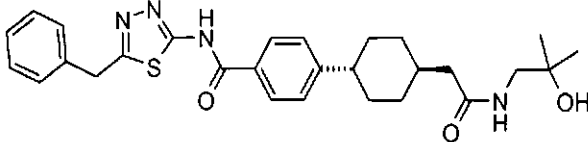
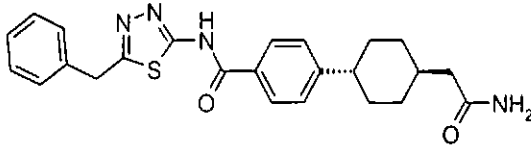
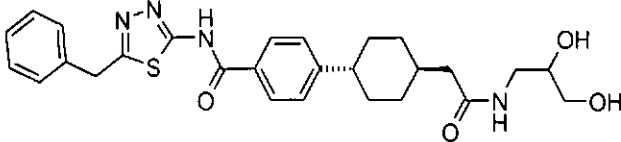


N°	Z2	Z3	Motivo formado entre Z2 y Z3	MH+	PF
71	-CH=	=CH-	enlace doble	448	>250
72				462	>250
73 trans	-CH2-	-CH2-	enlace sencillo	450	275-280

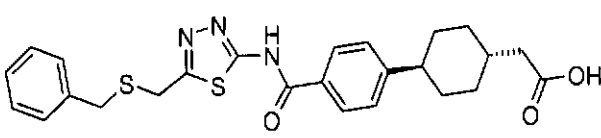
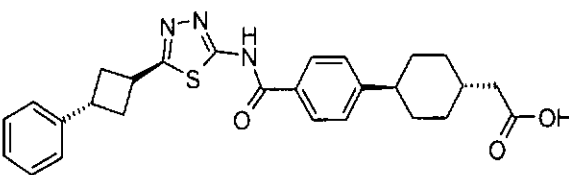
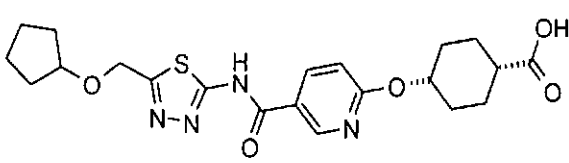
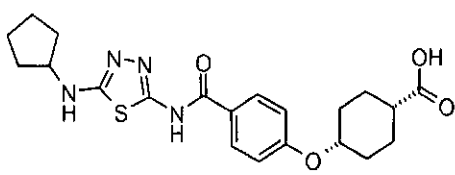
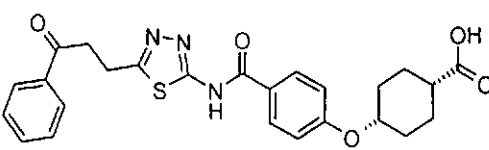
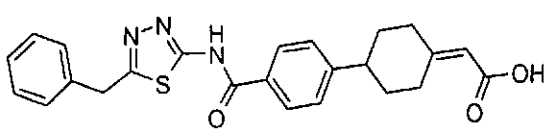
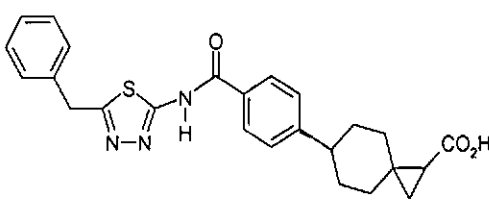
TABLA V

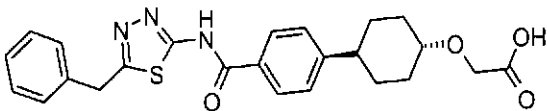
N°	Moléculas (I)	MH+	PF
74		444	>260
75		476	258
76		479	291
78		472	294
79		458	>250
80		460	220 tras desc.
81		452	230-250

97

82		462	217-223
83		478	240-268
84		480	239-242
85		482	>250
86		507	260
87		435	280
88		509	224

89		548	227
90		506	256
91		493	268
92		429	335
93		535	281
94		474	235-237
95		498	241

96		482	234
97		476	247
98		447	□
101		431	294
102		480	220-260
42		434	255
43		448	255

46		452	250-255
----	--	-----	---------

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar su efecto inhibidor de la biosíntesis de triglicéridos.

Estos ensayos han consistido en medir la actividad inhibidora *in vitro* de los compuestos de la invención en un ensayo celular.

Se despegan células Chang Liver al 80% de confluencia con tripsina-EDTA, 4 ml por matraz de 175 cm². Después de centrifugar a 1300 g durante 5 min, se lava el sedimento celular una vez con PBS antes de volver a poner en suspensión en medio completo. Se determina el número de células y su viabilidad sobre células Mallassez mediante el método de exclusión de azul de tripano.

Se siembran 150.000 células por pocillo de una placa de 24 pocillos durante 3 h como mínimo en medio DMEM con 4,5 g/l de glucosa con adición de 10% de SVF y antibióticos y se mantienen a 37°C en incubador de CO₂ (al 5%).

Después de 3 h, se adhieren las células, se elimina el medio y se reemplaza durante una noche por medio DMEM con 4,5 g/l de glucosa con 2% de BSA/oleato.

Al término de estas 18 h de cultivo sin suero, se incuban los compuestos a ensayar durante 30 min (a 1,3, 10, 30, 100, 300 y 1000 nM) con las células antes de añadir el [¹⁴C]-glicerol (0,4 µCi/ml/pocillo) para un periodo de incorporación de 6 h.

Se aspira el sobrenadante y se recuperan las células mediante tratamiento con tripsina-EDTA, 100 µl/pocillo, 5 min a 37°C. Se recupera a continuación esta suspensión en un tubo Eppendorf y se lava mediante dos lavados de 500 µl de PBS. Una centrifugación a 1.300 g durante 5 min permite recuperar las células del sedimento, que pueden congelarse a -20°C. Con el fin de extraer los lípidos a partir del sedimento celular, se utilizan 400 µl de una mezcla de metanol/diclorometano/ácido trifluoroacético (50/50/0,1%) para resuspender las células. Se destruyen entonces las membranas celulares mediante sonicación en baño de agua durante 30 min. Se filtran las muestras por 0,45 µm antes de inyectar en HPLC en una columna C18 de 4,6 X 75 mm, 3 µm con una fase móvil de 5% de (H₂O + 0,1% de TFA), 70% de metanol, 25% de diclorometano con un caudal de 1,5 ml/minuto. Se mide la radiactividad con la ayuda de un Flo One C625TR (Perkin Elmer).

Se da la actividad inhibidora frente a la biosíntesis de triglicéridos por la concentración que inhibe el 50% de la actividad.

Las actividades de los compuestos según la invención están generalmente comprendidas entre 0,01 μM y 10 μM y más particularmente entre 0,01 y 1 μM .

5 Por ejemplo, las actividades de los compuestos n° 1, 4, 23, 25, 37, 40, 63 y 68 son respectivamente de 0,029, 0,046, 0,181, 0,590, 0,018, 0,051, 0,085 y 0,271 μM .

Parece por tanto que los compuestos según la invención tienen una actividad inhibidora de la biosíntesis de triglicéridos.

10 Los compuestos según la invención pueden utilizarse por tanto para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos inhibidores de la biosíntesis de triglicéridos.

Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último a un
15 ácido o una base farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I).

Estos medicamentos encuentran empleo en terapia, particularmente en el tratamiento y/o la prevención de obesidad, dislipidemia, afecciones de alteración de la glucosa en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, esteatosis hepática, resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2 y complicaciones que derivan de esta patología,
20 lipotoxicidad, acumulación y exceso de triacilglicéridos en el tejido adiposo (WAT), síndrome metabólico, enfermedades coronarias, hipertensión, enfermedades de la piel, enfermedad de Alzheimer, enfermedades inmunomoduladoras, infección por VIH, síndrome inflamatorio intestinal y ciertos cánceres, ventajosamente para la preparación de un medicamento dirigido al tratamiento o la prevención de obesidad, dislipidemia,
25 afecciones de alteración de la glucosa en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, esteatosis hepática, resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2 y complicaciones que derivan de esta patología, lipotoxicidad, acumulación y exceso de triacilglicéridos en el tejido adiposo (WAT) y síndrome metabólico.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones
30 farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas comprenden una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichos excipientes se seleccionan según la forma farmacéutica y el modo de
35 administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el

experto en la materia.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, 5 o su sal, se puede administrar, eventualmente en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a animales y a seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o las enfermedades anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas para vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y 10 disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

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

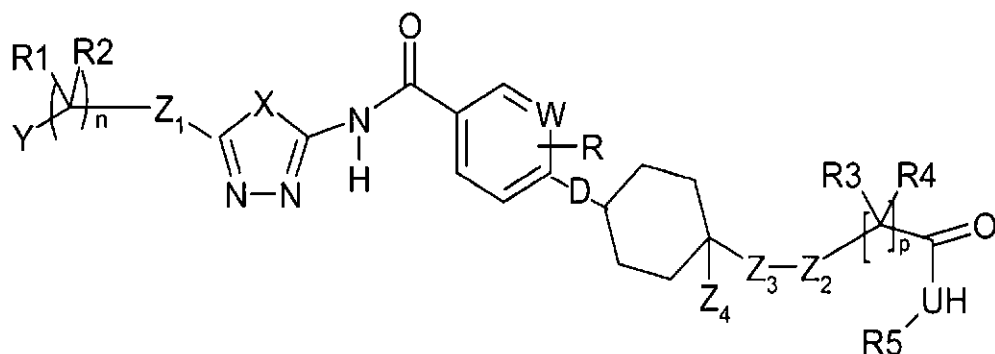
	Compuesto según la invención	50,0 mg
	Manitol	223,75 mg
20	Croscarmelosa sódica	6,0 mg
	Almidón de maíz	15,0 mg
	Hidroxipropilmetilcelulosa	2,25 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg

Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosificaciones más 25 altas o más bajas; no estando dichas dosificaciones fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente la determina el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente que comprende la 30 administración a un paciente de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

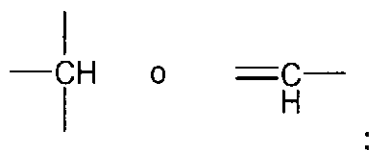
REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I)

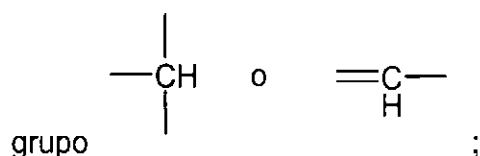


- 5 en la que
- **U** representa un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno, sabiendo que cuando **U** representa un átomo de oxígeno, entonces **R5** está ausente;
 - **n** es igual a 0, 1, 2 ó 3;
 - **p** es igual a 0, 1 o 2;
- 10
- **D** representa un átomo de oxígeno, un grupo -NH- o un enlace;
 - **W** representa un átomo de carbono o de nitrógeno;
 - **X** representa un heteroátomo elegido entre un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;
 - **R1, R2, R3 y R4** representan, independientemente entre sí,
- 15
- un átomo de hidrógeno,
 - un grupo alquilo C1-C6 o bien,
 - (i) **R1** y **R2** pueden formar con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo C3-C10 y/o (ii) **R3** y **R4** pueden formar con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo C3-C10;
- 20
- **Y** representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C10, cicloalquil C3-C10-oxilo, cicloalquil C3-C10-alquil C1-C6-oxilo, heterocicloalquilalquil C1-C6-oxilo, un grupo -COOR1, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ariloxilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -C(O)arilo, -CH(OH)arilo, -NH-cicloalquilo, estando eventualmente sustituidos dichos grupos con uno o varios
- 25
- sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-C6, alcoxilo C1-C6, heterocicloalquilo o un grupo ariloxilo;
 - **R** representa un átomo de hidrógeno o de halógeno;
 - **Z1** está ausente o representa un átomo de azufre, una función -NH-, -NHC(O)-, un grupo -S(O)-CH₂-, -SCH₂-, metileno o un grupo etileno;

- **Z2** está ausente o representa un grupo metileno, un grupo



- **Z3** está ausente o representa un átomo de oxígeno o un grupo metileno, un



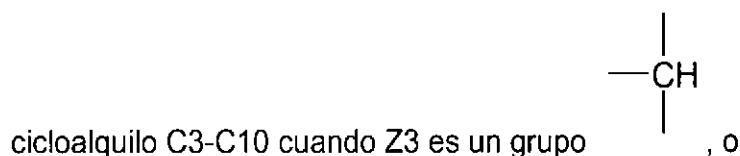
5 sabiendo que **Z2** sólo representa un grupo $\begin{array}{c} =C- \\ | \\ H \end{array}$ cuando **Z3** está presente y

representa un grupo $\begin{array}{c} =C- \\ | \\ H \end{array}$, y a la inversa, formando **Z2** y **Z3** así un enlace doble;

sabiendo que **Z2** y **Z3**, cuando están presentes, pueden estar comprendidos en un grupo cicloalquilo;

- **Z4** es

- 10
- o un átomo de hidrógeno,
 - o un átomo de carbono que forma eventualmente con un **Z3** un grupo



o está ausente, siendo entonces **Z3** un grupo $\begin{array}{c} =C- \\ | \\ H \end{array}$ que forma un enlace doble con el carbono del ciclohexilo que está adyacente;

- 15
- **R5** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo eventualmente sustituido con al menos un grupo hidroxilo, heterocicloalquilalquilo C1-C6, amina o alquinoxilo, en forma de ácido, de base o de sal de adición a un ácido o a una base.

20 2. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que:

- **U** representa un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno, sabiendo que cuando **U** representa un átomo de oxígeno, entonces **R5** está ausente;

y/o

- **n** es igual a 0, 1, 2 ó 3;

25 y/o

- **p** es igual a 0, 1 o 2;

y/o

- **D** representa un átomo de oxígeno, un grupo -NH- o un enlace;

y/o

- **W** representa un átomo de carbono o de nitrógeno;

5 y/o

- **X** representa un heteroátomo elegido entre un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

y/o

- **R1, R2, R3 y R4** representan, independientemente entre sí,

10

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo C1-C6 o bien,
- (i) R1 y R2 pueden formar con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo C3-C10 y/o (ii) R3 y R4 pueden formar con el átomo de carbono al que están unidos un grupo cicloalquilo C3-C10;

15 y/o

- **Y** representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C10, cicloalquil C3-C10-oxilo, cicloalquil C3-C10-alquil C1-C6-oxilo, heterocicloalquilalquil C1-C6-oxilo, un grupo -COOR1, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, ariloxilo, -C(O)-heterocicloalquilo, -C(O)arilo, -CH(OH)arilo, -NH-cicloalquilo, estando eventualmente sustituidos dichos grupos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1-C6, alcoxilo C1-C6, heterocicloalquilo o un grupo ariloxilo;

y/o

- **R** representa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

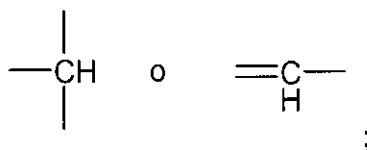
25 y/o

- **Z1** está ausente o representa un átomo de azufre, una función -NH-, -NHC(O)-, un grupo -S(O)-CH₂-, -SCH₂-, metileno o un grupo etileno;

y/o

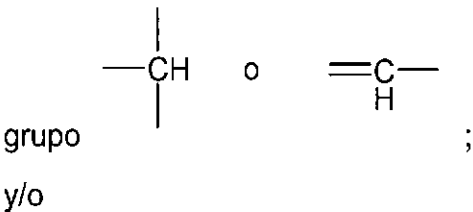
- **Z2** está ausente o representa un grupo metileno, un grupo

30



y/o

- **Z3** está ausente o representa un átomo de oxígeno o un grupo metileno, un

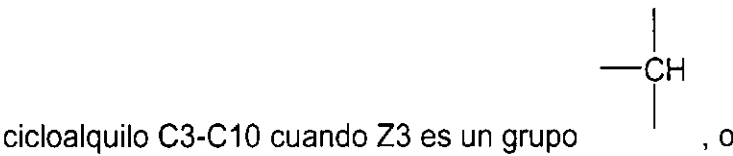


• **Z2** y **Z3** están presentes y pueden representar cada uno un grupo $\begin{array}{c} =\text{C}- \\ | \\ \text{H} \end{array}$ y formar así un enlace doble;

5 y/o

• **Z2** y **Z3** están presentes y pueden estar comprendidos en un grupo cicloalquilo;
y/o

- **Z4** es
 - un átomo de hidrógeno,
 - un átomo de carbono que forma eventualmente con un **Z3** un grupo
- 10



○ está ausente, siendo **Z3** un grupo $\begin{array}{c} =\text{C}- \\ | \\ \text{H} \end{array}$ que forma un enlace doble con el carbono del ciclohexilo que está adyacente;

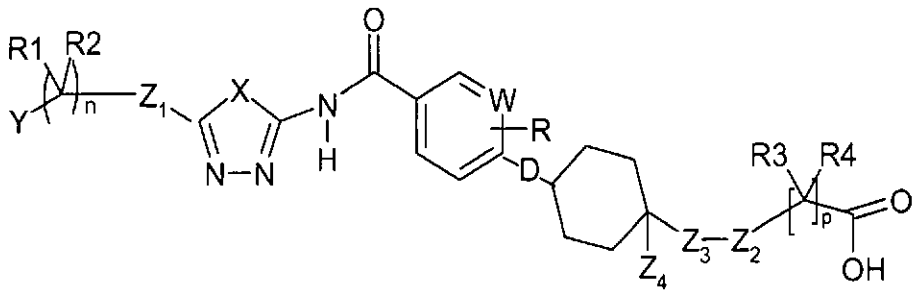
y/o

- **R5** representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo eventualmente sustituido con al menos un grupo hidroxilo, heterocicloalquilalquilo C1-C6, amina o alquiloilo,

y/o

- presentándose dicho compuesto (I) en forma de ácido, de base o de sal de adición a un ácido o a una base.
- 20

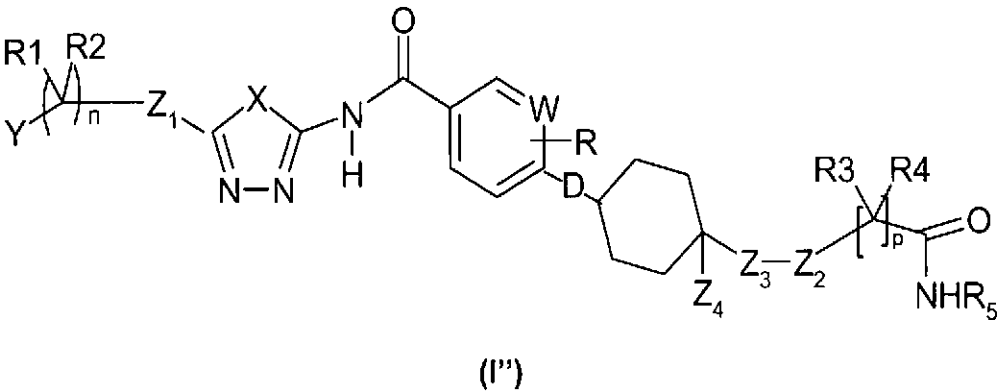
3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que se trata del compuesto (I') de la fórmula siguiente:



(I')

en la que **Y, R1, R2, n, Z1, X, W, R, D, Z4, Z3, Z2, R3, R4 y p** son tales como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2.

4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que se trata del compuesto (I'') de la fórmula siguiente:



en la que **Y, R1, R2, n, Z1, X, W, R, D, Z4, Z3, Z2, R3, R4, p y R5** son tales como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que **D** representa un enlace.
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que **D** representa un átomo de oxígeno.
7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que **p** es igual a 0.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que:
- **Z3 y Z2** representan cada uno un metileno, o
 - **Z3** representa un metileno y **Z2** está ausente, o
 - **Z3 y Z2** están ausentes.
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que:
- **Z3 y Z2** están comprendidos en un grupo cicloalquilo, ventajosamente un ciclopropilo, o
 - **Z3 y Z2** forman conjuntamente un enlace doble;

10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que **W** representa un átomo de carbono.
11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que **X** representa un átomo de azufre.
12. Compuesto según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que se trata de:
- ácido {4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
 - 10 -ácido (4-{4-[5-(4-metilbencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
 - ácido (4-{4-[5-(2-fluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
 - ácido (4-{4-[5-(3-fluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
 - ácido (4-{4-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
 - ácido (4-{4-[5-(2,4,5-trifluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
 - 15 -ácido [4-(4-{5-[1-(fenil)ciclopropil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
 - ácido [4-(4-{5-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)-acético
 - ácido [4-(4-{5-[1-(3-fluorofenil)ciclobutil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)-acético
 - 20 -ácido (4-{4-[5-(4-clorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
 - ácido (4-{4-[5-(3-clorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
 - ácido (4-{4-[5-(2-clorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
 - ácido (4-{4-[5-(4-metoxibencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
 - ácido {4-[4-(5-*terc*-butil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
 - 25 -ácido {4-[4-(5-adamantan-1-il-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
 - ácido {4-[4-(5-ciclopentil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
 - ácido {4-[4-(5-ciclopentilmetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
 - ácido (4-{4-[5-(2-ciclopentiletil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
 - ácido {4-[4-(5-isobutil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
 - 30 -ácido {4-[4-(5-fenetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
 - ácido [4-(4-{5-[2-(4-fluorofenil)etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
 - ácido {4-[4-(5-fenoximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
 - ácido [4-(4-{5-[3-(4-fluorofenil)propil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)-acético
 - 35 -ácido (4-{4-[5-(4-fluorofenoximetil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
 - ácido {4-[4-(5-fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético

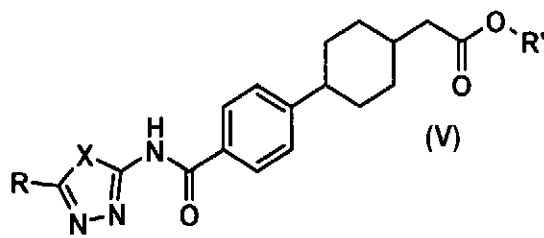
- ácido (4-{4-[5-(3-fenoxifenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido {4-[4-(5-piridin-4-il-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
- ácido (4-{4-[5-(3-clorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido (4-{4-[5-(3-fluorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- 5 -ácido (4-{4-[5-(4-fluorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido (4-{4-[5-(4-metoxifenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido (4-{4-[5-(bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido (4-{4-[5-(4-fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido cis-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexanocarboxílico
- 10 -ácido trans-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexanocarboxílico
- ácido trans-4-[4-(5-fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexanocarboxílico
- ácido cis-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-2-fluorofenoxi]ciclohexano-
- carboxílico
- ácido cis-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-2-clorofenoxi]ciclohexano-
- 15 carboxílico
- ácido cis-4-{4-[5-(2-ciclopentiletil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenoxi}ciclohexano-
- carboxílico
- ácido cis-4-[4-(5-fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexanocarboxílico
- ácido cis-4-{4-[5-(3-clorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenoxi}ciclohexano-
- 20 carboxílico
- ácido cis-4-{4-[5-(3-clorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]-2-fluorofenoxi}-
- ciclohexanocarboxílico
- ácido cis-4-[4-([1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexanocarboxílico
- ácido cis-4-[5-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-iloxi]ciclohexano-
- 25 carboxílico
- ácido cis-4-{5-[5-(3-clorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]piridin-2-iloxi}-
- ciclohexanocarboxílico
- ácido cis-4-[5-(5-fenetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-iloxi]ciclohexano-
- carboxílico
- 30 -ácido cis-4-[5-(5-fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-iloxi]ciclohexano-carboxílico
- ácido cis-4-{5-[5-(3-clorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]piridin-2-iloxi}ciclohexano-
- carboxílico
- ácido cis-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenilamino]ciclohexanocarboxílico
- ácido trans-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenilamino]ciclohexano-
- 35 carboxílico
- ácido trans-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético

- ácido trans-4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexanocarboxílico
- ácido trans-(4-{4-[5-(3-metoxifenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido trans-(4-{4-[5-(3-hidroxifenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido trans-{4-[4-(5-ciclopentiloximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}-
- 5 acético
- ácido trans-[4-(4-{5-[2-(tetrahidrofuran-2-il)etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil)-ciclohexil]acético
- ácido trans-(4-{4-[5-(2-ciclohexiletil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)-acético
- 10 -ácido trans-{4-[4-(5-ciclopentilmetoximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}-acético
- ácido trans-{4-[4-(5-bencilsulfanil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
- ácido {4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexiliden}acético
- ácido 6-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]espiro[2.5]octano-1-carboxílico
- 15 -ácido (E)-3-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acrílico
- ácido trans-(1*R*,2*S*/1*S*,2*R*)-2-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]-ciclohexil}ciclopropanocarboxílico
- ácido trans-3-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}propiónico
- ácido trans-(4-{4-[5-(1*S*,3*S*/1*R*,3*R*)-3-fenoxiciclohexil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil}-fenil}ciclohexil)acético
- 20 -ácido trans-(4-{4-[(5-{[(3*R*,6*S*/3*S*,6*R*)-5-etoxioctahidropentalen-2-il]metil}-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamoil]fenil}ciclohexil)acético
- ácido trans-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexiloxi}acético
- ácido trans-{4-[4-(5-bromo-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
- 25 -ácido trans-(4-{4-[5-(2-morfolin-4-iletil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)-acético
- ácido trans-{4-[4-(5-morfolin-4-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil}acético
- ácido trans-5-[4-(4-carboximetilciclohexil)benzoilamino]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico
- ácido trans-(4-{4-[5-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}-ciclohexil)acético
- 30 -ácido cis-4-[4-(5-ciclopentiloximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexano-carboxílico
- ácido trans-[4-(4-{5-[2-(tetrahidrofuran-3-il)etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil)-ciclohexil]acético
- 35 -ácido trans-(4-{4-[5-(3-fenilciclobutil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)-acético

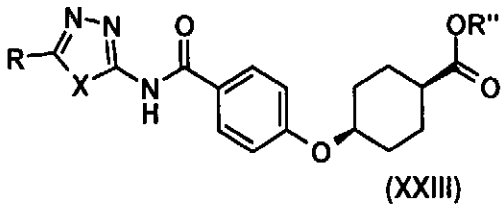
- ácido {4-[4-(5-fenilacetilamino-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}acético
- ácido trans-{4-[4-(5-ciclopentiloximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}-acético
- ácido trans-(4-{4-[5-(3,5-difluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)-acético
- 5 -ácido trans-(4-{4-[5-(4-hidroxiciclohexilmetil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}-ciclohexil)acético
- ácido trans-(4-{4-[5-(tetrahidrofuran-2-ilmetoximetil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}-ciclohexil)acético
- 10 -ácido trans-{4-[4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexil}acético
- ácido trans-4-{4-[5-(tetrahidrofuran-2-ilmetoximetil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]-fenoxi}ciclohexanocarboxílico
- ácido trans-(4-{4-[5-(3-oxo-3-fenilpropil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}-ciclohexil)acético
- 15 -ácido trans-(4-{4-[5-(3-hidroxi-3-fenilpropil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}-ciclohexil)acético
- ácido trans-(1*S*,2*R*)-2-(4-{4-[5-(3-clorofenil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}-ciclohexil)-ciclopropanocarboxílico
- trans-*N*-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-{4-[(2-hidroxi-2-metilpropilcarbamoil)metil]-ciclohexil}benzamida
- 20 -trans-*N*-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-(4-carbamoilmetilciclohexil)benzamida
- trans-*N*-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-{4-[(2,3-dihidroxi-2-metilpropilcarbamoil)metil]-ciclohexil}benzamida
- trans-*N*-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-{4-[(2-morfolin-4-iletilcarbamoil)metil]-ciclohexil}benzamida
- 25 -trans-*N*-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-{4-[(2-dimetilaminoetilcarbamoil)metil]-ciclohexil}benzamida
- trans-*N*-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-{4-[(2-metoxietilcarbamoil)metil]ciclohexil}-benzamida
- 30 -ácido trans-{4-[4-(5-ciclopentilamino-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}-acético
- trans-*N*-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-4-(4-{[(1,4]dioxan-2-ilmetil)carbamoil]metil}-ciclohexil)benzamida
- ácido trans-4-{4-[5-(3,5-difluorobencil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenoxi}-ciclohexanocarboxílico
- 35 -ácido trans-{4-[4-(5-fenilmetanosulfonilmetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]-

- ciclohexil}acético
- ácido trans-{4-[4-(5-bencilsulfanilmetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenil]ciclohexil}-acético
- ácido trans-(4-{4-[5-(3-fenilciclobutil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}ciclohexil)-acético
- 5 -ácido cis-4-[5-(5-ciclopentiloximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)piridin-2-iloxi]-ciclohexanocarboxílico
- ácido trans-(4-{4-[5-(2-ciclopentilaminoetil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenil}-ciclohexil)acético
- 10 -ácido cis-4-(4-[5-[2-(3-morfolin-4-ilciclopentil)etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenoxi)-ciclohexanocarboxílico
- ácido cis-4-[4-(5-ciclopentilamino-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)fenoxi]ciclohexanocarboxílico
- ácido cis-4-{4-[5-(3-oxo-3-fenilpropil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil]fenoxi}ciclohexanocarboxílico
- 15

13. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por que se desprotege la función éster de un compuesto elegido entre
- 20 (i) un compuesto de fórmula (V):

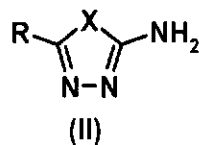


- en la que R representa un grupo $-C(R_1R_2)_n-Y$ y X, Y, R_1 , R_2 y n son tales como se definen en la reivindicación 1 y R' representa un grupo protector; y
- (ii) un compuesto de fórmula (XXIII):

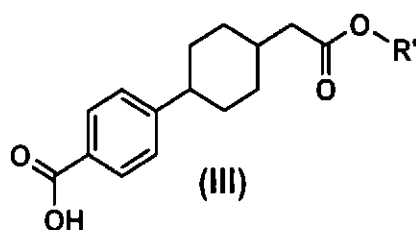


- 25 en la que R representa un grupo $-C(R_1R_2)_n-Y$ y X, Y, R_1 , R_2 y n son tales como se definen en la reivindicación 1 y R'' representa un grupo protector.

14. Procedimiento de preparación según la reivindicación 13, caracterizado por que la obtención del compuesto de fórmula general (V) se hace mediante reacción (i) de un compuesto de fórmula (II):



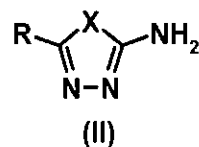
- 5 en la que R representa un grupo $-C(R_1R_2)_n-Y$ y X, Y, R₁, R₂ y n son tales como se definen en la reivindicación 1,
con (ii) un compuesto de fórmula (III):



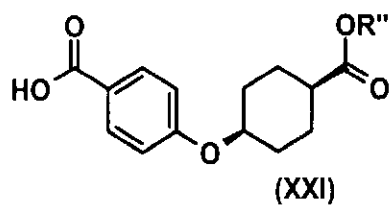
en la que R' representa un grupo protector.

10

15. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 13, caracterizado por que la obtención del compuesto de fórmula (XXIII) se hace mediante reacción (i) de un compuesto de fórmula (II):



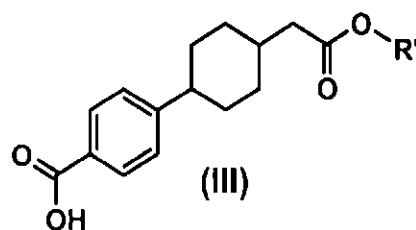
- 15 en la que R representa un grupo $-C(R_1R_2)_n-Y$ y X, Y, R₁, R₂ y n son tales como se definen en la reivindicación 1,
con (ii) un compuesto de fórmula (XXI):



en la que R'' representa un grupo protector.

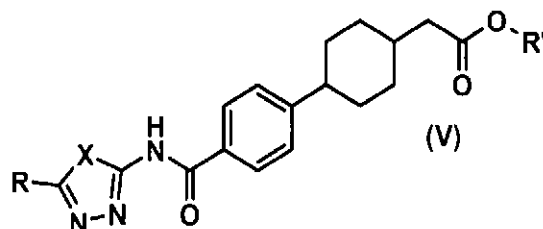
20

16. Compuestos de fórmula (III):



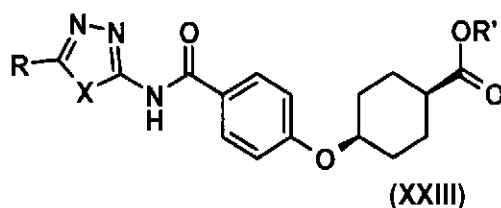
en la que R' representa un grupo protector.

17. Compuestos de fórmula (V):



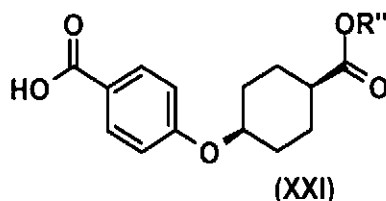
5 en la que R representa un grupo $-C(R_1R_2)_n-Y$ con Y, R₁, R₂, n y X tales como se definen en la reivindicación 1 y R' representa un grupo protector.

18. Compuestos de fórmula (XXIII):



10 en la que R representa un grupo $-C(R_1R_2)_n-Y$ con Y, R₁, R₂, n y X tales como se definen en la reivindicación 1 y R' representa un grupo protector.

19. Compuestos de fórmula (XXI):



15 en la que R' representa un grupo protector, con exclusión del compuesto ácido 4-(4-etoxicarbonilciclohexiloxi)benzoico.

20. Medicamento, caracterizado por que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal de adición de este compuesto a un ácido o una base farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I).

21. Composición farmacéutica, caracterizada por que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

115

22. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de un medicamento dirigido al tratamiento y/o a la prevención de obesidad, dislipidemia, afecciones de alteración de la glucosa en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, esteatosis hepática, resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2 y complicaciones que derivan de esta patología, lipotoxicidad, acumulación y exceso de triacilglicéridos en el tejido adiposo (WAT), síndrome metabólico, enfermedades coronarias, hipertensión, enfermedades de la piel, enfermedad de Alzheimer, enfermedades inmunomoduladoras, infección por VIH, síndrome inflamatorio intestinal y ciertos cánceres, ventajosamente para la preparación de un medicamento dirigido al tratamiento o la prevención de obesidad, dislipidemia, afecciones de alteración de la glucosa en ayunas, acidosis metabólica, cetosis, esteatosis hepática, resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2 y complicaciones que derivan de esta patología, lipotoxicidad, acumulación y exceso de triacilglicéridos en el tejido adiposo (WAT) y síndrome metabólico.

15

20

25

30

35

Resumen:

La invención se refiere a compuestos que responden a la fórmula (I): en forma (i) de base o de sal de adición a un ácido o en forma (ii) de ácido o de sal de adición a una
5 base, así como su procedimiento de preparación y sus aplicaciones en terapia.

10

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2010/050124

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D271/06 C07D285/12 A61K31/4245 A61K31/433 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2004/063700 A1 (CHENG PETER T W [US] ET AL) 1 April 2004 (2004-04-01) claims 1,15	1-22
A	WO 2005/065683 A (LILLY CO ELI [US]; MANTLO NATHAN BRYAN [US]; NAVARRO ANTONIO [US]; SAE) 21 July 2005 (2005-07-21) paragraph [0169] claim 1	1-22
X	US 2005/143384 A1 (SARTORI ERIC [FR] ET AL) 30 June 2005 (2005-06-30) page 20, lines 4-15 claim 1	1-22
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 June 2010		Date of mailing of the international search report 12/07/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Samsam Bakhtiary, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2010/050124

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/134317 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BUTLIN ROGER JOHN [GB];) 21 December 2006 (2006-12-21) claims 1,9 -----	1-22
A	WO 2007/115935 A (NOVO NORDISK AS [DK]; EBDRUP SOEREN [DK]; ANDERSEN HENRIK SUNE [DK]) 18 October 2007 (2007-10-18) page 54, line 13 -----	19

119

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2010/050124

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004063700 A1	01-04-2004	US 2007287713 A1	13-12-2007
WO 2005065683 A	21-07-2005	AU 2004311909 A1	21-07-2005
		BR PI0417947 A	17-04-2007
		CA 2549385 A1	21-07-2005
		CN 1909902 A	07-02-2007
		EP 1725231 A1	29-11-2006
		JP 2007515484 T	14-06-2007
		US 2007112045 A1	17-05-2007
US 2005143384 A1	30-06-2005	NONE	
WO 2006134317 A	21-12-2006	AU 2006258917 A1	21-12-2006
		CA 2610188 A1	21-12-2006
		EP 1893592 A1	05-03-2008
		JP 2008543747 T	04-12-2008
		KR 20080015113 A	18-02-2008
		US 2009215779 A1	27-08-2009
WO 2007115935 A	18-10-2007	AU 2007236049 A1	18-10-2007
		CA 2648074 A1	18-10-2007
		CN 101448782 A	03-06-2009
		EP 2010479 A1	07-01-2009
		JP 2009532418 T	10-09-2009
		KR 20090014347 A	10-02-2009

120

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050124

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D271/06 C07D285/12 A61K31/4245 A61K31/433 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 2004/063700 A1 (CHENG PETER T W [US] ET AL) 1 avril 2004 (2004-04-01) revendications 1,15	1-22
A	WO 2005/065683 A (LILLY CO ELI [US]; MANTLO NATHAN BRYAN [US]; NAVARRO ANTONIO [US]; SAE) 21 juillet 2005 (2005-07-21) alinéa [0169] revendication 1	1-22
X	US 2005/143384 A1 (SARTORI ERIC [FR] ET AL) 30 juin 2005 (2005-06-30) page 20, ligne 4-15 revendication 1	1-22
	----- -/-	
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 25 juin 2010		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 12/07/2010
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Samsam Bakhtiary, M

121

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2010/050124

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2006/134317 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BUTLIN ROGER JOHN [GB];) 21 décembre 2006 (2006-12-21) revendications 1,9 -----	1-22
A	WO 2007/115935 A (NOVO NORDISK AS [DK]; EBDRUP SOEREN [DK]; ANDERSEN HENRIK SUNE [DK]) 18 octobre 2007 (2007-10-18) page 54, ligne 13 -----	19

122

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050124

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2004063700 A1	01-04-2004	US 2007287713 A1	13-12-2007
WO 2005065683 A	21-07-2005	AU 2004311909 A1	21-07-2005
		BR PI0417947 A	17-04-2007
		CA 2549385 A1	21-07-2005
		CN 1909902 A	07-02-2007
		EP 1725231 A1	29-11-2006
		JP 2007515484 T	14-06-2007
		US 2007112045 A1	17-05-2007
US 2005143384 A1	30-06-2005	AUCUN	
WO 2006134317 A	21-12-2006	AU 2006258917 A1	21-12-2006
		CA 2610188 A1	21-12-2006
		EP 1893592 A1	05-03-2008
		JP 2008543747 T	04-12-2008
		KR 20080015113 A	18-02-2008
		US 2009215779 A1	27-08-2009
WO 2007115935 A	18-10-2007	AU 2007236049 A1	18-10-2007
		CA 2648074 A1	18-10-2007
		CN 101448782 A	03-06-2009
		EP 2010479 A1	07-01-2009
		JP 2009532418 T	10-09-2009
		KR 20090014347 A	10-02-2009

123

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS PCT/FR2010/050124

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT

(règle 92bis.1 et instruction administrative 422 du PCT)

Destinataire :
ROMANOWSKI, Caroline c/o sanofi-aventis Département Brevets 174 avenue de France F-75013 Paris FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 24 juin 2011 (24.06.2011)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FR2009/004	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale n° PCT/FR2010/050124	Date du dépôt international (jour/mois/année) 27 janvier 2010 (27.01.2010)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne :

☒ le déposant
 ☐ l'inventeur
 ☐ le mandataire
 ☐ le représentant commun

Nom et adresse SANOFI-AVENTIS 174 avenue de France F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone +33 1 55 71 40 91	
	n° de télécopieur +33 1 53 77 87 51	
	Address électronique	

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne :

☐ la personne
 ☒ le nom
 ☐ l'adresse
 ☐ la nationalité
 ☐ le domicile

Nom et adresse SANOFI 174 avenue de France F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	n° de téléphone +33 1 55 71 40 91	
	n° de télécopieur +33 1 53 77 87 51	
	Address électronique ☐ Autorisation de recourir au courrier électronique	

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

4. Une copie de cette notification a été envoyée

☒ à l'office récepteur ☐ à l'administration chargée de la recherche internationale ☐ [à l'] [aux] administration(s) indiquée(s) pour la recherche supplémentaire	☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international ☒ aux offices désignés concernés ☐ aux offices élus concernés ☐ autre destinataire :
---	--

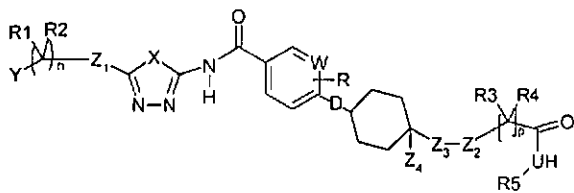
Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse n° de télécopieur +41 22 338 87 20	Fonctionnaire autorisé Drabi Ahmed e-mail pt03.pct@wipo.int n° de téléphone +41 22 338 74 03
--	---

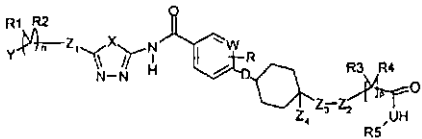
124

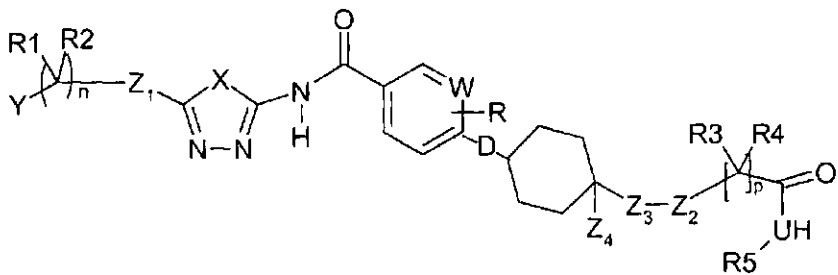
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 271/006	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 09/00359 09/04137	(32) Fecha 28/01/2009 01/09/2009	(33) País FR FR
		(72) Inventor(es) EYKMAR FETT Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 28/08/2011		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 05/08/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 27/01/2010		N° publicación: WO 2010/086551 A1	
No. de solicitud PCT/FR2010/050124			
(54) Título: DERIVADOS DE TIADIAZOLES Y OXADIAZOLES, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPIA			

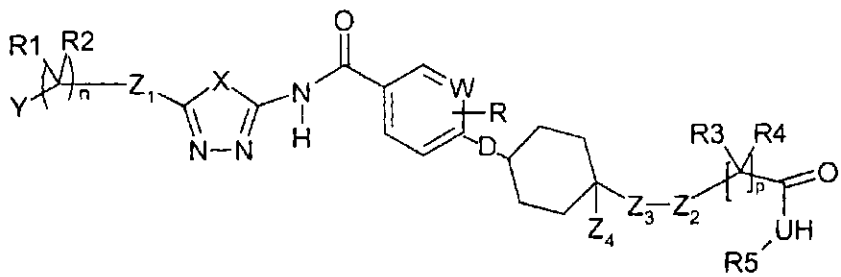
Resumen:

La invención se refiere a compuestos que responden a la fórmula (I); en forma (i) de base o de sal de adición a un ácido o en forma (ii) de ácido o de sal de adición a una base, así como su procedimiento de preparación y sus aplicaciones en terapia.









SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0069579

Bogotá D.C., Julio 18 de 2011 - 16:48:56

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	182169982	18/07/2011	41.083.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-094698- -00000-0000

Fecha: 2011-07-28 11:17:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE I/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 129



No. 11-094698- -00000-0000

Fecha: 2011-07-28 11:17:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE I/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 129

COLO: 00751-841-017-5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 18 de 2011 - 16:48:15

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0071515

Bogotá D.C., Julio 25 de 2011 - 16:38:15

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	185802120	25/07/2011	47.698.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	115 PTC. CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD DE MODELO DE UTILID	324.000.00	324.000.00
			\$324.000.00

SON: **TRESCIENTOS VEINTICUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-094698- -00000-0000

Fecha: 2011-07-28 11:17:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 129



No. 11-094698- -00000-0000

Fecha: 2011-07-28 11:17:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 127

COLO: 00751-841-017-5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 25 de 2011 - 16:38:28



No. 11-094698- -00000-0000

Fecha: 2011-07-28 11:17:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 129

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

Act. 411 PRESENTACION Folios: 127

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

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

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI

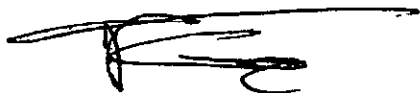
REFERENCIA	Radicación No.	11 094698
	Solicitud internacional	PCT/FR2010/050124
	Fecha inicio fase nacional	28/08/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	<u>14223</u>

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a los dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

09 SET. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11