Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 05-108740

54. **TITULO** DERIVADOS DE 2-ACILAMINO -4-FENILTIAZOL, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K31/426 ; A61P3/04

71. **SOLICITANTE** SANOFI - AVENTIS

DOMICILIO Paris, Francia.

74. **APODERADO** EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén.

22. **BOGOTA, D.C.,** 25/10/2005

(FORMA P-10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05188740 00000000 Folios: 261
Fecha (AMD): 2005-10-25 18:13:22
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC ón
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE:

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

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: **SANOFI - AVENTIS**
sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.

Dirección: 174, avenue de France,
F-75013 París,
Francia

Domicilio: París
Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número ____

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camvp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual ____
Número 438.019 T.P 31.929

(4) INVENTOR (ES) (72)

1. **Pierre CARAYON**
430, rue Jean Thuile,
F-34090, Montpellier
Francia

2. **Pierre CASELLAS**
10, rue Carl von Linné,
F-34090, Montpellier
Francia

3. **Daniel FLOUTARD**
5, allée des Cigales,
F-34980, Combaillaux
Francia

4. **Pierre FRAISSE**
76, rue Serge Lifar,
F-34080, Montpellier
Francia

5. **Samir JEGHAM**
206, rue des Asphodelles,
F-34980, Montferrier-Sur-lez
Francia

6. **Bernard LABEEUW**
22, rue Paul Eluard,
F-34080, Montpellier,
Francia

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2004/000981 Fecha: 22 de abril de 2004
Publicación Internacional No. WO 2004/096798 A2 Fecha: 11 de noviembre de 2004

(6) Título (54)

DERIVADOS DE 2-ACILAMINO -4-FENILTIAZOL, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 417/12 A61K31/426 A61P3/04

(8) Prioridad SI☒ NO☐

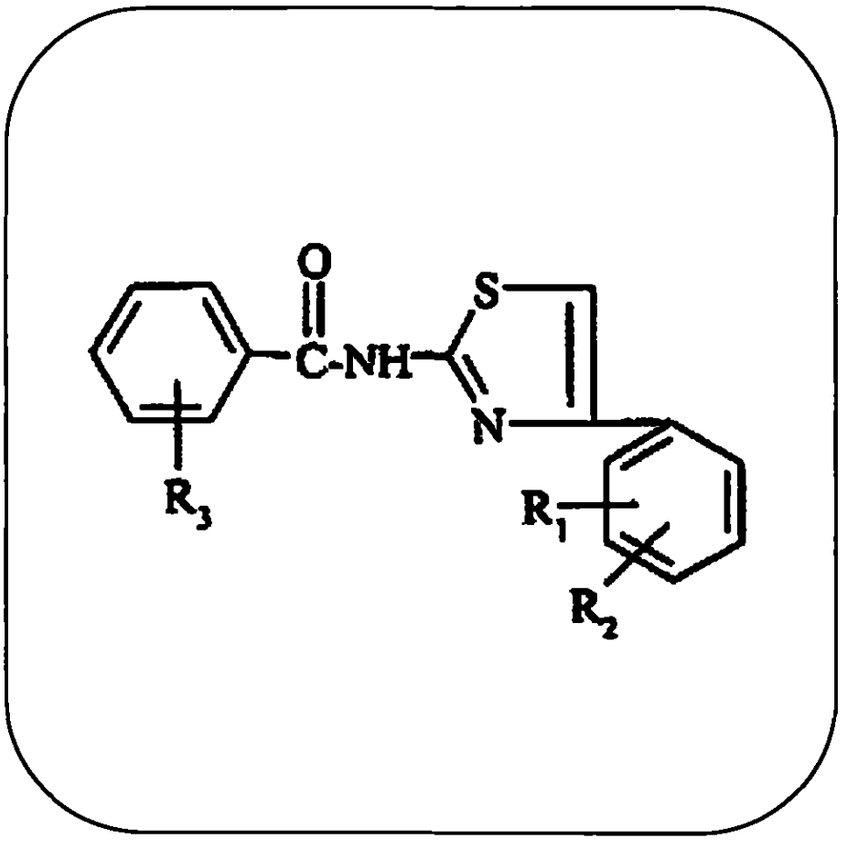
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
FR	25 de abril de 2003	03/05213

(9) Comprobante de pago No.: 05-78.311 **Fecha:** octubre 10 de 2005

10 Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 443.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ 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.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ 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: EMILIO FERRERO

FIRMA : _____

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2004/096798 A2
   Descripción:
   Páginas 94 en el idioma original
   Páginas 135 en español
   Reivindicaciones: Número (s) 17
   Figuras: Número (s) 0
2. ☐ **Forma PCT/RO/101.** PCT Request
3. ☐ **Forma PCT/RO/106.** Invitation to Correct Defects.
4. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
5. ☒ **Forma PCT/ISA/220.** Notificación De La Transmisión Del Informe De Búsqueda Internacional Y De La Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional, O De La Declaración.
6. ☒ **Forma PCT/ISA/237.** Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.
7. ☐ **Forma PCT/IB/304.** Notification Concerning Submission Or Transmittal Of Priority Document.
8. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notification Of The Recoding Of A Change.
   Descripción De Modificación:
   ———
9. ☐ **Forma PCT/IB/308.** Notice Informing The Applicant Of The Communication Of The International Application To The Designated Offices.
10. ☐ **Forma PCT/IB/332.** Information Concerning Elected Offices Notified Of Their Election.
11. ☐ **FORMA PCT/IB/345.** Communication in cases for which no other form is applicable.
    ———
12. ☒ **Forma PCT/IPEA/401.** PCT Demand
13. ☐ **Forma PCT/IPEA/402.** Notification Of Receipt Of Demand By Competent International Preliminary Examining Authority.
14. ☐ **Forma PCT/IPEA/408.** Written Opinion.
15. ☒ **Forma PCT/IPEA/416.** Notification Of Transmittal Of The International Preliminary Examination Report.
16. ☒ **Forma PCT/IPEA/409.** Informe Del Examen Preliminar Internacional.
17. ☐ Traducción Al Español Del Informe Del Examen Preliminar Internacional.
18. ☐ Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.
19. ☒ Extracto de publicación.

4

ME-1

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, D - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes. modelos de utilidad, diseños industriales. marcas de fábrica, nombres comerciales. enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

14175
7804

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned
SANOFI-AVENTIS
domiciliado (s) en/of **174, avenue de France**
F-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929: GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento 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 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, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; 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 contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929: GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 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 representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, 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 [illegible] for its exercise will suffice. [illegible] first, second or third alternates in their turn, shall [illegible]

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the [illegible] named attorneys at law so that they may [illegible] the protection of my (our) industrial property and against unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys [illegible] before any authorities or persons, with [illegible] especially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary 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

21 OCT 2005

© CAVELIER ABOGADOS

promueven. Y para que en todos los asuntos arriba denominados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, renunciar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

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 ...
en/in ...
por/by ...
Firma / Signature
Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification matérielle de la signature de M. Markus Jacobi apposée ci-dessus.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par Me Korvin
3. - agissant en qualité de Notaire
4. - est revêtu du sceau de la Cour
ATTESTE
5. - à Paris le 21 JUIN 2005
6. - Par le Procureur Gal près la Cour d'Appel
7. - Sous N° 81902 /2005
8. - Le signature
9. - Sceau

CONSUL NOTARIO SIXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE ME TRAYERON A LA VISTA
21 OCT 2005
PABLO BENCET BARAJAS
NOTARIO (E)

© CAVELIER ABOGADOS

K. L. ASSOCIÉS
Notaires
20, rue de la Paix
75002 PARIS
Tél. 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris
Le 20/06/05

Le Notaire
(signature – cachet)

Alain KOENIG
NOTAIRE

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :
   Le présent acte public
2. a été signé par
3. agissant en qualité de
4. est revêtu du sceau/cachet de/du

Attesté

5. à
6. le
7. par
8. N°
9. Sceau/cachet :
10. Signature :

21 OCT 2005



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
   Le présent acte public
2. - a été signé par Me KOENIG
3. - agissant en qualité de NOTAIRE
4. - est revêtu du sceau de L'ETUDE

ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUIN 2005
7. - Par le Procureur G^al près la Cour d'Appel
8. - Sous N° 21903
9. - Sceau Le signature

Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLES, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por **SANOFI- AVENTIS**, a favor de **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)**

(Firma llegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.
(Firma llegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE AGUITA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 OCT 2005
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)
El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 DEL
5 DE SEPTIEMBRE DE 2000
del Ministerio de Justicia

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 671 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Francesa

   El presente Documento Público

2. Fue firmado por el Abogado Koenig

3. Quien actúa en calidad de NOTARIO

4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

5. En París 6. El 21 de junio de 2005

7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia

8. Bajo el Número 81903

9. Sello/Estampilla:

   Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 OCT 2005
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCIÓN No. 271 D.S
DEL NOMBRAMIENTO DE JULIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLU... ...110 DEL
...DE 19... ...JO.
...Ministerio de Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN[illegible] DE
[illegible] HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
[illegible] FUE(RON) PUESTA(S) POR

María Eugenia Samint

12 JUL 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

2005 JUL 12 P 1:28

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

4 4 9 2 4 3

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL
QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA

21 OCT 2005

RAFAEL MENDEZ PARAJAS
NOTARIO (E)

9

Si

ASSIGNMENT

The undersigned
CARAYON Pierre, CASELLAS Pierre, FLOUTARD Daniel, FRAISSE Pierre, JEGHAM Samir, LABEEUW Bernard
domiciled in
430 rue Jean Thuile, FR - 34090 MONTPELLIER
10 rue Carl Von Linné, FR - 34090 MONTPELLIER
5 allée des Cigales, FR - 34980 COMBAILLAUX
76 rue Serge Lifar, FR - 34080 MONTPELLIER
206 rue des Asphodèles, FR - 34980 MONTFERRIER-SUR-LEZ
22 rue Paul Eluard, FR - 34080 MONTPELLIER
hereby state under oath to be the sole and true inventor of
DERIVATIVES OF 2-ACYLAMINO-4-PHENYLTHIAZOLE, PREPARATION METHOD THEREOF AND APPLICATION OF SAME IN THERAPEUTICS,

state as well that they assign without reservation or limitation, in favor of
sanofi-aventis,

a corporation organized and existing under the laws of France

domiciled in
174, Avenue de France
75013 PARIS
FRANCE

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia

CARAYON Pierre

CASELLAS Pierre

FLOUTARD Daniel

FRAISSE Pierre

JEGHAM Samir

LABEEUW Bernard

TRAPASO

Abajo firmado

Domiciliado en

Decla bajo juramento ser unico y verdadero inventor de DERIVADOS DE 2-ACILAMINO -4-FENILTIAZOL, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

Declar asimismoo que ced y transf sin reserva ni limitacion, a favor de la sociedad
SANOFI-AVENTIS

Organizada y existente de confomidad con las leyes de
FRANCIA

Domiciliada en 174, Avenue de France
75013 PARIS
Todos los derechos inherentes a dicha invencion y que la citatda sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la Republica de Colombia

Vu pour certification matérielle de la signature de M.CARAYON Pierre, CASELLAS Pierre, FLOUTARD Daniel, FRAISSE Pierre, JEGHAM Samir et LABEEUW Bernard apposée ci ...dessus
PARIS, le 05.10.05 .

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par Me KOENIG
3. - agissant en qualité de NOTAIRE
4. - est revêtu du sceau de SON ETUDE

ATTESTE

5. - à Paris le -6 OCT. 2005
7. - Par le Procureur Gl près la Cour d'Appel
8. - Sous N° 149 563 / 2005
9. - Sceau
Le signature

COUR D'APPEL DE PARIS

10

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 286/05 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 17 DE OCTUBRE DE 2005 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTA, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No.2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que hallan a continuación de un traspaso conferido en inglés y español por **(1) CARAYON Pierre; (2) CASELLAS Pierre; (3) FLOUTARD Daniel; (4) FRAISSE Pierre; JEGHAM Samir; y, (5) LABEEUW Bernard,** domiciliados respectivamente en 430, rue Jean Thuile, FR-34090 MONTPELLIER; 10, rue Carl Von Linné, FR-34090 MONTPELLIER; 5, allée des Cigales, FR-34980 COMBAILLAUX; 76, rue Serge Lifar, FR-34080 MONTPELLIER; y, 206, rue des Asphodèles, FR.34980 MONTPELLIER-SUR-LEZ, quienes declaran bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de "*DERIVADOS DE 2-ACILAMINO -4-FENILTIAZOL, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIOÓN EN TERAPÉUTICA* ". Así mismo, declaran ceder y transferir sin limitación a favor de **SANOFI-AVENTIS,** una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de **Francia**, domiciliada en **174, Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCIA** todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

Firma ilegible de CARAYON Pierre, CASELLAS Pierre, FLOUTARD Daniel, FRAISSE Pierre, JEGHAM Samir, y, LABEEUW Bernard.

286/05

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

Bogotá, D.C., 17 de octubre de 2005

Legalización de la firma de CARAYON Pierre, CASELLAS Pierre, FLOUTARD Daniel, FRAISSE Pierre, JEGHAM Samir, y, LABEEUW Bernard por el Señor Alain Koenig, Notario. Dado en Paris, el 05 de octubre de 2005. Firma ilegible del Notario.

APOSTILLA

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

1. - República Francesa

   El presente documento público

2. - ha sido firmado por el Señor Alain Koenig

3. - obrando en calidad de Notario

4. - con sello de su Notaria

CERTIFICADO

5. - En Paris 6. - El 06 de octubre de 2005

7. - Por el Procurador General del Tribunal Superior.

8. - Bajo el número 149563/2005

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

10. - Firma ilegible.

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

Traducción oficial No. 286/05

Colo: 14775-841-004-6

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., 17 de octubre de 2005

286/05

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAROL
Res. Ministerio No. 2680/91

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Jean - Jacques F. Burgin

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA. 19 OCT 2005

REPUBLICA DE COLOMBIA
Juan Manuel Santos Calderón
Ministro de Defensa Nacional
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD EL TEXTO

2005 OCT 19 P 12:49

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

170537

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

(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
11 novembre 2004 (11.11.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/096798 A2

(51) Classification internationale des brevets[7] : C07D 417/12

(21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR2004/000981

(22) Date de dépôt international : 22 avril 2004 (22.04.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
03/05213 25 avril 2003 (25.04.2003) FR

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **CARAYON, Pierre** [FR/FR]; 430, rue Jean Thuile, F-34090 Montpellier (FR). **CASELLAS, Pierre** [FR/FR]; 10, rue Carl von Linné, F-34090 Montpellier (FR). **FLOUTARD, Daniel** [FR/FR]; 5, allée des Cigales, F-34980 Combaillaux (FR). **FRAISSE, Pierre** [FR/FR]; 76, rue Serge Lifar, F-34080 Montpellier (FR). **JEGHAM, Samir** [TN/FR]; 206, rue des Asphodelles, F-34980 Montferrier-Sur-Lez (FR). **LABEEUW, Bernard** [FR/FR]; 22, rue Paul Eluard, F-34080 Montpellier (FR).

(74) Mandataire : **MONAIN, Patrice**; Sanofi-Aventis, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

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

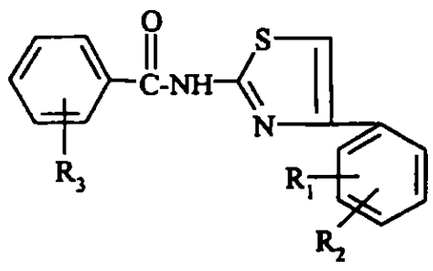
(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :
— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: DERIVATIVES OF 2-ACYLAMINO-4-PHENYLTHIAZOLE, PREPARATION METHOD THEREOF AND APPLICATION OF SAME IN THERAPEUTICS

(54) Titre : DERIVES DE 2-ACYLAMINO-4-PHENYLTHIAZOLE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to derivatives of 2-acylamino-4-phenylthiazole, having general formula (I). The invention also relates to the preparation method thereof and to the application of same in therapeutics.

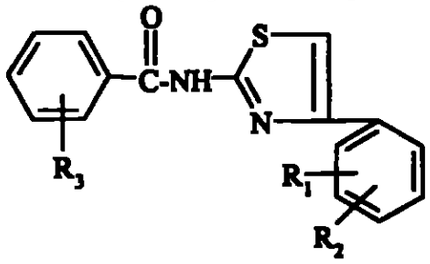
(57) Abrégé : L'invention concerne des dérivés de 2-acylamino-4-phénylthiazole de formule générale (I). Procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

WO 2004/096798 A2

DERIVES DE 2-ACYLAMINO-4-PHENYLTHIAZOLE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

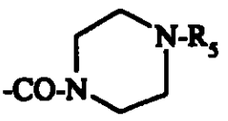
La présente invention se rapporte à des dérivés de 2-acylamino-4-phénylthiazole, à leur préparation et à leur application en thérapeutique.

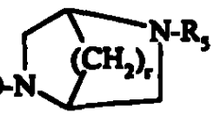
La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I) :

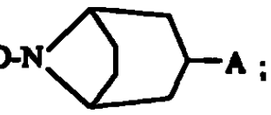


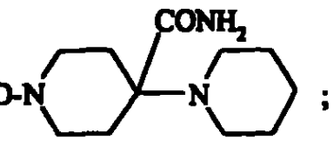
(I)

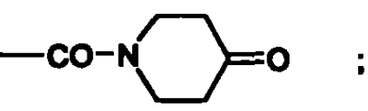
dans laquelle :

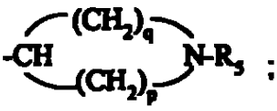
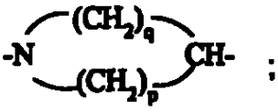
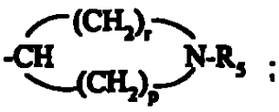
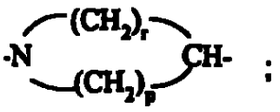
- R_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe $(C_1\text{-}C_4)$alkyle, trifluoroéthyle, hydroxyle, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxy, trifluorométhoxy, trifluoroéthoxy, $(C_3\text{-}C_8)$ cycloalkyloxy, allyloxy, cyclopropylméthoxy, $(C_1\text{-}C_4)$alkylthio ;
- R_2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe $(C_1\text{-}C_8)$alkyle, trifluoroéthyle, perfluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyle, $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkyle, phényle, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxy, trifluorométhoxy, trifluoroéthoxy, allyloxy, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkylméthoxy, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyloxy, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkylméthyle ;
- R_3 représente un groupe choisi parmi :
  - a) a1) -O-$(C_2\text{-}C_4)$alk-A ;
    a2) -O-$(C_1\text{-}C_4)$alk-B ;
    a3) -O-E ;
  - b) -$(C_1\text{-}C_4)$alk-A ;
  - c) -B ;
  - d) d1) -$(C_1\text{-}C_4)$alk-NR_4-$(C_2\text{-}C_3)$alk-A ;
    d2) -$(C_1\text{-}C_4)$alk-NR_4-$(C_1\text{-}C_3)$alk-B ;
  - e) e1) -$CONR_4$-$(C_2\text{-}C_4)$alk-A ;
    e2) -$CONR_4$-$(C_1\text{-}C_4)$alk-B ;
    e3) -$CONR_4$-E ;
  - f) f1) -CO-D-$(C_1\text{-}C_2)$alk-A ;
    f2) -CO-G-A ;
    f3)  ;

f4)  ;

f5)  ;

f6)  ;

f7)  ;

- R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe $(C_1\text{-}C_4)$alkyle ;
- A représente un groupe NR_5R_6 ;
- B représente un groupe  ;
- D représente un groupe  ;
- E représente un groupe  ;
- G représente un groupe  ;
- R_5 et R_6 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe $(C_1\text{-}C_6)$alkyle, allyle, $(C_2\text{-}C_4)$ alk-O-$(C_1\text{-}C_4)$alkyle, $(C_2\text{-}C_4)$alk-OH, $(C_1\text{-}C_3)$alk-CON$(R_4)_2$, $(C_2\text{-}C_3)$alk-NHCO-$(C_1\text{-}C_4)$alkyle, $(C_3\text{-}C_7)$cycloalkyle, $(C_3\text{-}C_7)$cycloalkylméthyle, -CO-$(C_1\text{-}C_4)$alkyle, pyrrolidinyle éventuellement substitué par un groupe -CO-$(C_1\text{-}C_4)$alkyle, benzyle,

tétrahydropyranyle, tétrahydropyranylméthyle, diméthyltétrahydropyranyle, tétrahydrofuryle, tétrahydrofurylméthyle ;

- ou R_5 et R_6 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi : aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, perhydroazépinyle, morpholinyle, pipérazinyle, tropanyle, quinuclidinyle, 2-azabicyclo[2,2,1]heptanyle, 2-azabicyclo[2,2,2]octanyle, lesdits radicaux hétérocycliques étant non substitués ou substitués par un groupe phényle, halogénophényle, trifluorométhylphényle, trifluorométhyle, hydroxy, méthoxy, hydroxyméthyle, méthoxyméthyle, formamido, trifluoroacétylamino, un groupement $-NR_4R_7$, tetrahydropyran-4-ylamino, $-CON(R_4)_2$, $-CONR_4R'_4$, $-CH_2CON(R_4)_2$, (C_1-C_4)alkyle-$CONR_4$-, (C_3-C_8)cycloalkyle-$CONR_4$-, (C_1-C_4)alkyle-$OCONR_4$-, (C_3-C_8)cycloalkyle-$OCONR_4$-, $((C_1-C_4)$alkyle-$OCO-)_2N$-, (C_1-C_4)alkyle-COO- ; ou substitués par un ou plusieurs groupes méthyle ;
- R'_4 représente un groupe $(CH_2)_s$ lié à l'atome de carbone porteur de $-CONR_4R'_4$;
- R_7 représente un atome d'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un groupe $-SO_2CH_3$ ou R_4 et R_7 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical pyrrolidinyle ou piperidinyle ;
- p représente 1, 2, 3, 4 ou 5 ;
- q représente 0, 1 ou 2 ;
- r représente 1 ou 2 ;
- s représente 2 ou 3 ;
- p + q étant inférieur ou égal à 5 ;
- p + r étant inférieur ou égal à 5 ;
- alk représente un alkylène ;

à la condition que R_1 et R_2 ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène.

Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention. De même, les stéréoisomères axiaux et équatoriaux, endo et exo, ainsi que leurs mélanges font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

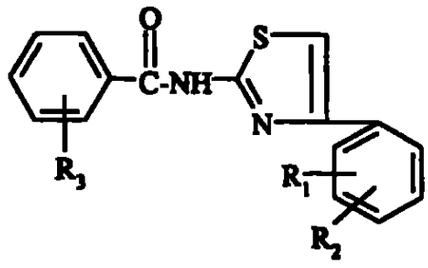
Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé monovalent linéaire ou ramifié comportant 1 à 4 atomes de carbone ou, le cas échéant, 1 à 8 atomes de carbone. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*butyle, pentyle, néopentyle, *tert*pentyle, etc ;
- un groupe cycloalkyle : un groupe alkyle cyclique comportant 3 à 8 atomes de carbone ou, le cas échéant, 3 à 10 atomes de carbone, éventuellement ponté. A titre d'exemples, on peut citer les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle, adamantyle ;
- un groupe alcoxy : un radical -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- un groupe alkylène : un groupe aliphatique saturé bivalent linéaire ou ramifié comportant 1 à 3 atomes de carbone ou, le cas échéant, 2 à 3 ou 2 à 4 atomes de carbone.

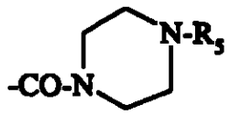
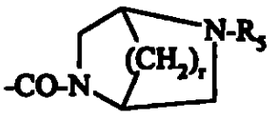
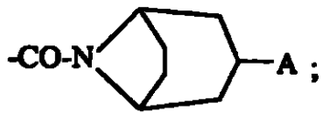
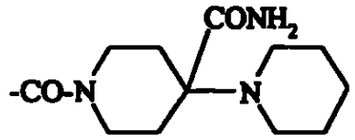
Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer un premier sous-groupe de composés qui répondent à la formule générale (I') :

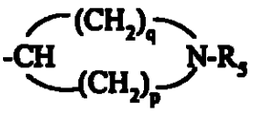
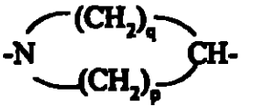


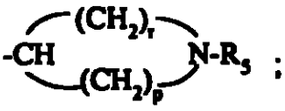
(I')

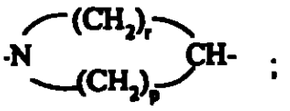
dans laquelle :

- R_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C_1-C_4)alkyle, trifluoroéthyle, hydroxyle, (C_1-C_4)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluoroéthoxy, (C_3-C_8) cycloalkyloxy, allyloxy, cyclopropylméthoxy, (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C_1-C_8)alkyle, trifluoroéthyle, perfluoro(C_1-C_4)alkyle, (C_3-C_{10})cycloalkyle, phényle, (C_1-C_8)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluoroéthoxy, allyloxy, (C_3-C_8)cycloalkylméthoxy, (C_3-C_8)cycloalkyloxy, (C_3-C_8)cycloalkylméthyle ;

- R_3 représente un groupe choisi parmi :
  - g) a1) -O-(C_2-C_4)alk-A ;
    a2) -O-(C_1-C_4)alk-B ;
    a3) -O-E ;
  - h) -(C_1-C_4)alk-A ;
  - i) -B ;
  - j) d1) -(C_1-C_4)alk-NR_4-(C_2-C_3)alk-A ;
    d2) -(C_1-C_4)alk-NR_4-(C_1-C_3)alk-B ;
  - k) e1) -$CONR_4$-(C_2-C_4)alk-A ;
    e2) -$CONR_4$-(C_1-C_4)alk-B ;
    e3) -$CONR_4$-E ;
  - l) f1) -CO-D-(C_1-C_2)alk-A ;
    f2) -CO-G-A ;
    f3)  ;
    f4)  ;
    f5)  ;
    f6)  ;

- R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle ;
- A représente un groupe NR_5R_6 ;
- B représente un groupe  ;
- D représente un groupe  ;

- E représente un groupe  ;

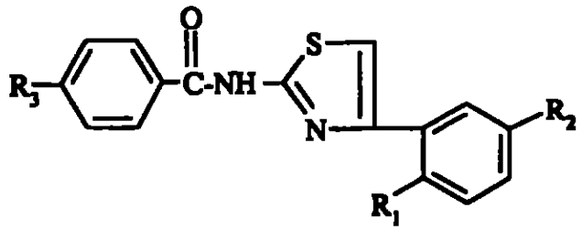
- G représente un groupe  ;

- R_5 et R_6 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_6)alkyle, allyle, (C_2-C_4) alk-O-(C_1-C_4)alkyle, (C_2-C_4)alk-OH, (C_1-C_3)alk-CON$(R_4)_2$, (C_2-C_3)alk-NHCO-(C_1-C_4)alkyle, (C_3-C_7)cycloalkyle, (C_3-C_7)cycloalkylméthyle, benzyle, tétrahydropyranyle, tétrahydropyranylméthyle, diméthyltétrahydropyranyle, tétrahydrofuryle, tétrahydrofurylméthyle ;
- ou R_5 et R_6 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi : aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, perhydroazépinyle, morpholinyle, pipérazinyle, tropanyle, quinuclidinyle, 2-azabicyclo[2,2,1]heptanyle, 2-azabicyclo[2,2,2]octanyle, lesdits radicaux hétérocycliques étant non substitués ou substitués par un groupe phényle, halogénophényle, trifluorométhylphényle, trifluorométhyle, hydroxy, méthoxy, hydroxyméthyle, méthoxyméthyle, formamido, trifluoroacétylamino, un groupement $-NR_4R_7$, tetrahydropyran-4-ylamino , $-CON(R_4)_2$, $-CONR_4R'_4$, $-CH_2CON(R_4)_2$, (C_1-C_4)alkyle-$CONR_4$-, (C_1-C_4)alkyle-$OCONR_4$-, (C_1-C_4)alkyle-COO- ; ou substitués par un ou plusieurs groupes méthyle ;
- R'_4 représente un groupe $(CH_2)_s$ lié à l'atome de carbone porteur de $-CONR_4R'_4$;
- R_7 représente un atome d'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, ou R_4 et R_7 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical pyrrolidinyle ou piperidinyle ;
- p représente 1, 2, 3, 4 ou 5 ;
- q représente 0, 1 ou 2 ;
- r représente 1 ou 2 ;
- s représente 2 ou 3 ;
- p + q étant inférieur ou égal à 5 ;
- p + r étant inférieur ou égal à 5 ;
- alk représente un alkylène ;

à la condition que R_1 et R_2 ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut citer un deuxième sous-groupe de composés qui se définissent comme suit :

R_1 est en position -2 du phényle et/ou R_2 est en position -5 et/ou R_3 est en position -4 de l'autre phényle ; ainsi plus particulièrement, on peut citer les composés de formule :



(Ia)

dans laquelle R_1, R_2, R_3 sont tels que définis pour (I).

Parmi ces composés, un autre sous-groupe de composés de formule (Ia) sont ceux dans laquelle :

- R_1 représente un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_4)alkyle, hydroxyle, (C_1-C_4)alcoxy, (C_3-C_8)cycloalkyloxy, allyloxy, cyclopropylméthoxy, (C_1-C_4)alkylthio ; et/ou
- R_2 représente un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_8)alkyle, trifluorométhyle, (C_3-C_{10})cycloalkyle, phényle, (C_1-C_8)alcoxy, allyloxy, (C_3-C_8)cycloalkylméthoxy, (C_3-C_8)cycloalkyloxy, (C_3-C_8)cycloalkylméthyle ; et/ou
- R_3 représente un groupe choisi parmi les groupes a), b), c), d), e), f), tels que définis ci-dessus pour (I).

Plus particulièrement, parmi ces composés on peut citer les composés dans lesquels:

- R_1 représente un groupe (C_1-C_4)alcoxy, cyclopropylméthoxy ou (C_1-C_4)alkylthio ; et/ou
- R_2 représente un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_8)alkyle, trifluorométhyle, (C_3-C_{10})cycloalkyle ou (C_1-C_8)alcoxy; et/ou
- R_3 représente un groupe f2 ou e2.

Parmi les composés de formule (I) de l'invention, on peut citer notamment les composés suivants :

- 4-((4-[3-(R)-(acétylamino)pyrrolidin-1-yl]pipéridin-1-yl)carbonyl)-N-[4-(5-butyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]benzamide;
- ester éthylique (1-(1(4-(4-(5-Butyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-piperidin-4-yl)-pyrrolidin-3-yl) de l'acide carbamique;

- N-(4-(5-butyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(3-(R) acetylamino-pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide;
- N-(4-(5-butyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide;
- N-(4-(5-Cyclohexyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(2-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-ethoxy)-benzamide;
- N-(4-(5-Ethyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(3-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-propyl)-benzamide;
- N-(4-(5-cyclohexyl-2-ethoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide;
- N-(4-(5-cyclohexyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-N'-pyrrolidin-2-ylmethyl-terephtalamide;
- N-(4-(5-butyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(3-(R)-(cyclopropanecarbonyl-amino)-pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide;
- N-(4-(5-butyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(3-(R)-isobutyrylamino-pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide;
- N-(4-(5-cyclohexyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide;
- N-(4-(5-butyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(3-(R)-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide;
- N-(4-(5-Butyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-N'-((S)-(1-ethyl-pyrrolidin-2-yl)-methyl)-terephtalamide;
- N-(4-(5-butyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide;
- N-(4-(5-butyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(3-(S)-acetylamino-pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide;
- N-(4-(5-Ethyl-2-ethoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-N'-piperidin-3-yl-terephtalamide;
- N-(4-(5-Ethyl-2-ethoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(3-(R)-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide;
- N-(4-(5-Ethyl-2-ethoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-N'-((S)-(1-ethyl-pyrrolidin-2-yl)-methyl)-terephtalamide;
- N-(4-(5-Cyclohexyl-2-ethoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-N'-((S)-(1-ethyl-pyrrolidin-2-yl)-methyl)-terephtalamide;
- N-(4-(5-Cyclohexyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-N'-((S)-(1-ethyl-pyrrolidin-2-yl)-methyl)-terephtalamide;

- N-(4-(5-Cyclopentyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide;
- N-(4-(5-Hexyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(tetrahydro-pyran-4-ylamino)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide;
- N-(4-(5-Cyclohexyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(3-(R)-acetylamino-pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide;
- N-(4-(5-Butyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(3-(R)-formylamino-pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide;
- N-(4-(5-Cyclohexyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(3-(S)-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide;
- N-(4-(5-Propyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(3-(R)-acetylamino-pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide;
- N-(4-(5-Cyclopentyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(3-(R)-acetylamino-pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide;
- Ester ethylique de l'acide 1-(1-(4-(4-(5-Butyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-benzoyl)-piperidin-4-yl)-pyrrolidin-3-(R)-yl propionique;
- N-(4-(5-Cyclohexyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(3-(R)-propionylamino-pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide;
- N-(4-(5-Cyclohexyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(3-(R)-butyrylamino-pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide;
- N-(4-(5-Cyclohexyl-2-ethoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(3-(R)-acetylamino-pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide;
- N-(4-(5-Ethyl-2-ethoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide;
- N-(4-(5-Ethyl-2-ethoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-N'-((R)-(1-ethyl-pyrrolidin-2-yl)-methyl)-terephtalamide;
- Ester methylique de l'acide 1-(1-(4-(4-(5-Butyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-piperidin-4-yl)-pyrrolidin-3-yl)-carbamique;
- N-(4-(5-Cyclopentyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(3-(R)-propionylamino-pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide;
- N-(4-(5-Butyl-2-ethoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(3-(R)-propionylamino-pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide;
- N-(4-(5-Cyclopentyl-2-ethoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(3-(R)-propionylamino-pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide;
- Ester ethylique de l'acide 1-(1-(4-(4-(5-Cyclopentyl-2-ethoxy-phenyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-piperidin-4-yl)-pyrrolidin-3-yl)-carbamique.

Certains des composés de formule (I) peuvent également servir en tant qu'intermédiaires pour la préparation d'autres composés de formule (I), ainsi qu'il apparaîtra dans les exemples donnés ci-après.

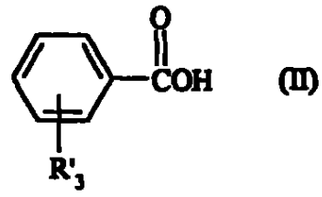
Dans ce qui suit, on entend par groupe protecteur Pg un groupe qui permet, d'une part, de protéger une fonction réactive telle qu'un hydroxy ou une amine pendant une synthèse et, d'autre part, de régénérer la fonction réactive intacte en fin de synthèse. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que des méthodes de protection et de déprotection sont données dans « Protective Groups in Organic Synthesis », Green *et al.*, 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York).

On entend par groupe partant, dans ce qui suit, un groupe pouvant être facilement clivé d'une molécule par rupture d'une liaison hétérolytique, avec départ d'une paire électronique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe lors d'une réaction de substitution, par exemple. De tels groupes partants sont, par exemple, les halogènes ou un groupe hydroxy activé tel qu'un mésyle, tosyle, triflate, acétyle, etc. Des exemples de groupes partants ainsi que des références pour leur préparation sont donnés dans « Advances in Organic Chemistry », J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, p. 310-316.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) par le procédé qui suit.

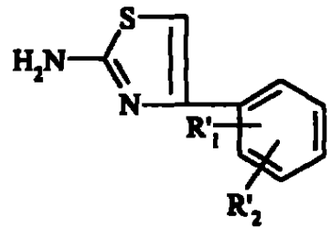
Ce procédé est caractérisé en ce que :

on traite un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



(II)

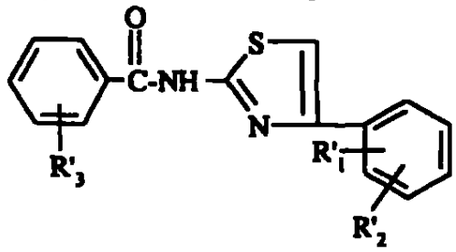
dans laquelle R'_3 représente R_3 tel que défini ci-dessus pour (I) ou un précurseur de R_3, par un dérivé de 2-aminothiazole de formule :



(III)

dans laquelle R'_1 et R'_2 représentent respectivement R_1 et R_2 ou des précurseurs de R_1 et R_2 tels que définis pour (I) ;

puis, le cas échéant, on transforme le composé ainsi obtenu de formule :



(IV)

dans laquelle R'_1, R'_2 et R'_3 sont respectivement R_1, R_2 ou R_3 des précurseurs de R_1, R_2 et R_3, en un composé de formule (I).

Par précurseur de R_1, R_2 et respectivement R_3, on entend un substituant pouvant être transformé en R_1, R_2 et respectivement R_3 par une ou plusieurs réactions chimiques.

Par dérivé fonctionnel d'un acide de formule (II), on entend un chlorure d'acide, un anhydride mixte ou symétrique, ou encore l'acide opportunément activé par exemple avec l'hexafluoro phosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino) phosphonium (BOP) ou le O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tétraméthyluronium hexafluorophosphate (HBTU) ou le O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tétraméthyluronium tétrafluoroborate (TBTU), par exemple.

La première étape est effectuée dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane, l'acétonitrile, le THF ou le DMF, en milieu basique.

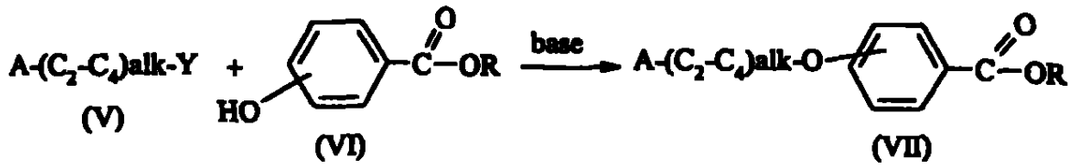
Les composés de formule (II) sont préparés par des méthodes connues qui varient selon la valeur du substituant R_3 ou R'_3 du composé de formule (II).

Dans les schémas qui suivent, on considère que les groupes R'_1 et R'_2 qui représentent respectivement R_1 et R_2 ou un précurseur de R_1 et R_2 peuvent être transformés dans une étape ultérieure en utilisant des réactions connues de l'homme de l'art.

Lorsqu'un ou plusieurs subsitutants R'_1, R'_2 et/ou R'_3 représentent un groupement contenant une fonction amine ou hydroxyle, ces fonctions peuvent être protégées intermédiairement : une fonction amine peut ère protégée par un groupement alcanoyle, benzyle, *tert*-butoxycarbonyle (Boc), benzyloxycarbonyle, ou 9-fluorénylméthoxycarbonyle (Fmoc), par exemple ; une fonction hydroxyle peut être protégée sous forme d'éther ou d'ester, par exemple.

Pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle R_3 représente un groupe a) tel que défini pour (I) on peut préparer un composé de formule (II) dans laquelle R_3 représente un groupe a) en procédant selon le Schéma réactionnel ci-après, exemplifié pour a1), puis utiliser le procédé selon l'invention.

SCHEMA 1



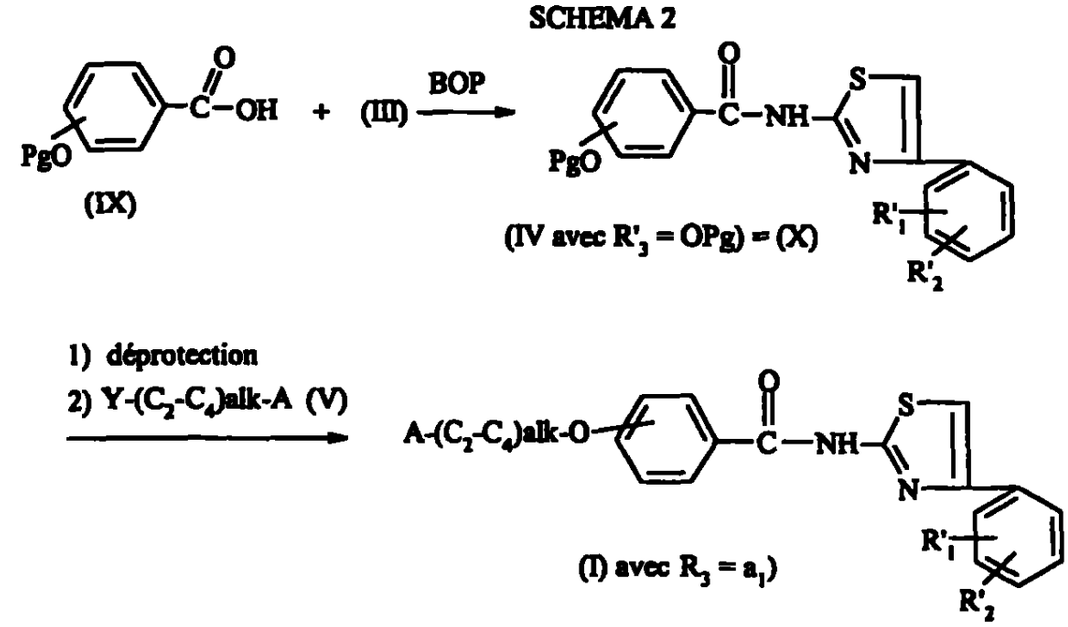
Y = groupe partant

R = (C_1-C_4)alkyle.

On peut également procéder selon le Schéma 1, mais remplacer dans le composé de formule (V), le groupe partant Y par un groupe hydroxyle, selon la réaction de Mitsunobu, Bull. Chem. Soc. Japan, 1967, 40, 2380.

Alternativement, pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle R_3 représente un groupe a), on peut préparer un composé de formule (IV) contenant un groupe R'_3 précurseur de R_3, puis dans une étape ultérieure le transformer en groupe R_3 selon le Schéma réactionnel suivant :

SCHEMA 2



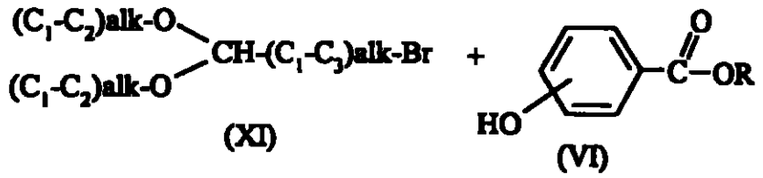
Y : groupe partant.

Pg : groupement protecteur de l'oxygène, tel que *tert*-butyle, benzoyle ou arylsulfonyle, par exemple.

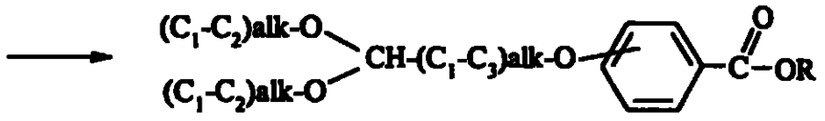
En remplaçant le composé de formule (V) par un composé de formule Y-E dans laquelle E est tel que décrit ci-dessus, le substituant R_5 étant éventuellement remplacé par un groupe protecteur de l'azote, on obtient un composé de formule (I) dans laquelle R_3 = a3).

On peut également préparer un composé de formule (I) dans laquelle R_3 représente a) à partir d'un composé comprenant un groupe R'_3, précurseur de R_3, selon le Schéma réactionnel ci-après :

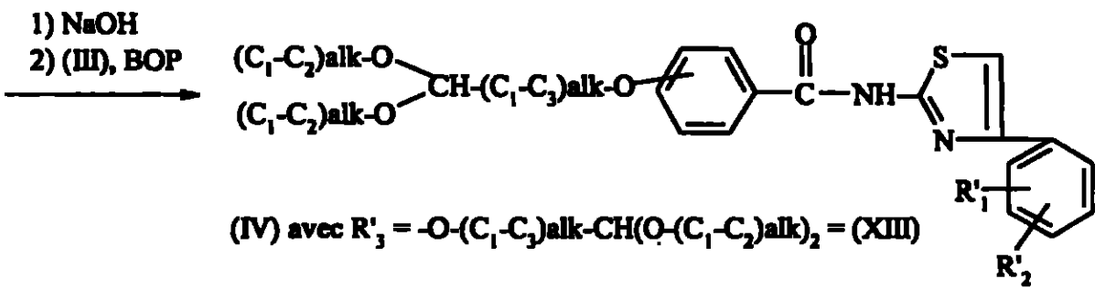
SCHEMA 3



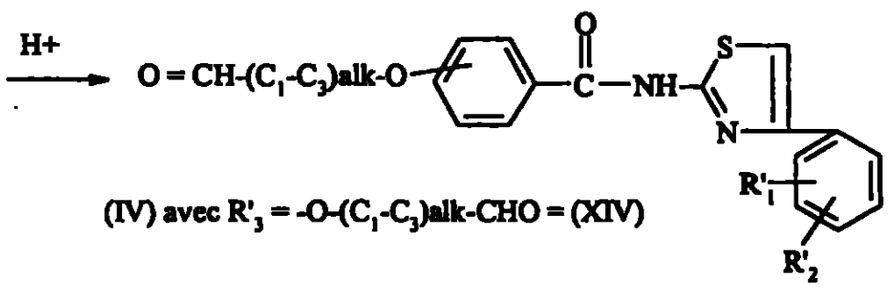
(XI) (VI)



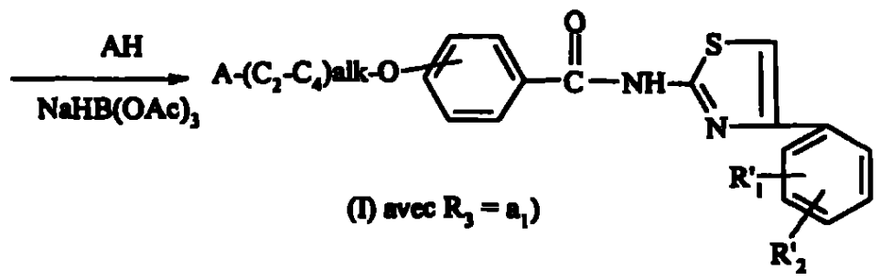
(XII)



(IV) avec R'_3 = -O-(C_1-C_3)alk-CH(O-(C_1-C_2)alk)$_2$ = (XIII)



(IV) avec R'_3 = -O-(C_1-C_3)alk-CHO = (XIV)

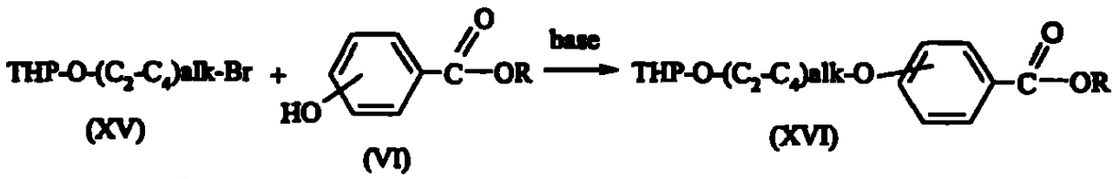


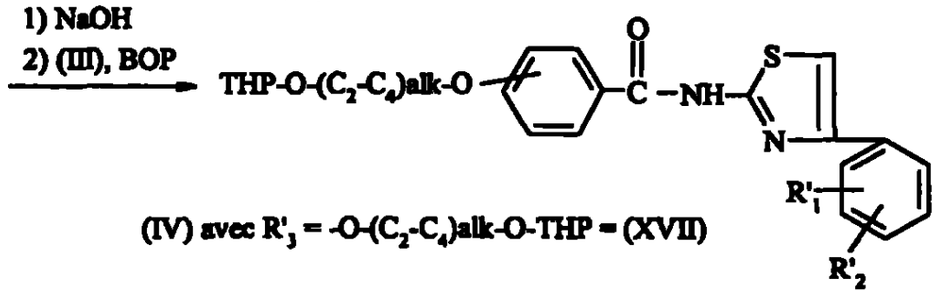
(I) avec $R_3 = a_1$)

A la dernière étape, l'addition de l'amine est effectuée selon Synth. Commun., 1998, 28 (10), 1897-1905, J. Org. Chem., 1992, 57 (11), 3218-3225, J. Org. Chem, 1996, 61, 3849-3862, Tetrahedron Lett., 1990, 31, 5595-5598.

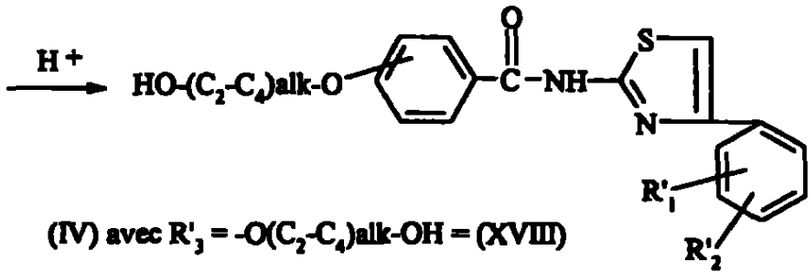
Une autre façon de préparer un composé de formule (I) dans laquelle R_3 représente un groupe a), à partir d'un composé de formule (IV) contenant R'_3 précurseur de R_3 est représentée dans le Schéma réactionnel ci-après :

SCHEMA 4

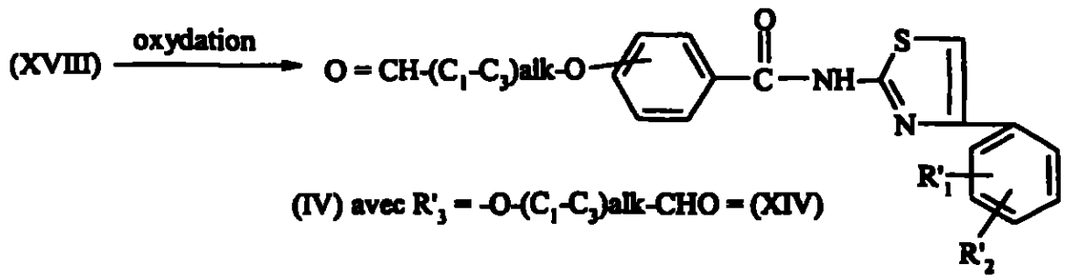




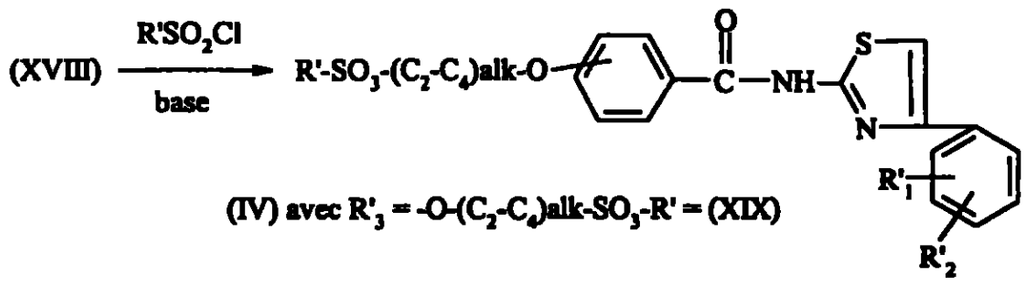
(IV) avec R'_3 = -O-(C_2-C_4)alk-O-THP = (XVII)



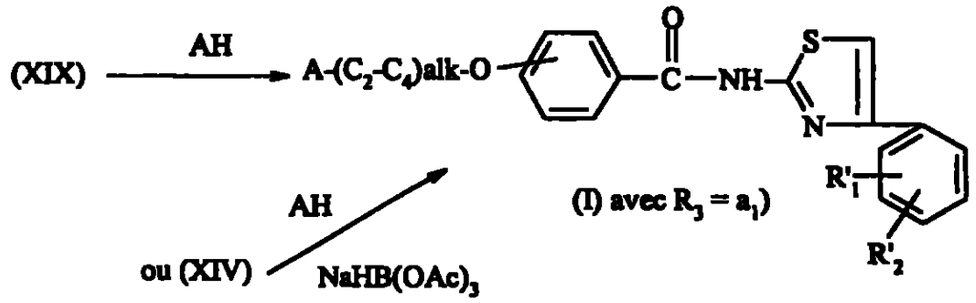
(IV) avec R'_3 = -O(C_2-C_4)alk-OH = (XVIII)



(IV) avec R'_3 = -O-(C_1-C_3)alk-CHO = (XIV)



(IV) avec R'_3 = -O-(C_2-C_4)alk-SO_3-R' = (XIX)



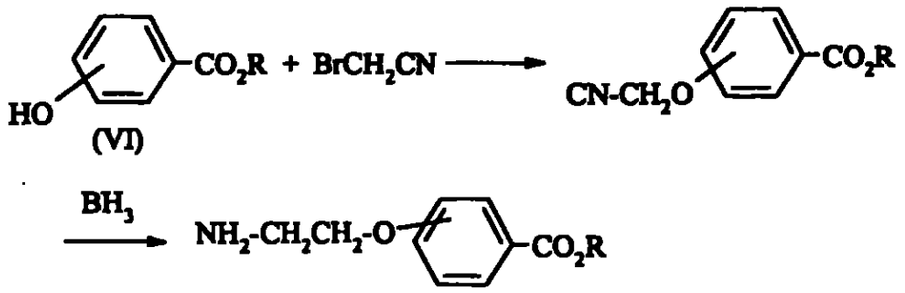
R' = méthyle ou tolyle

THP = tétrahydropyran-2-yle.

La transformation du composé de formule (XVIII) par oxydation peut être effectuée par une oxydation de Swern, par exemple.

Un exemple de préparation d'un composé de formule (II) dans laquelle R'_3 = a1) est explicité ci-après :

SCHEMA 5

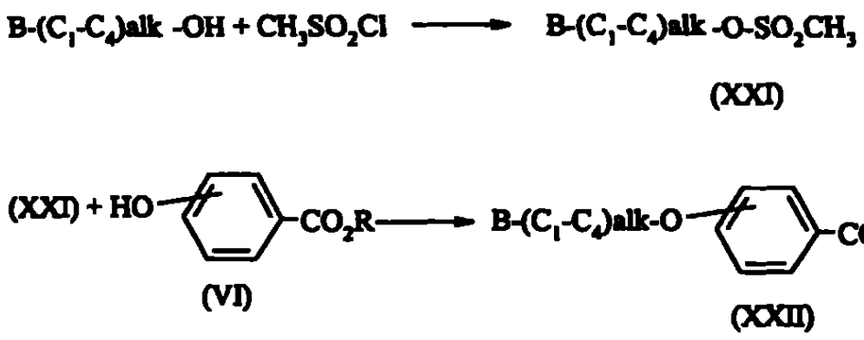


(II) avec R'_3 = -O$CH_2CH_2NH_2$ = (XX)

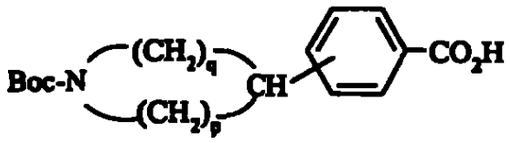
A partir du composé (XX) ainsi obtenu, on peut ensuite préparer différents composés (II) en substituant convenablement l'amine primaire.

Pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle R_3 est un groupe a2) ou a3), on peut également procéder par action d'un composé de formule (II) dans laquelle R_3 = a2) ou a3) sur un composé de formule (III) ; le composé de formule (II) étant préparé selon le Schéma réactionnel suivant exemplifié pour a2) :

SCHEMA 5 bis



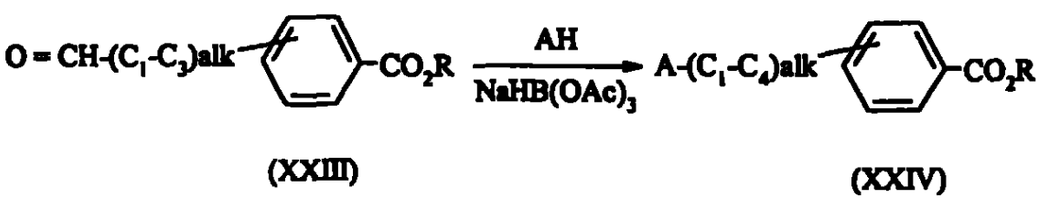
Les acides de formule :



permettent de préparer des composés de formule (IV) dans laquelle R'3 = c), par action sur un aminothiazole de formule (III).

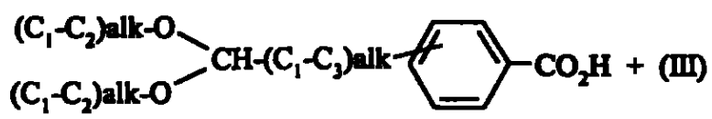
Pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle R_3 est un groupe b), on peut procéder par action d'un composé de formule (II) dans laquelle R_3 = b) sur un composé de formule (III) ; le composé de formule (II) ou son ester étant préparé selon le Schéma réactionnel suivant :

SCHEMA 6

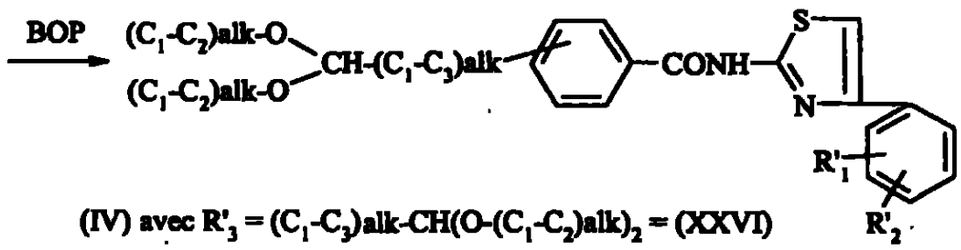


On peut également préparer un composé de formule (I) dans laquelle R_3 est un groupe b) en procédant selon le Schéma réactionnel ci-après qui reprend, en les adaptant au cas présent, les étapes du Schéma 3 :

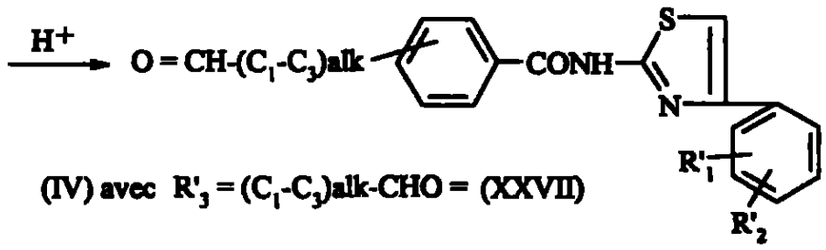
SCHEMA 7



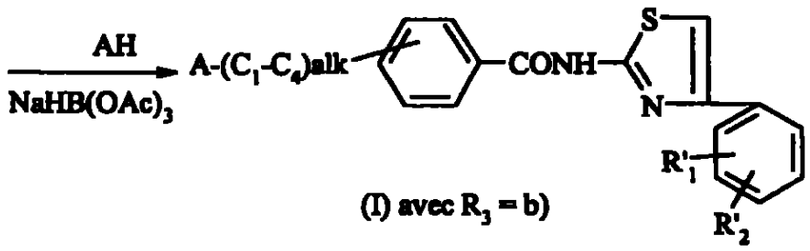
(XXV)



(IV) avec $R'_3 = (C_1\text{-}C_3)alk\text{-}CH(O\text{-}(C_1\text{-}C_2)alk)_2$ = (XXVI)



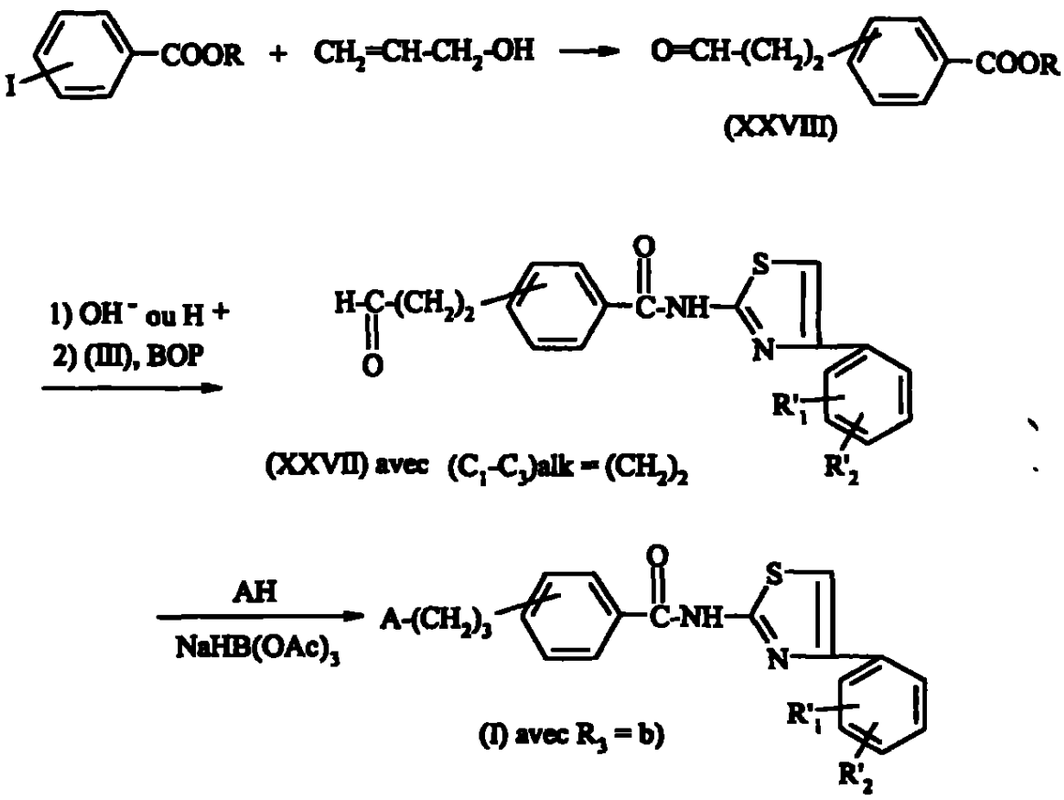
(IV) avec $R'_3 = (C_1\text{-}C_3)alk\text{-}CHO$ = (XXVII)



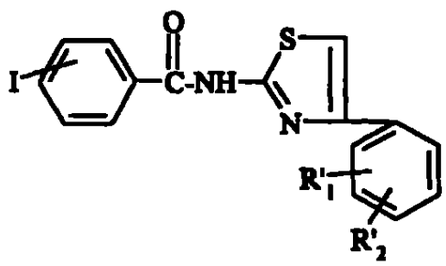
(I) avec R_3 = b)

Dans le cas particulier où l'on prépare un composé de formule (I) dans laquelle R_3 représente un groupe b), avec $(C_1\text{-}C_4)alk = (CH_2)_3$ on peut transformer un composé de formule (IV) dans laquelle R'_3 est un précurseur de b) en un composé de formule (I) selon le Schéma réactionnel suivant :

SCHEMA 8



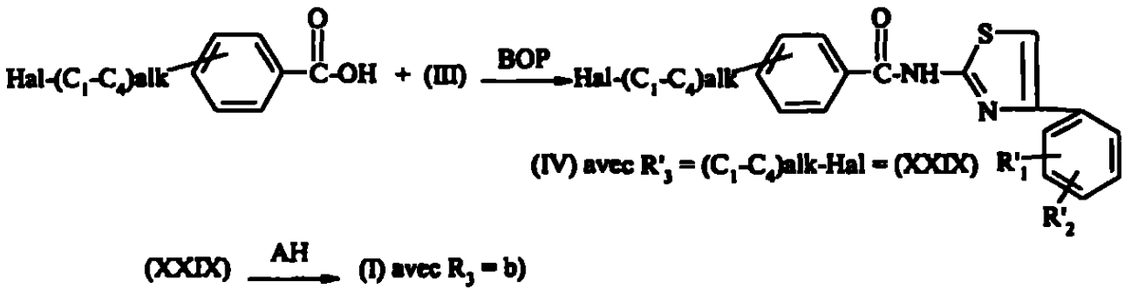
Le composé de formule (XXVII) peut également être obtenu par action de l'acide iodobenzoïque sur un composé de formule (III), puis par action du prop-2-èn-1-ol sur le composé ainsi obtenu de formule (XXVII bis) :



On peut également préparer un composé de formule (I) dans laquelle R_3 est b), selon le Schéma réactionnel suivant :

22

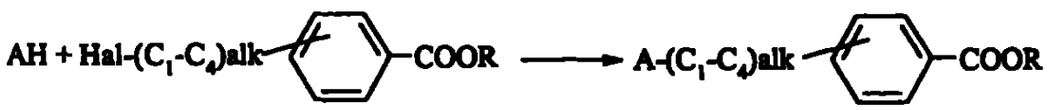
SCHEMA 9



Hal : atome d'halogène, préférentiellement de chlore.

De manière similaire, on peut également préparer un composé de formule (I) dans laquelle R_3 = b) à partir d'un composé de formule (II) préparé selon le Schéma ci-après :

SCHEMA 10



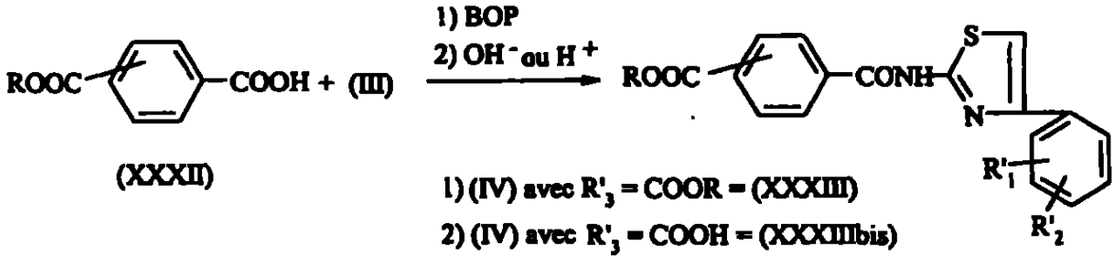
(XXX) (XXXI)

Les composés de formule (II) dans laquelle R_3 = c) peuvent être préparés selon Syn. Lett., 1998, 4, 379-380.

Les procédés de préparation des composés de formule (I) dans laquelle R_3 est un groupe d) sont effectués de manière semblable à ceux décrits pour la préparation des composés (I) dans lesquels R_3 = b).

Pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle R_3 est un groupe amide substitué (groupes e) et f)) on peut procéder selon l'un des Schémas 11 ou 12 ci-après qui illustrent le cas où R_3 = e1) :

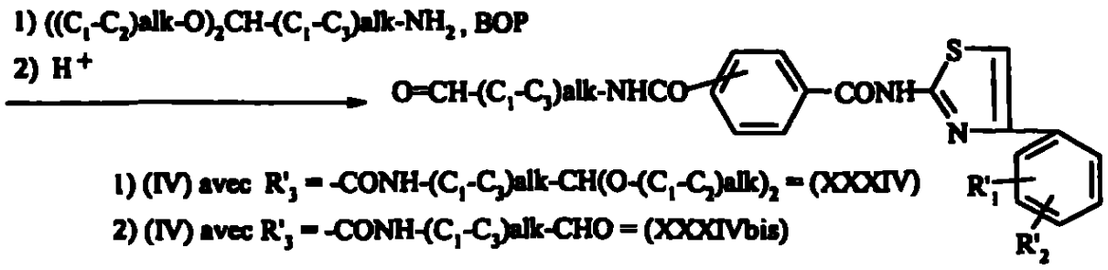
SCHEMA 11



(XXXII)

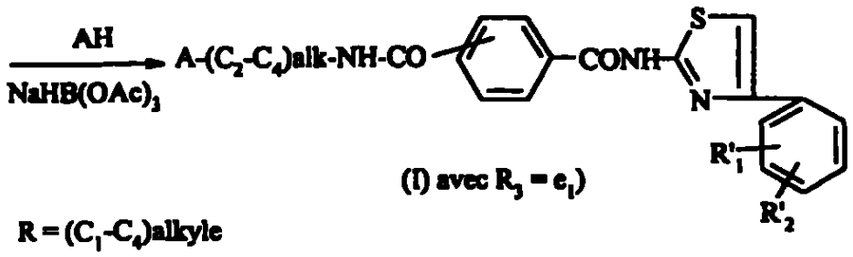
1) (IV) avec R'3 = COOR = (XXXIII)

2) (IV) avec R'3 = COOH = (XXXIIIbis)



1) (IV) avec R'_3 = -CONH-(C_1-C_3)alk-CH(O-(C_1-C_2)alk)$_2$ = (XXXIV)

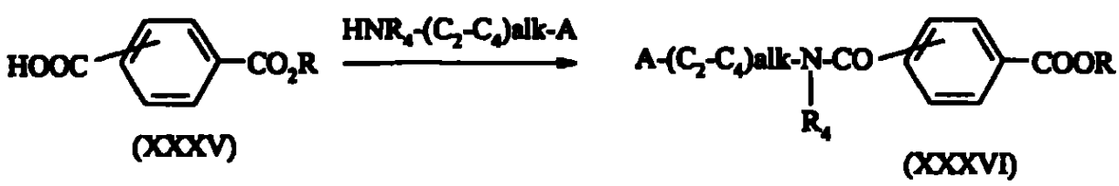
2) (IV) avec R'_3 = -CONH-(C_1-C_3)alk-CHO = (XXXIVbis)



(I) avec $R_3 = e_1$)

R = (C_1-C_4)alkyle

SCHEMA 12



(XXXV) (XXXVI)

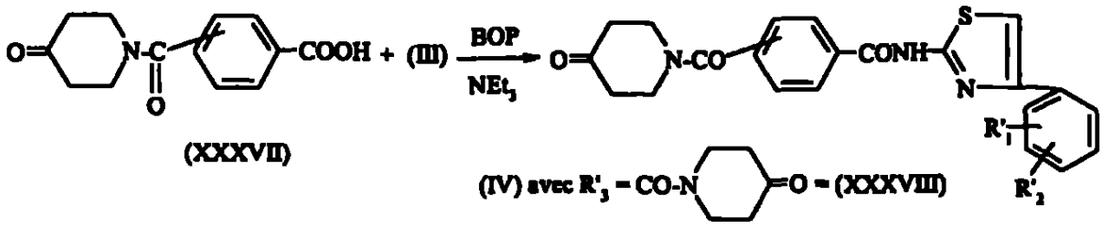
(XXXVI) —(1) OH^- ou H^+, (2) (III), BOP→ (I) avec $R_3 = e_1$)

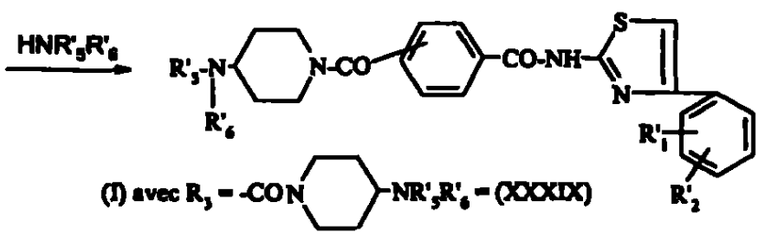
Selon ce mode opératoire, en utilisant comme produit de départ un composé de formule (XXXIIIbis), que l'on fait réagir sur une diamine de formule NHR_4-(C_2-C_4)alk-A, on obtient directement un composé de formule (I) avec R_3 = e1).

Dans le cas particulier où R_3 est un groupe f2), et G représente un groupe pipéridine on peut procéder selon le Schéma ci-après :

23

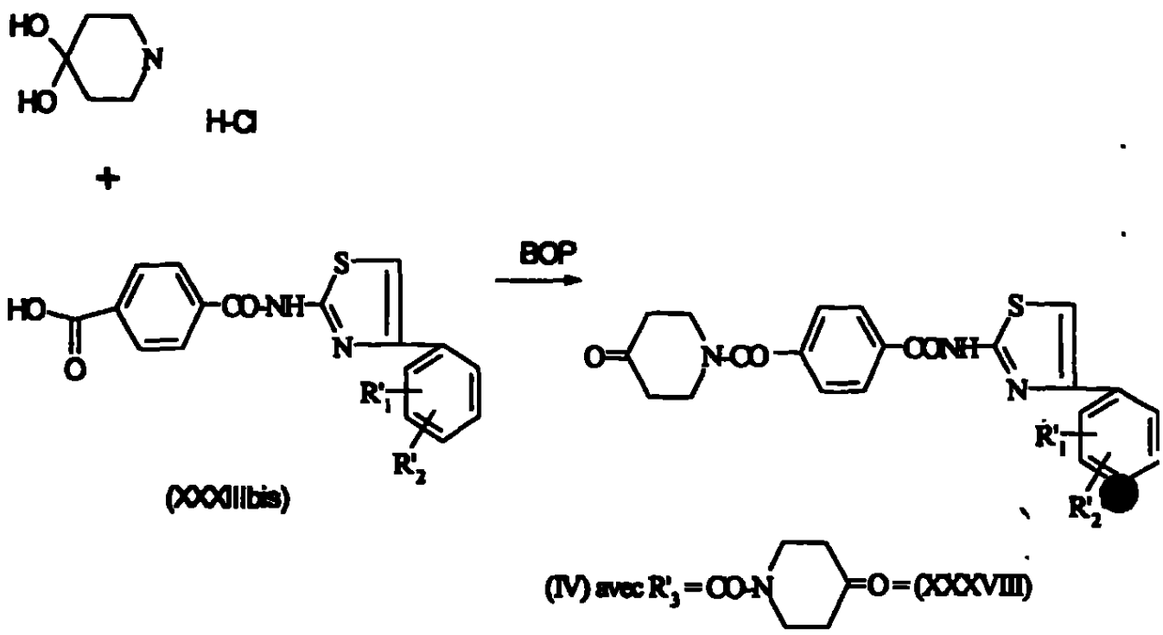
SCHEMA 13





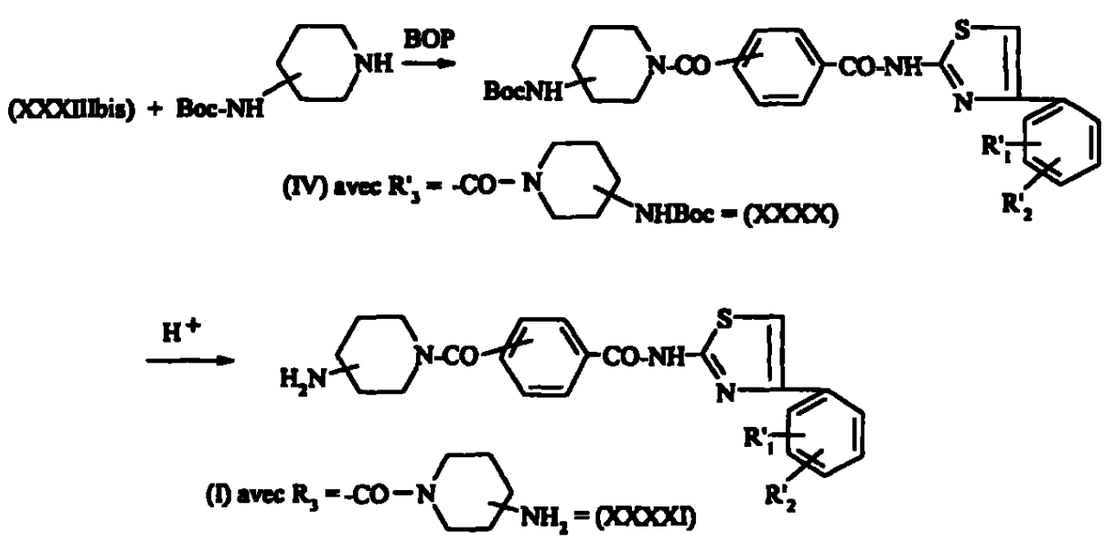
Les composés ainsi obtenus peuvent être ensuite transformés en composés dans lesquels NR_5R_6 est tel que défini dans la formule générale (I) par déprotection et fonctionnalisation de l'amine $NR'_5R'_6$, selon les méthodes connues de l'homme du métier.

Les composés de formule (XXXVIII) peuvent également être préparés à partir des composés de formule (XXXIIIbis) selon le schéma ci-après :



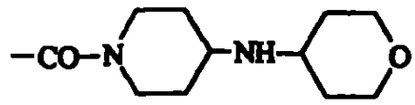
Pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle R_3 est un groupe f2) et G représente un radical pipéridinyle, on peut également procéder selon le Schéma ci-après :

SCHEMA 14



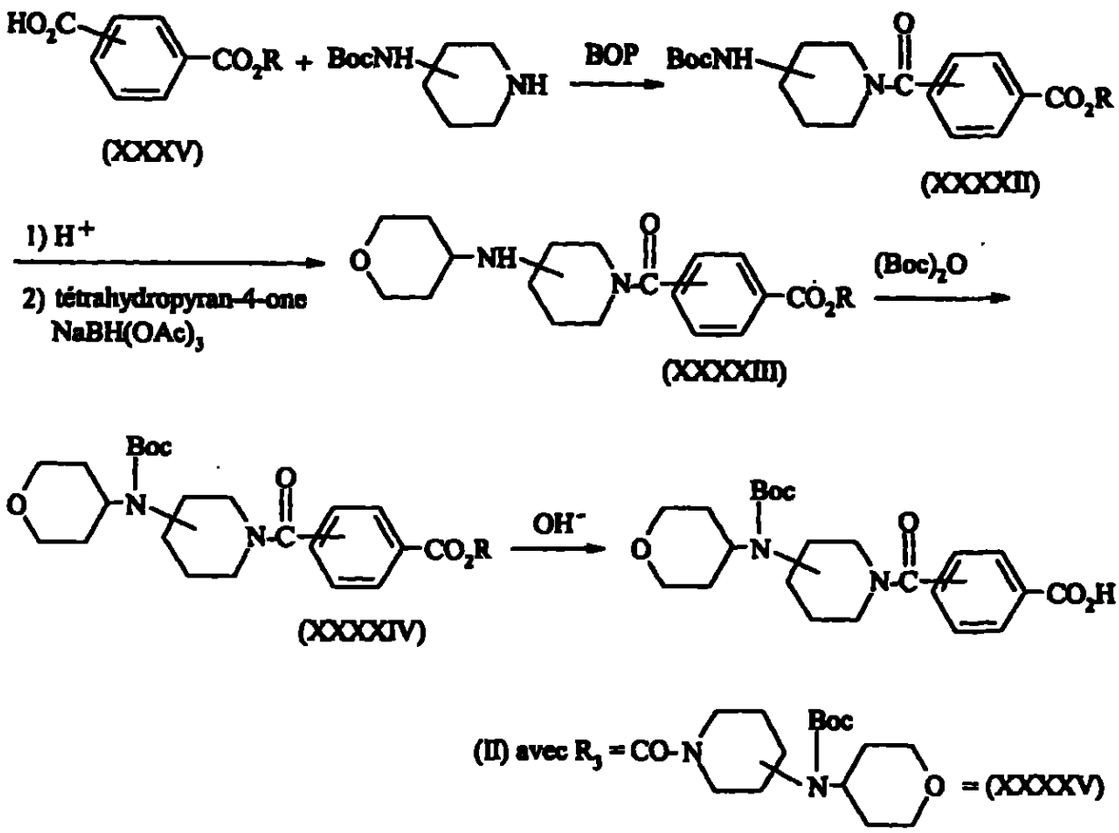
A partir du composé (XXXXI) ainsi obtenu, on peut ensuite préparer différents composés de formule (I) dans laquelle R_3 = f_2) en substituant convenablement la fonction amine primaire.

Par exemple, par action de la tétrahydropyran-4-one, on prépare un composé de formule (I) dans laquelle R_3 est un groupe :



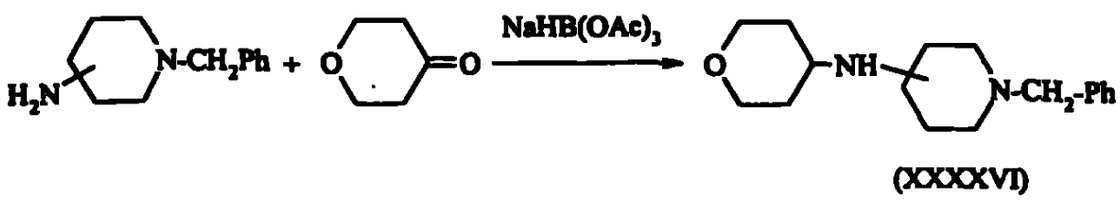
Pour préparer un composé de formule (I) dans laquelle R_3 = e) ou f), on peut procéder selon le schéma ci-après qui illustre le cas où R_3 = f_2) et G représente une pipéridine :

SCHEMA 15

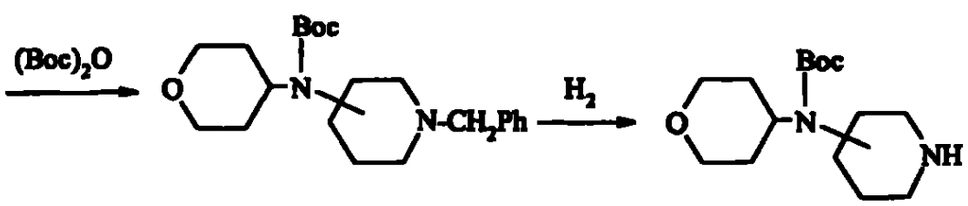


ou en inversant les premières étapes, on procède selon le schéma suivant :

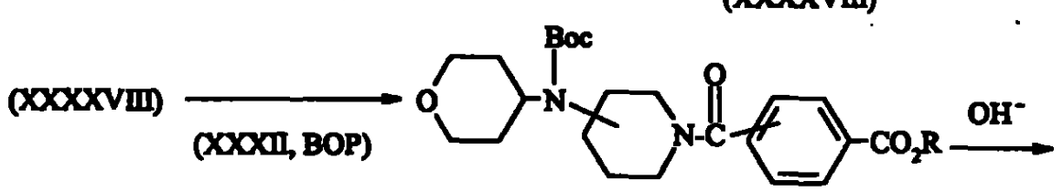
SCHEMA 16



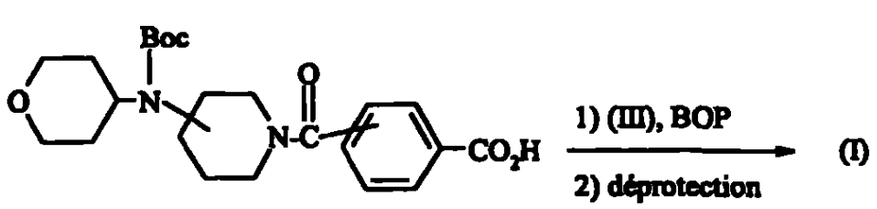
(XXXXVI)



(XXXXVII) (XXXXVIII)

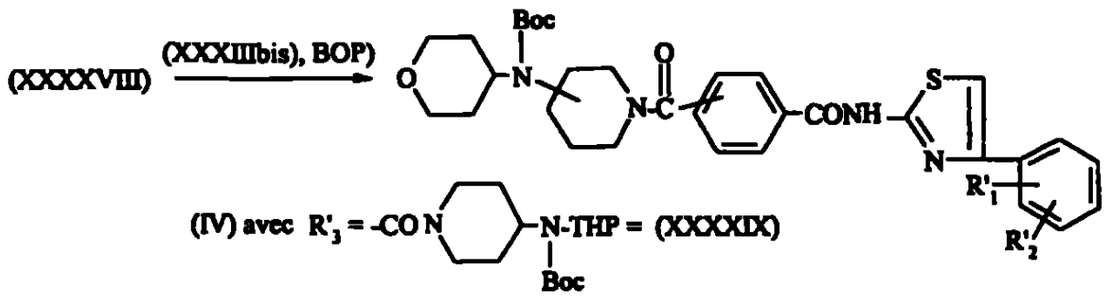


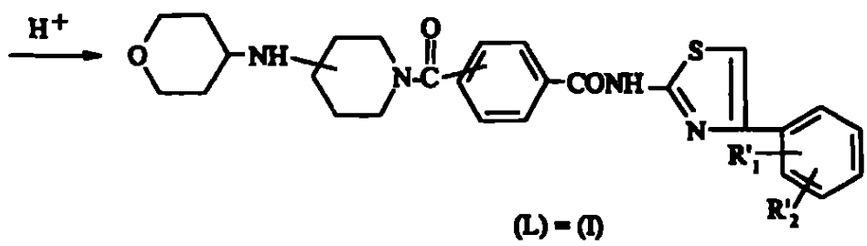
(XXXXIV)



(XXXXV)

ou, selon une autre alternative :





(L) = (I)

Ph = phényle.

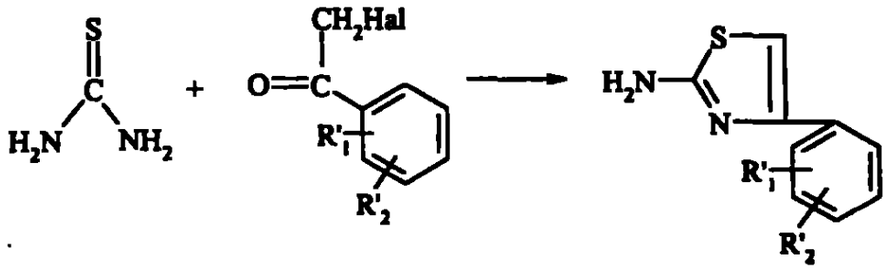
THP = tétrahydropyran-4-yle.

Dans les procédés représentés dans les Schémas 14, 15 et 16, comme groupe protecteur de l'azote, on peut utiliser le Boc, tel que représenté, ou tout autre groupe protecteur Gp approprié, par exemple un groupe alcanoyle tel que formyle ou acétyle, un groupe benzyle, un groupe 9-fluorénylméthoxycarbonyle (Fmoc) ou un groupe benzyloxycarbonyle ou *tert*-butoxycarbonyle (Boc).

Les aminothiazoles de formule (III) sont préparés par des méthodes connues telles que celles décrites dans les documents EP 518 731, EP 611 766 et WO 99/15525.

De façon générale, on fait réagir la thiourée avec une cétone halogénée de formule 4 selon le schéma réactionnel suivant :

SCHEMA 17

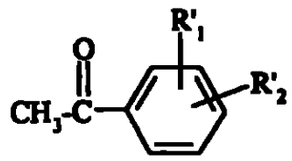


4 (III)

Les substituants R'_1 et R'_2 ont les valeurs indiquées plus haut, c'est à dire que R'_1 et R'_2 représentent respectivement R_1 et R_2 tels que définis pour (I) ou des groupes

précurseurs de R_1 et R_2 ; Hal représente un atome d'halogène, de préférence le brome, le chlore ou l'iode.

Les cétones halogénées de formule 4 peuvent être préparées par des procédés connus de l'homme de l'art. Par exemple, les bromocétones peuvent être obtenues par action du brome, du bromure cuivrique ou du phényltriméthylammoniumtribromure (PTT) sur un dérivé d'acétophénone de formule :

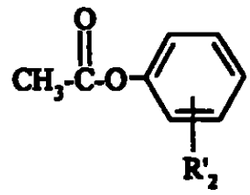


5

dans laquelle R'_1 et R'_2 ont les valeurs indiquées ci-dessus, dans un solvant organique tel que l'acétate d'éthyle, un solvant chloré ou leur mélange ou encore un alcool.

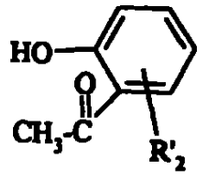
Lorsque le dérivé acétophénone de formule 5 n'est pas disponible commercialement, on peut le préparer par différentes méthodes :

- une réaction de Friedel-Crafts sur le benzène substitué par R'_1 et R'_2 que l'on fait réagir sur le chlorure d'acétyle ou l'anhydride acétique, en présence d'un acide de Lewis tel que $AlCl_3$ ou $TiCl_4$, par exemple;
- l'action du chlorure d'acétyle en présence de Palladium sur le benzène substitué par R'_1 et R'_2 après déprotonation du benzène, par exemple par action du butyllithium puis addition du chlorure de zinc ou de l'iodure de manganèse. Ce mode opératoire est utilisable pour préparer un dérivé d'acétophénone de formule 5 dans laquelle $R'_2 = R_2 = (C_1\text{-}C_4)$perfluoroalkyle ;
- un réarrangement de Fries : à partir d'un dérivé d'acétoxybenzène de formule :



6

par action d'un acide de Lewis, on obtient un dérivé d'hydroxyacétophénone de formule :



7

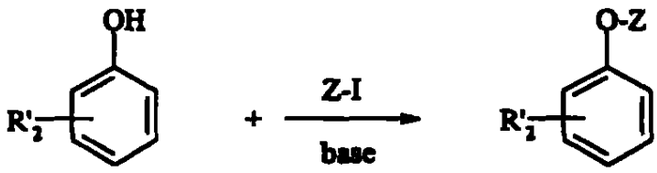
La fonction hydroxyle correspond à un groupement R'_1 que l'on peut transformer dans une étape ultérieure en un groupement -O-Z tel que (C_1-C_8)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluoroéthoxy, allyloxy, (C_3-C_8)cycloalkylméthoxy, (C_3-C_8)cycloalkyloxy.

La transformation de R'_1 en R_1 peut être effectuée soit sur l'aminothiazole de formule (III), soit sur un composé de formule (I).

Les dérivés du benzène substitués par R'_1 et R'_2 sont disponibles commercialement ou préparables par des méthodes connues de l'homme de l'art.

Par exemple, pour préparer un composé dans lequel R_1 est un groupement -O-Z tel que défini ci-dessus, on opère de la façon suivante :

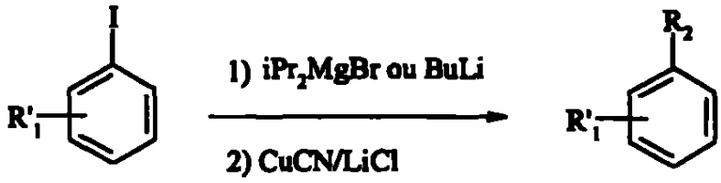
SCHEMA 18



8 9

On peut également substituer un dérivé d'halogénobenzène selon le schéma ci-après :

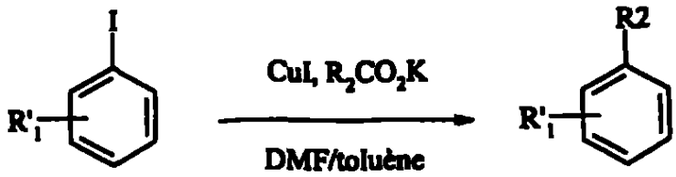
SCHEMA 19



10

Dans le cas particulier où R_2 représente un (C_1-C_4)perfluoroalkyle, on peut également procéder selon le schéma réactionnel ci-après :

SCHEMA 20

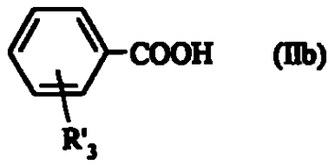


10 11

Des acides de formule (II) dans laquelle R_3' représente R_3 qui est un groupe éther tel que défini pour (I) par a) sont décrits, notamment dans Arch. Pharm., 1962, 295, 292-304 ; Eur. J. Med. Chem., 1994, 26 (9), 675-686 ; J. Med. Chem., 2002, 45 (16), 3406-3417 ; et dans les documents : WO-02/53534 ; WO-01/00206 ; WO-96/21656 ; WO-00/39087 ; EP-A-62504 ; EP-A-393607 ; EP-A-997465.

Les acides de formule (II) dans laquelle R_3' représente R_3 qui est un groupe b) ou c), tel que défini pour (I) sont généralement nouveaux. Les esters d'acide 4-((1-méthylpipéridin-4-yl) méthylbenzoïque et 4-((1-éthylpipéridin-4-yl)méthylbenzoïque sont décrits dans Pesticide Sciences, 1995, 44 (1), 96-102.

Ainsi, la présente invention a également pour objet des composés de formule :



(IIb)

dans laquelle R'_3 représente R_3 choisi parmi :

un groupe b) : $(C_1\text{-}C_4)$alk-A

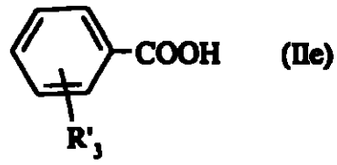
ou c) : B

dans laquelle les groupes A et B sont tels que définis pour (I), à condition que lorsque $(C_1\text{-}C_4)$alk représente un méthylène, B soit différent de pipéridinyle ; ou R'_3 représente un précurseur de R_3, notamment un groupe dans lequel les fonctions amine et/ou hydroxyle éventuellement présentes sont protégées.

Les esters, notamment les esters aliphatiques en $(C_1\text{-}C_4)$ ou benzyliques non substitués ou substitués sur le phényle par un groupe méthoxy, des acides de formule (IIb) sont également nouveaux et font partie de l'invention.

Les acides de formule (II) dans laquelle R_3' représente R_3 qui est un groupe e) ou f) tels que définis pour (I) sont généralement nouveaux. Des composés de formule (II) dans laquelle R_3 représente un groupe e1) sont décrits dans les documents WO-98/56760 et US 5 411 984.

Ainsi, la présente invention a également pour objet des composés de formule :

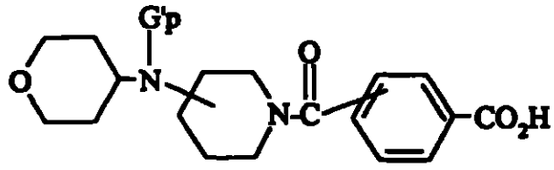


(IIe)

dans laquelle R'_3 représente R_3 choisi parmi un groupe e2), e3), f1), f2), f3), f4), f5), f6) tels que définis pour (I) ; ou R'_3 représente un groupe précurseur de R_3, notamment un groupe dans lequel les fonctions amine et/ou hydroxyle éventuellement présentes sont protégées.

Les esters, notamment les esters aliphatiques en (C_1-C_4) ou benzyliques non substitués ou substitués sur le phényle par un groupe méthoxy, des acides de formule (IIe) sont également nouveaux et font partie de l'invention.

En particulier les acides de formule :



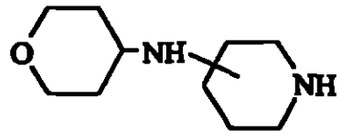
(XXXXV) ou (XXXXIII)

dans laquelle G'p représente l'hydrogène ou un groupe protecteur de l'azote tel que : Boc, Fmoc, benzyloxycarbonyle, benzyle ou (C_1-C_4)alcanoyle,

ainsi que leurs esters alkyliques en (C_1-C_4) de formule (XXXXIV) ou leurs esters benzyliques non substitués ou substitués sur le phényle par un groupe méthoxy sont nouveaux et constituent un objet spécifique de la présente invention.

Les composés intermédiaires de formule (XXXXVI), (XXXXVII) et (XXXXVIII) utiles pour la préparation de composé de formule (XXXXV) sont également nouveaux.

Ainsi, la présente invention a également pour objet un composé de formule :



(XXXXVIIIbis)

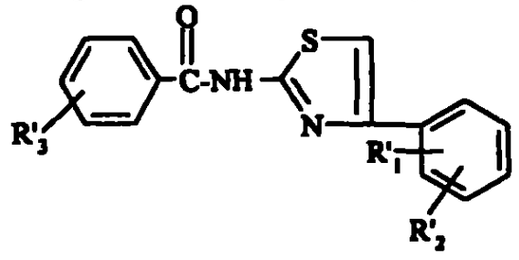
dans laquelle les fonctions amines sont libres ou protégées par un groupement protecteur, tel que par exemple un groupe Fmoc, benzyle, *tert*-butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle ou (C_1-C_4)alcanoyle.

Les 2-aminothiazoles de formule (III) sont généralement connus, notamment par les documents suivants : EP-A-819681, EP-A-44442 ou Indian J. Chem., section B, 1987, 26B (3), 287-289.

Les composés intermédiaires de formule (IV), à savoir les composés de formule X, XIII, XIV, XVII, XVIII, XIX, XXVI, XXVII, XXVII bis, XXIX, XXXIII, XXXIIIbis, XXXIV, XXXIV bis, XXXVIII, XXXX, XXXXIX sont nouveaux et constituent un autre objet de la présente invention.

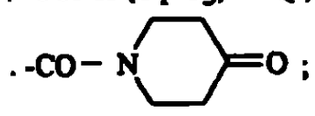
Par ailleurs, les composés intermédiaires de formule (IV) dans laquelle le groupement R'_3 comporte une fonction amine protégée, à savoir un groupe -NGp au lieu et place d'un groupe $-NR_5$ sont également nouveaux.

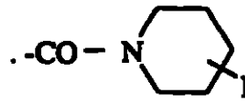
L'invention a également pour objet les composés de formule :



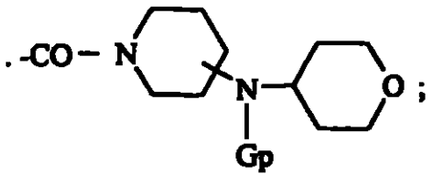
(IV)

dans laquelle :

- R'_1 et R'_2 représentent respectivement R_1 ou R_2 ou des précurseurs de R_1 et R_2 tels que définis pour les composés de formule (I) ; plus particulièrement, R'_1 et R'_2 représentent respectivement R_1 et R_2 ;
- R'_3 représente un groupe choisi parmi :
  . -OPg, Pg étant un groupe protecteur tel que *tert*-butyle, benzoyle ou arylsulfonyle (phénylsulfonyle, tolylsulfonyle ou naphtylsulfonyle) ;
  . $-O-(C_1-C_3)$alk-Q, Q étant un groupe diméthoxyméthyle, diéthoxyméthyle ou formyle ;
  . $-O-(C_2-C_4)$alk-OX, X représentant un atome d'hydrogène, un groupe tétrahydropyranyle ou un groupe SO_2R', R' étant un groupe méthyle ou tolyle ;
  . $-(C_1-C_3)$alk-Q ;
  . $-(C_1-C_4)$alk-Hal, Hal représentant un atome d'halogène ;
  . -I ;
  . -COOH ; -COOR avec R représentant un atome d'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, ou un benzyle non substitué ou substitué sur le phényle par un groupe méthoxy ;
  . $-CONH-(C_1-C_3)$alk-Q ;
  .  ;

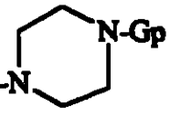


Gp représentant un groupe protecteur de l'azote tel que Fmoc, (C_1-C_4)alcanoyle, benzyle, benzyloxycarbonyle, *tert*-butoxycarbonyle ;

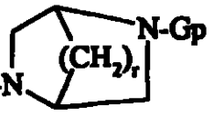


;

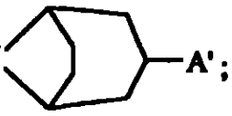
. a) a1) -O-(C_2-C_4)alk-A' ;
a2) -O-(C_1-C_4)alk-B' ;
a3) -O-E' ;
. b) -(C_1-C_4)alk-A' ;
. c) -B' ;
. d) d1) -(C_1-C_4)alk-NR_4-(C_2-C_3)alk-A' ;
d2) -(C_1-C_4)alk-NR_4-(C_1-C_3)alk-B' ;
. e) e1) -$CONR_4$-(C_2-C_4)alk-A' ;
e2) -$CONR_4$-(C_1-C_4)alk-B' ;
e3) -$CONR_4$-E' ;
. f) f1) -CO-D-(C_1-C_2)alk-A' ;
f2) -CO-G-A' ;

f3) 

;

f4) 

;

f5) 

;

dans laquelle :

- A', B', E' représentent respectivement les groupes A, B, E tels que définis pour (I) dans lesquels R_5 est remplacé par Gp ;
- Gp représente un groupe protecteur de l'azote tel que : Boc, Fmoc, (C_1-C_4)alcanoyle, benzyloxycarbonyle ou benzyle.

Plus particulièrement, la présente invention est relative aux composés de formule (IV) dans laquelle :

- R'_1 est en position -2 du phényle et est tel que R_1 défini pour (I) ;
- R'_2 est en position -5, du phényle et est tel que R_2 défini pour (I) ;
- R'_3 est en position -4 de l'autre groupe phényle et est tel que défini ci-dessus.

Les préparations et exemples qui suivent illustrent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans les tableaux ci-après. Dans la description, les abréviations ci-après sont utilisées.

TA : température ambiante

déc. : décomposition

DCM : dichlorométhane

DMF : diméthylformamide

NEt_3 : triéthylamine

BOP : benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(diméthylamino)phosphonium hexafluoro-phosphate

Boc : *ter*butyloxycarbonyle

éther : éther éthylique

MTBE : méthyltertbutyléther

Me : méthyle

Et : éthyle

Pr : propyle

Bu : butyle

Pn : pentyle

Hex : hexyle

DIPEA : Diisopropyléthylamine

THP: tétrahydropyran-4-yle.

Les composés sont caractérisés par:

Les spectres de résonance magnétique du proton (RMN ^1H) sont enregistrés à 200 MHz dans du DMSO-d_6, en utilisant le pic du DMSO-d_6 comme référence. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm). Les signaux observés sont exprimés ainsi : s: singulet ; se : singulet élargi ; d : doublet ; d.d : doublet dédoublé ; t : triplet ; td : triplet dédoublé ; q : quadruplet ; m : massif ; mt : multiplet.

Pour tous les composés synthétisés dans les Préparations et les Exemples qui suivent, on vérifie que les spectres RMN enregistrés sont conformes à la structure attendue.

Les composés selon l'invention sont analysés par couplage LC/UV/MS (chromatographie liquide/détection UV/spectométrie de masse). On mesure le pic moléculaire (MH^+) et le temps de rétention (t).

On utilise un appareil commercialisé par Waters et une colonne de 2,1 x 50 mm, avec des particules de 3,5 µm, à température ambiante, débit 0,4 mL/minute.

L'éluant est composé comme suit :

- solvant A : 0,005 % d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau
- solvant B : 0,005 % de TFA dans l'acétonitrile.

Gradient	Temps (minutes)	% B
	0	0
	10	90
	15	90
	15,5	0
	20	0

La détection UV est effectuée à 210 ± 8 nm et la détection de masse est effectuée après électroionisation (en anglais electrospray ionisation ou ESI) en mode positif.

Préparation des intermédiaires de formule (III)

Préparation 1.1

4-(2-Méthoxy-5-propoxyphényl)-1,3-thiazol-2-amine.

A) 1-(2-Hydroxy-5-propoxyphényl)éthanone.

Dans un ballon de 500 mL sont placés 10 g de 2,5-dihydroxyacétophénone en suspension dans 100 mL d'acétone, 9,14 g de K_2CO_3 anhydre sont ajoutés suivis par 12,4 g d'iodure de propyle. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 30 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur Célite® puis concentré. L'huile brune obtenue est reprise dans l'AcOEt, filtrée, lavée à l'eau, avec une solution d'HCl 2M, puis avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est évaporée pour donner une pâte noire. La pâte est reprise dans le chloroforme et filtrée. Le milieu est concentré pour donner 11,4 g d'un solide noir. Ce dernier est repris dans l'éthanol absolu. La solution est placée 10 minutes au congélateur, un solide précipite, il est collecté par filtration. Le filtrat est concentré, repris dans l'éthanol, refroidi au congélateur puis filtré à nouveau. Cette opération est répétée 4 fois pour donner 8,35 g du composé attendu sous forme d'une poudre.

B) 1-(2-Méthoxy-5-propoxyphényl)éthanone.

A une solution de 35 g du solide précédent dans 350 mL de DMF, on ajoute 49,8 g de K_2CO_3, puis 22,4 mL d'iodure de méthyle. Le milieu réactionnel est chauffé

pendant 12 heures à 60°C. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur Célite®, dilué dans l'éther et lavé avec une solution d'HCl 2M. La phase aqueuse est extraite 2 fois dans l'éther. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de soude diluée, puis lavées à l'eau 2 fois et avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, puis évaporée pour donner 35,55 g d'une huile brune. L'huile est distillée sous pression réduite à 115°C, pour donner 32,8 g du composé attendu sous forme d'une huile.

C) 2-Bromo-1-(2-méthoxy-5-propoxyphényl)éthanone.

A une solution de 16,4 g de l'huile obtenue à l'étape précédente dans 100 mL de méthanol, on ajoute au goutte à goutte 4,8 mL de brome. Le milieu est agité 30 minutes à température ambiante, puis évaporé. L'huile obtenue est reprise dans le dichlorométhane, lavée 3 fois dans l'eau, puis séchée sur $MgSO_4$ et évaporée pour donner 24,5 g d'une huile brune.

D) 4-(2-Méthoxy-5-propoxyphényl)-1,3-thiazol-2-amine.

A une solution de 42 g de la bromocétone préparée à l'étape précédente dans 200 mL d'éthanol, sont ajoutés 24,5 g de thiourée. Le milieu est porté à reflux pendant 1 heure 30 minutes. Le milieu est alors placé au réfrigérateur pendant 12 heures, puis filtré. Le solide ainsi collecté est rincé avec un peu d'éthanol froid, puis à l'éther. On récupère 25 g de bromhydrate.

Le solide est mis en suspension dans un mélange eau/dichlorométhane et on effectue un retour à la base par addition de soude. La phase aqueuse est extraite 2 fois dans le dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur $MgSO_4$, puis évaporées. L'huile obtenue est chromatographiée sur gel de silice pour donner 12 g du produit attendu sous forme de poudre. F = 76°C

Préparation 1.2

4-(5-Butyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-amine

A) 4-Butylphényl acétate.

Une solution de 10 g de 4-n-butylphénol, 10 mL d'Ac_2O et 8 mL de pyridine est agitée à reflux dans 10 mL de dichlorométhane. Après 2 heures, le milieu est refroidi à température ambiante, dilué dans le dichlorométhane, lavé à l'eau, lavé avec une solution d'HCl 1M, lavé dans une solution de $CuSO_4$ saturée, lavé à l'eau et séché sur $MgSO_4$. Après évaporation, on récupère 10,8 g du composé attendu sous forme d'une huile.

B) 1-(5-Butyl-2-hydroxyphényl)éthanone

A 5 g de l'huile précédente dans un ballon de 100 mL, on ajoute en plusieurs fois 3,22 g d'$AlCl_3$. Le milieu est chauffé à 130°C pendant 1 heure. Après retour à température ambiante, une solution d'eau glacée acidifiée par du HCl 35 % est coulée sur le brut réactionnel. Le milieu est placé dans un bain à ultrasons. On additionne de l'AcOEt pour obtenir, après 15 minutes, la solubilisation du milieu. La phase aqueuse est extraite 3 fois dans l'AcOEt, les phases organiques sont lavées à l'eau, puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur $MgSO_4$ et évaporation, on récupère 4,5 g d'une huile jaune.

C) 1-(5-Butyl-2-méthoxyphényl)éthanone

A une solution d'1 g de l'huile précédente dans 10 mL de DMF, on ajoute 1,44 g de K_2CO_3 puis 0,648 mL d'iodure de méthyle. Le milieu est chauffé à 60°C pendant une nuit. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur Célite®, dilué dans l'éther et lavé avec une solution d'HCl 2M. La phase aqueuse est extraite 2 fois dans l'éther. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de soude diluée, puis lavées à l'eau deux fois et avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, puis évaporée pour donner 1,27 g d'une huile brune. L'huile est purifiée par chromatographie pour donner 0,66 g du composé attendu.

D) 4-(5-Butyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-amine.

A une solution de 0,66 g du produit de l'étape précédente dans 10 mL de méthanol, on additionne 0,19 mL de brome. Le milieu est agité pendant 10 minutes, puis évaporé et repris dans le dichlorométhane. La phase organique est lavée 3 fois à l'eau, puis séchée sur $MgSO_4$. On récupère 0,79 g du produit attendu après évaporation. Ce composé est dissout dans 5 mL d'éthanol en présence de 0,46 g de thiourée et le milieu est porté à reflux pendant 2 heures 30 minutes. Un solide précipite lors du retour à température ambiante. Le solide ainsi collecté est rincé avec un peu d'éthanol froid, puis à l'éther. On récupère ainsi 0,6 g du bromhydrate.

Le solide est mis en suspension dans un mélange eau/dichlorométhane et on effectue un retour à la base par addition de soude. La phase aqueuse est extraite 2 fois dans le dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur $MgSO_4$, puis évaporées pour donner 0,34 g d'une huile jaune qui cristallise lentement. Les eaux mères sont évaporées, puis agitées dans un mélange eau/dichlorométhane et on effectue un retour à la base par addition de soude. La phase aqueuse est extraite 2 fois dans le dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur $MgSO_4$, puis évaporées. L'huile obtenue est chromatographiée sur gel de silice pour donner 0,18 g du composé attendu. F = 48°C.

Préparation 1.3

4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-amine1-Cyclohexyl-4-méthoxybenzene.

A) A une solution de 5 g de 4-cyclohexylphénol dans 60 mL de DMF, on ajoute 7,84 g de K_2CO_3, puis 3,53 mL d'iodure de méthyle. Le milieu est chauffé à 60°C pendant une nuit. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur Célite®, puis dilué dans l'éther et hydrolysé à l'eau. La phase aqueuse est acidifiée, puis extraite dans 3 fois 50 mL d'éther. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de soude diluée, puis lavées à l'eau 2 fois et avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, puis évaporée pour donner 4,31 g du composé attendu sous forme d'un solide. F = 67°C.

B) 1-(5-Cyclohexyl-2-méthoxyphényl)éthanone.

Une suspension de 5,6 g d'$AlCl_3$ dans 40 mL de dichlorométhane est refroidie à -10°C. On ajoute 3 mL d'AcCl et 4 g du composé de l'étape précédente. Le milieu est agité 1 heure à -10°C, puis versé dans un bécher contenant de la glace mélangée à de l'HCl à 35%. Après décantation, les phases organiques rassemblées sont séchées sur $MgSO_4$, puis évaporées pour donner 4,54 g du produit attendu.

C) 4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-amine.

A une solution de 4,5 g du produit de l'étape précédente dans 25 mL de méthanol, on ajoute, au goutte à goutte 1,16 mL de brome. Le milieu est agité 30 minutes à température ambiante, puis devient très visqueux. 5 mL de méthanol sont rajoutés, suivis de 3,23 g de thiourée. Le milieu est chauffé à reflux pendant 2 heures. Après retour à température ambiante, un solide précipite. Le solide est collecté, puis rincé avec un peu de méthanol froid. Le solide est mis en suspension dans un mélange eau/dichlorométhane et on effectue un retour à la base par addition de soude. La phase aqueuse est extraite 2 fois dans le dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur $MgSO_4$, puis évaporées pour donner 3,33 g du composé attendu sous forme d'un solide. F = 113°C.

Préparation 1.24

4-(5-Pentafluoroethyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-ylamine

A) 1-Methoxy-4-pentafluoroethyl-benzene

Sous atmosphère inerte, dans un tricol de 500 ml équipé d'un Dean-Starck et d'un réfrigérant, on introduit 8,3 g de pentafluoropropionate de potassium et 9,8 g de CuI.

On ajoute 90 ml de DMF et 110 ml de toluène. Le milieu est chauffé à 140°C sous azote, 80 ml de toluène sont distillés. Le milieu est alors refroidi à TA puis dé-oxygéné avec un bullage à l'azote. On ajoute ensuite 6 g de iodoanisole puis on chauffe à 155°C pendant 20 h. Après retour à TA, le milieu est dilué dans 200 ml d'un mélange eau / éther éthylique. Le milieu est alors filtré sur célite®. La phase organique est lavée 3 fois à l'eau, séchée sur $MgSO_4$ puis évaporée pour donner 4,3 g d'une huile marron.

B) 1-(2-Methoxy-5-pentafluoroethyl-phenyl)-ethanone

A une solution de 3,5 g de 1-Methoxy-4-pentafluoroethyl-benzene dans 50 ml de THF anhydre, on additionne, à –70°C, 7,4 ml de BuLi à 2,5 M dans l'hexane. Le milieu est agité 30 min à –70°C puis 45 min à 0°C. On additionne alors 15,5 ml d'une solution de chlorure de zinc 1 M dans l'éther. Après 10 min d'agitation à 0°C, 1,33 ml de chlorure d'acétyle est ajouté. Le milieu est alors dé-oxygéné à l'azote et 332 mg de palladium benzyl(chloro)-bis(triphenylphosphine) dans 5 ml de THF anhydre sont introduits. Le milieu est agité 2 h 30 à 0°C puis 72 heures à TA. Le milieu est coulé sur une solution d'HCl 2,5 M puis extrait dans l'éther. La phase organique est lavée au $NaHCO_3$ à 5 % dans l'eau, à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur $MgSO_4$ et évaporation, le brut est purifié par flash-chromatographie sur silice pour donner 2,25 g d'un solide blanc.

F = 47°C.

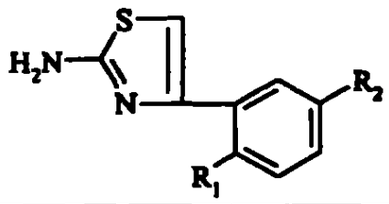
C) 4-(2-Methoxy-5-pentafluoroethyl-phenyl)-thiazol-2-ylamine

A une solution de 2,25 g du produit obtenu à l'étape précédente dans 10 ml de méthanol, on additionne 0,5 ml de brome en solution dans 8 ml de méthanol. Le milieu est agité pendant 10 min puis évaporé et repris dans le dichlorométhane. La phase organique est lavée 3 fois à l'eau puis séchée sur $MgSO_4$. On récupère 2,63 g du produit bromé après évaporation. Ce composé est dissout dans 15 ml de méthanol en présence de 1,25 g de thiourée et le milieu est porté à reflux pendant 2 h. Un solide précipite lors du retour à TA. Le solide ainsi collecté est rincé à l'éther éthylique. Le solide est mis en suspension dans un mélange eau / dichlorométhane et on effectue un retour à la base par addition de soude. La phase aqueuse est extraite 2 fois dans le dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées pour donner 1,63 g d'un solide jaune.

F = 125°C

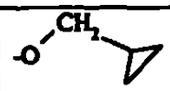
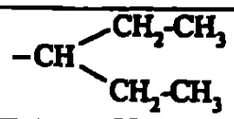
En opérant selon les modes opératoires ci-dessus, on prépare les composés de formule (III) décrits dans le tableau ci-après.

TABLEAU I



(III)

Préparations n°	R_1	R_2	Sel	Caractérisation
1.1	-OMe	-OPr	-	F = 76°C
1.2	-OMe	-nBu	-	F = 48°C
1.2 bis	-OMe	-nBu	HBr	F = 186°C
1.3	-OMe		-	F = 113°C
1.4	-OMe	-nPr	-	F = 85°C
1.5	-OEt	-Et	-	F = 83°C
1.6	-OMe	-Et	-	F = 100°C
1.7	-OEt		-	F = 110°C
1.8	-OMe		-	F = 110°C
1.9	-OEt	-nBu	-	F = 65°C
1.10	-OMe	CF_3	-	F = 144°C
1.11	-OMe	-iPr	-	F = 109°C

1.12	-OMe	-Me	-	F = 121°C
1.13		-nBu	-	F = 59°C
1.14	-OMe		-	F = 91-93°C
1.15	-OMe	phényle	-	F = 116°C
1.16	-Cl	CF_3	-	F = 110°C
1.17	-OEt	Me	-	F = 124°C
1.18	$-SO_2Et$	-nBu	-	F = 121°C
1.19	-OMe	$-CH(nPr)_2$	HCl	MH^+ = 305,4 t = 7,61
1.20	-OnPr	-nBu	-	F = 63°C
1.21	-OMe	-nHex	-	F = 43°C
1.22	-OMe	adamantyle	-	F = 81-82°C
1.23	-OEt	-nHex	-	F = 75°C
1.24	-OMe	CF_3CF_2	-	F = 125°C
1.25	-OEt	CF_3CF_2	-	MH^+ = 338 t = 7,88
1.26	-OEt	-nPr	-	F = 87°C
1.27	-OEt	cyclopentyle	-	F = 128°C

Préparation 2.1

N-(Boc),N-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pipéridin-4-amine

A) 1-Benzyl-N-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pipéridin-4-amine (XXXXVI).

Sous azote sec, on place 19 g de 4-amino-1-benzylpipéridine dans 50 mL de 1,2-dichloroéthane, on ajoute 10 g de tétrahydropyran-4-one dans 20 mL de 1,2-dichloroéthane ; après 10 minutes d'agitation, on ajoute 29,6 g de $NaBH(OAc)_3$, puis on laisse sous agitation pendant une journée. On ajoute au milieu réactionnel une solution de Na_2CO_3 à 10 % et de l'AcOEt, puis on décante. La phase organique est lavée par une solution de Na_2CO_3 à 10 % puis une solution saturée de NaCl puis séchée sur $MgSO_4$ et évaporée sous vide. On obtient 23,4 g du composé attendu. F = 60°C.

B) 1-Benzyl-N-Boc,-N-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pipéridin-4-amine

On place 14,92 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 100 mL d'AcOEt, puis on refroidit par un bain de glace et on ajoute 12,46 g de $(Boc)_2O$ dans 30 mL d'AcOEt. On chauffe à 50°C pendant 4 jours, puis on maintient sous agitation 2 jours à température ambiante. Le milieu réactionnel est lavé à l'eau (3 fois), séché sur $MgSO_4$, puis évaporé. L'huile obtenue cristallise, le solide est trituré dans du pentane, filtré et séché à 60°C sur P_2O_5. On obtient 15,9 g du composé attendu. F = 104°C.

C) N-(Boc),N-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)pipéridin-4-amine.

On place 15,8 g du composé de l'étape précédente dans 100 mL de MeOH avec 1 g de Palladium sur charbon à 10 % et on hydrogène sous pression atmosphérique à 30°C pendant une journée. On filtre le milieu sur Célite® puis on rince par MeOH. Après évaporation du filtrat, on obtient 11,15 g du composé attendu qui cristallise. F = 125°C.

<u>Préparation des intermédiaires de formule (II)</u>

Préparation 3.1

Acide 4-(2,2-diéthoxyéthoxy)benzoïque

(II) : $R_3' = 4\text{-}OCH_2CH(OEt)_2$

A) Ester méthylique de l'acide 4-(2,2-diéthoxyéthoxy)benzoïque

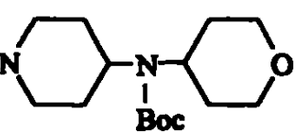
On chauffe à 100°C pendant 5 minutes un mélange contenant 10 g de 4-hydroxybenzoate de méthyle et 22,71 g de K_2CO_3 dans 100 mL de THF, on revient à température ambiante et on ajoute 15,54 g de 2-bromo-1,1-diéthoxyéthane, et on laisse sous agitation 2 heures à température ambiante, puis 32 heures à 100°C, puis on laisse revenir à température ambiante. On filtre le minéral, puis on rince au DMF. Le filtrat est évaporé, puis repris au DCM, on lave à l'eau (3 fois), puis par une solution saturée de NaCl, on sèche sur $MgSO_4$ et on évapore. On obtient 16,68 g du composé attendu (supérieur à la masse théorique).

B) Acide 4-(2,2-diéthoxyéthoxy)benzoïque.

On place 8,08 g de l'ester obtenu à l'étape précédente dans 50 mL de méthanol avec 16 mL de NaOH 5N et on laisse sous agitation pendant 6 heures. Après évaporation du solvant, on reprend à l'eau puis on ajoute HCl 1,2 M jusqu'à pH = 3; on filtre et rince à l'eau pour obtenir un précipité qui est séché sous vide. Le filtrat est extrait 2 fois au DCM, puis séché sur $MgSO_4$. Au total, on obtient 7,29 g du composé attendu.

Préparation 3.2

Acide 4-((4-(N-Boc)tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)pipéridin-1-yl)carbonyl) benzoïque, sel de triéthylamine.

(II), NEt_3 : (XXXXV) = R'_3 = 4–CON  Boc

A) Ester méthylique de l'acide 4-((4-N-Bocamino)pipéridin-1-ylcarbonyl)benzoïque.

On laisse sous agitation à température ambiante pendant 4 jours un mélange contenant 5,39 g du monoester méthylique de l'acide téréphtalique, 40 mL de CH_3CN, 6 mL de NEt_3, 14,8 g de BOP et 5 g de 4-(N-Bocamino)pipéridine. On dilue le milieu réactionnel dans AcOEt, puis on lave 4 fois par une solution de Na_2CO_3 à 10%, puis 4 fois à l'eau. On sèche sur $MgSO_4$, puis on concentre à sec et on reprend dans un mélange Et_2O/cyclohexane. On filtre, puis sèche pour obtenir 6,66 g du composé attendu. F = 128-130°C.

B) Chlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide 4-((4-aminopipéridin-1-yl) carbonyl)benzoïque.

On place sous agitation à température ambiante pendant 2 heures 17,66 g du composé de l'étape précédente dans 120 mL de solution d'HCl 4M dans le dioxane. On ajoute de l'éther, puis on prolonge l'agitation pendant 1 heure. On filtre, lave à l'éther, puis sèche pour obtenir 15 g du composé attendu. F = 236-238°C.

C) Ester méthylique de l'acide 4-((4-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)pipéridin-1-yl)carbonyl)benzoïque.

On place sous agitation pendant une nuit un mélange contenant 15 g du composé de l'étape précédente dans 50 mL de DMF, 5 g de tétrahydro-4*H*-pyran-4-one et 4 mL de NEt_3. On ajoute 1,36 mL d'AcOH, 12,7 g de $NaBH(OAc)_3$ et 50 mL de DMF et on maintient sous agitation pendant 3 heures. On concentre le milieu réactionnel à sec, puis on reprend par du DCM, on lave par une solution de Na_2CO_3 à 10%. On décante, puis on lave la phase organique à l'eau (3 fois), sèche sur $MgSO_4$ et concentre à sec. On obtient 9,5 g du composé attendu sous forme d'un solide. F =129°C.

D) Ester méthylique de l'acide 4-((4-((N-Boc)tétrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino) pipéridin-1-yl)carbonyl)benzoïque.

On chauffe à reflux, pendant 10 heures, un mélange contenant 3,16 g du composé de l'étape précédente dans 12 mL de DCM en présence de 4,5 g de Boc_2O et de 1,65 mL de NEt_3. Après refroidissement du milieu réactionnel, on lave par une solution tampon à pH = 2 (3 fois), puis à l'eau (3 fois). On sèche la phase organique sur $MgSO_4$, puis on concentre à sec pour obtenir 4,63 g du composé attendu.

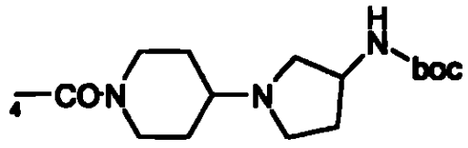
E) Acide 4-((4-(N-Boc)tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)pipéridin-1-yl) carbonyl) benzoïque, sel de NEt_3.

On laisse sous agitation, pendant 48 heures, 4 g du composé de l'étape précédente dans 100 mL de NaOH 5N dans le méthanol. On élimine le MeOH par évaporation, on reprend le produit brut dans l'eau, on lave la phase aqueuse au DCM puis on l'acidifie par HCl jusqu'à pH = 3. On filtre et lave à l'éther, puis on reprend le solide obtenu par DCM/eau/NEt_3. La phase aqueuse est extraite au DCM, puis on sèche sur $MgSO_4$ et concentre à sec pour obtenir 700 mg du composé attendu sous forme solide. MH^+ = 433,3 ; t = 6,71.

On prépare l'acide libre correspondant : F = 190°C, MH^+ = 433,3 ; t = 6,70.

Préparation 3.3

Acide 4-(4-((R)-3-(N-Boc)-pyrrolidin-1-yl)piperidine-1-carbonyl) benzoïque

(II) R3' = 

A) *tert*-butyl ester d'acide (1-(-Benzyl-piperidine-4-yl)-pyrrolidin-3-yl)-carbamique

A une solution de 4,6 g de (3R)-3-(*tert*-butoxycarbonyl-amino)pyrrolidine dans 5 ml de dichloroéthane, on additionne 4,66 g de 1-benzyl-4-pipéridone dans 6 ml de dichloroéthane. Après 20 min à TA, on ajoute 7,31 g de $NaBH(OAc)_3$ en maintenant le milieu à une température inférieure à 20°C, puis 20 ml de dichloroéthane pour dissoudre le milieu qui prend en masse. Le milieu est agité à TA pendant 24 h, hydrolysé par addition d'une solution aqueuse de Na_2CO_3 à 10 % et dilué dans

l'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est lavée dans une solution aqueuse de Na_2CO_3 à 10 % puis dans une solution saturée de NaCl puis séchée sur $MgSO_4$, puis évaporée. Le brut est trituré dans l'éther, filtré, rincé à l'éther puis séché pour donner 7,38 g d'un solide blanc.

F = 118°C

B) (*tert*-butyl ester d'acide 1-piperidine-4-yl-pyrrolidin-3-yl)-carbamique

Une solution de 7,37 g du composé précédemment décrit dans 50 ml de méthanol est hydrogénée à pression atmosphérique et à TA en présence d'1 g de Pd/C 10 % pendant 12 h. Le milieu est filtré sur Célite®, le solide est rincé au méthanol. Après évaporation du filtrat, on obtient 5,2 g d'une huile qui se solidifie après trituration, utlisée telle quelle pour l'étape suivante.

C) Ester méthylique de l'acide 4-(4-((R)-3-(N-Boc) pyrrolidin-1-yl)piperidine-1-carbonyl) benzoïque

A une solution de 4,75 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 35 ml d'acétonitrile, on ajoute 3,8 g de monoester méthylique de l'acide téréphtalique, suivis de 9,4 g de BOP, puis de 2,2 g de triéthylamine. Le milieu est agité à TA pendant 24 h puis concentré. Le brut est repris dans l'acétate d'éthyle, lavé deux fois dans l'eau puis deux fois dans une solution aqueuse de Na_2CO_3 à 10 % puis dans une solution saturée de NaCl. Après séchage de la phase organique sur $MgSO_4$ et évaporation, on récupère 8,62 g de brut qui est trituré dans un mélange éther / acétate d'éthyle. Après filtration, on collecte 5,28 g du produit attendu.

D) Acide 4-(4-((R)-3-(N-Boc)-pyrrolidin-1-yl)piperidine-1-carbonyl) benzoïque

A une solution de 5,05 g de l'ester obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de méthanol, on ajoute 1,17 g de soude. Le milieu est agité à TA pendant 12 h puis évaporé et repris dans l'eau. La phase aqueuse est lavée à l'éther puis acidifiée jusqu'à pH = 5 et extraite deux fois dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée. La phase aqueuse est évaporée puis séchée par distillation azéotropique avec de l'éthanol. Le résidu est repris dans l'éthanol, filtré sur Célite® et le filtrat est évaporé. Les deux bruts sont réunis pour donner 3,65 g de l'acide attendu.

$MH^+ = 418$ à t = 4,7 mn

<u>Préparation des intermédiaires de formule (IV)</u>

Préparation 4.1.1 .

(XXXVIII) : R_1 = 2-OMe ; R_2 = 5-nBu ; R'_3 = 4-CON⟨⟩=O

N-(4-(5-Butyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl)-4-((4-oxopipéridin-1-yl)carbonyl)benzamide.

On place sous agitation à TA pendant 3 jours une suspension contenant 0,86 g de l'aminothiazole de la préparation 1.2, 1 g d'acide 4-((4-oxopipéridin-1-yl)carbonyl)benzoïque et 0,6 mL de NEt_3 dans 8 mL d'acétonitrile et on ajoute 1,9 g de BOP. Le précipité formé est filtré puis lavé par 0,3 mL de CH_3CN puis 1 mL d'éther, on obtient 0,85 g du composé attendu.

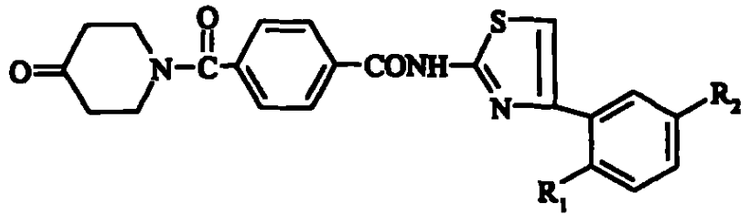
F = 184°C

Le composé (XXXVIII) peut être également préparé selon la méthode suivante.

A une solution de 10,4 g de l'acide préparé par la méthode décrite en 4.2.1 dans 50 ml d'acétonitrile, on ajoute 4,7 g de chlorhydrate de 4-pipéridone monohydrate puis 15,7 g de BOP. A 0°C, on additionne 13,3 ml de DIPEA et on laisse remonter la température à TA. Après 24 h d'agitation à TA, le milieu réactionnel est filtré, le solide est rincé à l'acétonitrile puis le filtrat est concentré et repris dans le dichlorométhane. La phase organique est lavée dans Na_2CO_3 à 10 % puis dans HCl 0,5 M puis dans une solution saturée de NaCl. Après séchage de la phase organique sur $MgSO_4$, on récupère 11,33 g du produit attendu.

En procédant de manière similaire, on a préparé les composés décrits dans le tableau ci-après.

TABLEAU 2



(XXXVIII)

Préparations n°	R_1	R_2	Caractérisation
4.1.1	MeO	nBu	F = 184°C
4.1.2 (composé n°242)	MeO	nPrO	F = 196°C
4.1.3	MeO	Me	F = 183°C

4.1.4	MeO	Et	F = 180°C
4.1.5	MeO	nPr	F = 172°C
4.1.6 (composé n°243)	MeO	Cyclohexyle	F = 186°C déc.
4.1.7 (composé n°244)	EtO	Cyclohexyle	F = 236°C
4.1.8	EtO	Et	F = 160°C
4.1.9	MeO	Cyclopentyle	MH^+ = 504,5 t = 10,55
4.1.10	-OEt	-nBu	MH^+ = 506 t = 10,3

Préparation 4.2.1 .

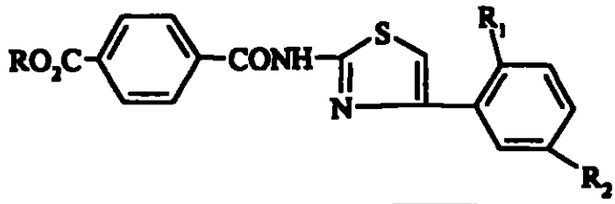
Acide 4-(((4-(5-butyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl)amino)carbonyl) benzoïque

(XXXIIIbis) : R_1 = 2-OMe; R_2 = 5-nBu; R'_3 = 4-COOH

On mélange 5 g d'aminothiazole de la Préparation 1.2, 4,12 g de 4-carboxybenzoate de méthyle, puis 1,85 mL de NEt_3, 25 mL de CH_3CN et 10,13 g de BOP et on laisse 4 jours sous agitation à température ambiante. On filtre le précipité formé, puis on le lave à l'acétonitrile. Le précipité est ensuite repris par un mélange d'AcOEt et d'une solution saturée de Na_2CO_3. Après décantation, la phase aqueuse est extraite au DCM. Les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$ et concentrées. On obtient 3,18 g du composé attendu sous forme d'un ester méthylique. Cet ester est mis en suspension dans 34 mL de MeOH, puis on ajoute 5,3 mL de soude 5N. Après 5 jours sous agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré à sec. Le solide obtenu est solubilisé dans 5 mL d'eau, puis lavé 2 fois par 50 mL d'AcOEt. La phase aqueuse est acidifiée par HCl 1M jusqu'à pH = 2, le précipité formé est filtré puis lavé à l'éther. Après séchage, on obtient 2,78 g du composé attendu sous forme d'une gomme. F = 160°C.

En procédant comme décrit à la préparation ci-dessus, on a préparé les composés intermédiaires décrits dans le tableau suivant.

TABLEAU 3



(XXXIII) et (XXXIIIbis)

Préparations	R_1	R_2	R	Sel	Caractérisation
4.2.1	MeO-	nBu	H	-	$MH^+ = 410$ t = 21,53
4.2.2	MeO-	nPrO	Me	-	F = 180°C
4.2.3	MeO-	nPrO	H	HCl	$MH^+ = 412$ t = 6,11
4.2.4	MeO-	nBu	Me	-	$MH^+ = 424$ t = 21,35
4.2.5	MeO-	nPr	Me	-	-
4.2.6	MeO-	nPr	H	-	$MH^+ = 396$ t = 8,17
4.2.7	EtO-	Et	H	TFA	$MH^+ = 396$ t = 14,45 F = 250°C
4.2.8	EtO-	Et	tBu	-	RMN
4.2.9	MeO-	cyclohexyle	Me	-	$MH^+ = 440$ t = 8,11
4.2.10	MeO-	cyclohexyle	H	-	$MH^+ = 436$ t = 10,49 F > 260°C
4.2.11	EtO-	cyclohexyle	Me	-	-
4.2.12	EtO-	cyclohexyle	H	-	$MH^+ = 450$ t = 11,05
4.2.13	MeO-	Et	Me	-	RMN
4.2.14	MeO-	Et	H	-	RMN
4.2.15	MeO-	nHex	Me	-	$MH^+ = 453$ t = 11,9

4.2.16	MeO-	nHex	H	-	$MH^+ = 439$ t = 11,0
4.2.17	EtO-	nBu	Me	-	$MH^+ = 439$ t = 12,1
4.2.18	EtO-	nBu	H	-	$MH^+ = 425$ t = 8,6

RMN : Préparation 4.2.8. : 1,2 ppm : t : 3H ; 1,6 ppm : t : 3H ; 1,7 ppm : s : 9H ; 2,7 ppm : m : 2H ; 4,2 ppm : q : 2H ; 7,0-7,2 ppm : m : 2H ; 7,8 ppm : s : 1H ; 8,0-8,3 ppm : m : 5H ; 12,9 ppm : s.e. : 1H.

RMN : Préparation 4.2.13. : 1,2 ppm : t : 3H ; 2,6 ppm : q : 2H ; 3,9 ppm : s : 6H ; 7,0-7,2 ppm : m : 2H ; 7,7 ppm : s : 1H ; 8,0-8,4 ppm : m : 5H ; 12,8 ppm : s.e. : 1H.

RMN : Préparation 4.2.14. : 1,2 ppm : t : 3H ; 2,7 ppm : q : 2H ; 3,9 ppm : s : 3H ; 7,0-7,2 ppm : m : 2H ; 7,7 ppm : s : 1H ; 8,0-8,4 ppm : m : 5H ; 12,6-13 ppm : s.e. : 1H ; 13,2-13,5 ppm : s.e. : 1H.

Préparation 4.3.1

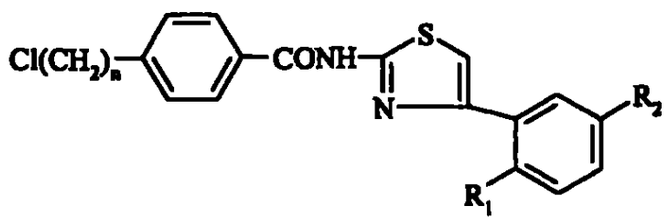
N-(4-(5-Butyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl)-4-(2-chloroéthyl) benzamide.

(XXIX): R_1 = 2-OMe; R_2 = 5-nBu ; R'_3 = 4-$(CH_2)_2Cl$

On prépare un mélange contenant 3 g d'aminothiazole de la Préparation 1.2, 10 mL de CH_3CN, 2,54 g d'acide 4-(2-chloroéthyl)benzoïque, 1,11 mL de NEt_3 et 6,1 g de BOP et on laisse sous agitation pendant 48 heures. Le milieu réactionnel est dilué par AcOEt, puis lavé par une solution saturée de Na_2CO_3 (2 fois) et par une solution saturée de NaCl, puis on sèche sur $MgSO_4$ et on concentre à sec. Après trituration dans l'EtOH, l'insoluble formé est éliminé par filtration, puis le filtrat est concentré à sec pour donner 7,7 g du composé attendu. Celui-ci est purifié par chromatographie sur silice en éluant par un gradient toluène/cyclohexane (9/1; v/v) jusqu'au toluène pur.

En procédant comme décrit ci-dessus, on prépare les composés de la formule (XXIX) décrits dans le tableau ci-après.

TABLEAU 4



(XXIX)

Préparations n°	n	R_1	R_2	Caractérisation
4.3.1	2	MeO-	nBu	RMN
4.3.2	2	MeO-	Et	RMN
4.3.3	2	MeO-	nPrO	$MH^+ = 431,2$ t = 9,91
4.3.4	1	MeO-	nBu	-
4.3.5	1	MeO-	Et	F = 141°C

RMN : Préparation 4.3.1. : 0,85 ppm : t : 3H ; 1,05-1,6 ppm : m : 4H ; 2,5-2,6 ppm : m : 2H ; 3,0 ppm : m : 2H ; 3,8-4,0 ppm : m : 5H ; 7,0 ppm : m : 2H ; 7,4-7,6 ppm : d : 2H ; 7,7 ppm : s : 1H ; 8,0 ppm : m : 3H ; 12,6 ppm : s.e. : 1H.

RMN : Préparation 4.3.2. : 1,2 ppm : t : 3H ; 2,7 ppm : q : 2H ; 3,2 ppm : t : 2H ; 4,0 ppm : m : 5H ; 7,0-7,2 ppm : m : 2H ; 7,6 ppm : d : 2H ; 7,8 ppm : s : 1H ; 8,0-8,3 ppm : m : 3H ; 12,7 ppm : s.e. : 1H.

Préparation 4.4.1

N-(4-(5-Butyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl)-4-(3-oxopropyl)benzamide.

R_1 = 2-OMe; R_2 = 5-nBu; R'_3 = 4-$(CH_2)_2CHO$

A) N-(-4-(5-Butyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl)-4-iodobenzamide.

On laisse sous agitation à température ambiante pendant 8 heures un mélange contenant 6,62 g d'aminothiazole de la Préparation 1.2, 75 mL de CH_3CN, 7,53 g d'acide 4-iodobenzoïque, 4,2 mL de NEt_3 et 13,45 g de BOP. On filtre le produit formé puis on rince au CH_3CN. On redissout le précipité dans le DCM, on lave par une solution de NaOH à 7% (2 fois), puis on sèche sur $MgSO_4$ et on évapore. Parallèlement, le filtrat dans CH_3CN est évaporé, repris au DCM, puis lavé 4 fois par une solution de NaOH à 7% et séché sur $MgSO_4$. On obtient ainsi au total 16,81 g de composé attendu. $MH^+ = 492$; t = 12,01 minutes.

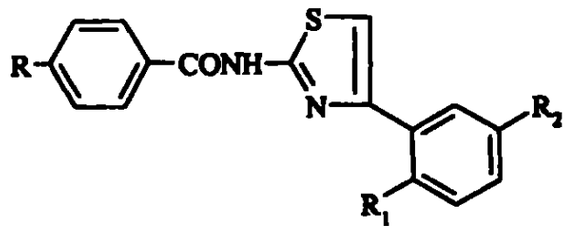
B) N-(4-(5-Butyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl)-4-(3-oxopropyl)benzamide.

On place sous azote 2 g du composé de l'étape précédente dans 15 mL de DMF avec 0,79 g de tamis moléculaire 4 Å, 0,42 mL d'alcool allylique, 1,31 g de bromure de tétra-(nbutyl)ammonium séché et 0,85 g de $NaHCO_3$ séché. Après 2 heures sous agitation à température ambiante, on ajoute 50 mg de Pd $(OAc)_2$ et on maintient sous

agitation à température ambiante pendant 20 heures, sous azote sec. On filtre sur Célite®, on rince au DMF, puis on ajoute de l'eau et de l'éther. Après décantation, on extrait à nouveau 3 fois à l'éther. On sèche sur $MgSO_4$ et évapore sous-vide. On obtient 2 g du composé attendu.

En procédant comme décrit ci-dessus, on prépare les composés de formule (XXVII) et leurs précurseurs iodés tels que décrits à l'étape A de la préparation ci-dessus.

TABLEAU 5



(XXVII) : R = $(CH_2)_2CHO$

(XXVII bis) : R = I

Préparations n°	R_1	R_2	R	Caractérisation
	OMe	nBu	I	MH^+ = 493,2 t = 12,01
4.4.1	OMe	nBu	-$(CH_2)_2CHO$	-
	OEt	Et	I	F = 180°C
4.4.2	OEt	Et	-$(CH_2)_2CHO$	-
	OMe	Et	I	MH^+ = 465,1 t = 11,35
4.4.3	OMe	Et	-$(CH_2)_2CHO$	-

Préparation 4.5

Chlorhydrate de N-(4-(2-Méthoxy-5-propoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl)-N'-(2-oxoéthyl)téréphtalamide.

(XXXIVbis), HCl : R_1 =2-OMe; R_2= 5-OnPr ; R'_3 =4-$CONHCH_2CHO$

A) N-(-2,2-Diméthoxyéthyl)-N'-(4-(2-méthoxy-5-propoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl) téréphtalamide.

On laisse sous agitation à température ambiante pendant 3 heures et demie un mélange contenant 2,6 g du composé de la Préparation 4.2.3, 30 mL de CH_3CN, 1,61 mL de NEt_3, 0,53 mL d'aminoacétaldehyde diméthylacétal et 2,56 g de BOP. Après

filtration, on lave au CH_3CN puis au DCM. On évapore le filtrat, triture le résidu avec CH_3CN, filtre et on obtient 2 g du composé attendu.

B) Chlorhydrate de N-(4-(2-Méthoxy-5-propoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl)-N'-(2-oxoéthyl) téréphtalamide.

Sous azote sec, on place 0,2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 2 mL de dioxane, on chauffe à reflux pour dissoudre et on refroidit à TA, puis on ajoute 3 mL d'HCl 4M dans le dioxane et on laisse sous agitation 7 heures. On filtre sous azote le précipité formé pour obtenir 0,15 g du composé attendu.

Préparation 4.6

4-(2-Hydroxyéthoxy)-N-(4-(2-méthoxy-5-propoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl) benzamide.

(XVIII) : R_1 = 2-OMe; R_2= 5-OnPr ; R'_3 =4-O$(CH_2)_2$OH.

A) 4-(2-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)éthoxy)benzoate de méthyle.

On chauffe à 100°C un mélange contenant 40 g de 4-hydroxybenzoate de méthyle et 90,84 g de K_2CO_3 dans 400 mL de DMF et on ajoute lentement 71,47 g de 2-(2-bromoéthoxy)tétrahydro-2*H*-pyrane, puis on maintient le chauffage pendant 8 heures. Le minéral est filtré, rincé au DMF. Le filtrat est évaporé sous vide puis repris au DCM, lavé 3 fois à l'eau, séché sur $MgSO_4$ puis évaporé. On obtient 77,66 g du composé attendu.

B) Acide 4-(2-(tétrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)éthoxy)benzoïque.

On laisse sous agitation à TA, sous azote sec, pendant une journée, un mélange contenant 77,66 g du produit de l'étape précédente dans 400 mL de MeOH et 135 mL de NaOH 5M. Le milieu réactionnel est évaporé puis repris par de l'eau et à pH = 5 par addition d'HCl. On filtre puis on rince à l'eau. Le filtrat est extrait 2 fois au DCM, puis séché sur $MgSO_4$ et évaporé. On obtient 72 g du composé attendu.

C) N-(4-(2-méthoxy-5-propoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl)-4-(tétrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)éthoxy)benzamide.

(XVII) : R'_3 = 4-O$(CH_2)_2$-OTHP.

On laisse sous agitation à TA pendant 4 jours un mélange contenant 3,83 g du composé de la Préparation 1.1, 30 mL de CH_3CN, 4,63 g d'acide obtenu à l'étape précédente, 7,69 g de BOP et 2,4 mL de NEt_3. On filtre le précipité formé, rince par CH_3CN et sèche sur P_2O_5 à 60°C. On obtient 5,5 g du composé attendu, F = 114°C.

D) 4-(2-Hydroxyéthoxy)-N-(4-(2-méthoxy-5-propoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl) benzamide.

On place 5,41 g du composé de l'étape précédente dans 25 mL d'HCl 4M dans le dioxane et on laisse sous agitation pendant 30 minutes. On filtre le précipité formé

3P

puis on le rince au dioxane et à l'éther et sèche sur P_2O_5 à 60°C. On obtient 4,6 g du composé attendu.

Préparation 4.7

N-(4-(2-méthoxy-5-propoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl)-4-(2-oxoéthoxy)benzamide.

(XIV) : R_1 = OMe; R_2 = OnPr; R'_3 = 4-OCH_2CHO.

A) 4-(2,2-Diéthoxyéthoxy)-N-(4-(2-méthoxy-5-propoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl) benzamide.

On laisse sous agitation pendant 3 jours un mélange contenant 4,56 g du composé de la Préparation 1.1, 5,26 g du dérivé d'acide benzoïque de la Préparation 3.1 dans 40 mL de CH_3CN avec 9,16 g de BOP et 2,9 mL de NEt_3. Après évaporation, on reprend au DCM, puis on lave 3 fois à l'eau, on sèche sur $MgSO_4$ et on évapore. Le produit obtenu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange toluène/AcOEt (95/5; v/v). On reprend à l'éther, filtre, rince puis sèche à 60°C sur P_2O_5 pour obtenir 6,12 g du composé attendu. F = 107°C

B) N-(4-(2-Méthoxy-5-propoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl)-4-(2-oxoéthoxy)benzamide.

On place 1,52 g du composé de l'étape précédente dans 3,8 mL d'acide formique et on chauffe à 50°C pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, on ajoute de l'eau puis on filtre, rince à l'eau et sèche à 60°C sur P_2O_5. On obtient 1,25 g du composé attendu.

Préparation 4.7 bis

N-(4-(2-méthoxy-5-propoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl)-4-(2-oxoéthoxy)benzamide.

On refroidit à -60°C sous azote sec un mélange contenant 0,4 g du composé de la Préparation 4.6 dans 0,36 mL de DMSO et 5 mL de DCM et on laisse sous agitation pendant 2 heures. On ajoute 0,83 mL de NEt_3 et on laisse la température revenir à TA. Le minéral est filtré puis rincé par du DCM. Le filtrat est lavé à l'eau, par une solution de Na_2CO_3 à 10 % puis 2 fois par une solution saturée de NaCl. On sèche sur $MgSO_4$ et évapore. On obtient 0,39 g du composé attendu.

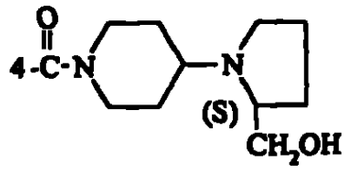
Préparation 4.8

2-(4-(((4-(2-Méthoxy-5-propoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl)amino)carbonyl) phénoxy)éthyl méthanesulfonate.

On prépare un mélange contenant 0,4 g du composé de la Préparation 4.6 dans 5 mL de DCM, 0,28 mL de NEt_3 et 120 µl de CH_3SO_2Cl. On laisse sous agitation pendant 1 heure et demie en refroidissant dans un bain de glace. On filtre l'insoluble que l'on rince au DCM. Le filtrat est lavé 3 fois à l'eau. On sèche la phase organique sur $MgSO_4$, filtre, rince au DCM et évapore pour obtenir 0,38 g du composé attendu.

EXEMPLE 1 Composé : 65

N-[4-(5-butyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]-4-((4-[2-(S)-(hydroxyméthyl) pyrrolidin-1-yl]pipéridin-1-yl)carbonyl)benzamide

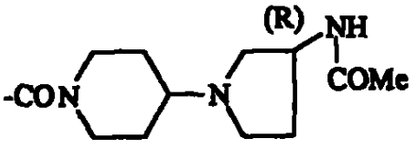
(I) : R_1 = 2-OMe ; R_2 = 5-nBu ; R_3 = f2 = 

On place sous agitation pendant 30 minutes une solution contenant 82 mg du composé de la Préparation 4.1.1 et 45 mg de (S) prolinol dans 2 mL de DCM et 5 gouttes de CH_3CO_2H, puis on ajoute 100 mg de $NaBH(OAc)_3$ et on laisse sous agitation pendant 12 heures. On dilue le milieu par 200 mL d'AcOEt, puis on lave 2 fois par Na_2CO_3, on sèche sur $MgSO_4$ et on évapore. Le produit obtenu est agité aux ultrasons en présence de 5 mL d'éther puis filtré pour donner 70 mg du composé attendu. F = 199°C.

Spectre de RMN : 0,85 ppm : t : 3H ; 1,1-2 ppm : m : 12H ; 2,2-4,6 ppm : m : 15H ; 6,8-7,2 ppm : dd : 2H ; 7,45 ppm : d : 2H ; 7,65 ppm : s : 1H ; 7,95 ppm : s : 1H ; 8,1 ppm : d : 2H ; 12,6 ppm : se : 1H.

EXEMPLE 2 : Composé 120

4-((4-[3-(R)-(acétylamino)pyrrolidin-1-yl]pipéridin-1-yl)carbonyl)-N-[4-(5-butyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]benzamide.

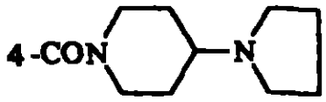
(I) : R_1 = 2-OMe ; R_2 = 5-nBu ; R_3 = f2 = 

On place sous azote sec un mélange contenant 0,25 g du composé de la Préparation 4.1.1, 0,13 g de (3R) 3-acétamidopyrrolidine et 2 mL de DCM et on agite 15 minutes, puis on ajoute 0,22 g de $NaBH(OAc)_3$ et 8 gouttes d'AcOH et on maintient sous agitation à température ambiante pendant 3 heures 50 minutes. On ajoute une solution de Na_2CO_3 à 10 % et AcOEt. Après décantation, on lave la phase organique par Na_2CO_3 à 10 % puis on sèche sur $MgSO_4$ et évapore. Le résidu est trituré dans l'éther puis on filtre, rince à l'éther et sèche à 60°C sur P_2O_5. On obtient 0,25 g du composé attendu. F > 200°C dec.

Spectre de RMN : 0,85 ppm : t : 3H ; 1-2,1 ppm : m : 13H ; 2,1-4,5 ppm : m : 15H ; 6,8-7,2 ppm : dd : 1H ; 7,45 ppm : d : 2H ; 7,65 ppm : s : 1H ; 7,85 ppm : d : 1H ; 8,15 ppm : d : 2H ; 12,65 ppm : se : 1H.

EXEMPLE 3 : Composé 107

Dichlorhydrate de *N*-[4-(5-butyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]-4-((4-pyrrolidin-1-ylpipéridin-1-yl)carbonyl)benzamide

(I), 2HCl : R_1 = 2-OMe ; R_2 = 5-nBu ; R_3 = f2 = 

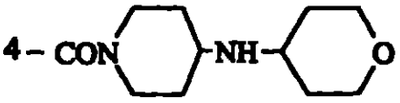
On laisse sous agitation à température ambiante pendant 9 jours un mélange contenant 0,6 g du composé de la Préparation 4.2.1, 6 mL de CH_3CN, 0,31 mL d'éthyldiisopropylamine, 0,27 g de 4-(pyrrolidin-1-yl)pipéridine dans 2 mL de CH_3CN et 0,78 g de BOP. Après évaporation des solvants, le milieu est repris par AcOEt puis lavé par une solution aqueuse de Na_2CO_3 à 10 % (3 fois), puis une solution saturée de NaCl, puis séché sur $MgSO_4$ et évaporé sous vide. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par DCM/MeOH (100/3;v/v) pour obtenir 0,43 g de base, F = 128°C, MH^+ = 547,4 ; t = 6,83.

La base obtenue est reprise dans du DCM, puis on ajoute de l'éther chlorhydrique. On obtient 0,44 g du composé attendu après filtration et séchage.

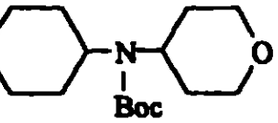
Spectre de RMN : 0,85 ppm : t : 3H ; 1,05-2 ppm : m : 12H ; 2,25 ppm : m : 1H ; 2,5 ppm : t : 2H ; 2,8-4,40 ppm : m : 12H ; 6,95 ppm : d : 1H ; 7,05 ppm : d de d : 1H ; 7,5 ppm : d : 2H ; 7,65 ppm : s : 1H ; 7,95 ppm : d : 1H ; 8,15 ppm : d : 1H ;12,55 ppm : se : 1H.

EXEMPLE 4 : Composé 68

Dichlorhydrate de *N*-[4-(5-butyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]-4-((4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)pipéridin-1-yl)carbonyl)benzamide.

(I), 2HCl : R_1 = 2-OMe ; R_2 = 5-nBu ; R_3 = f2 = 

A)

(IV) : R_1 = 2-OMe ; R_2 = 5-nBu ; R'_3 = 

On place 0,3 g du composé de la Préparation 4.2.1 dans 3 mL de CH_3CN et on ajoute 153 µl d'éthyldiisopropylamine, 0,25 g d'amine de la Préparation 2.1, et 0,39 g de BOP. On laisse sous agitation à température ambiante pendant une nuit puis on filtre, rince à l'éther et sèche sur P_2O_5 à 60°C. On obtient 0,36 g du composé attendu. F = 152°C.

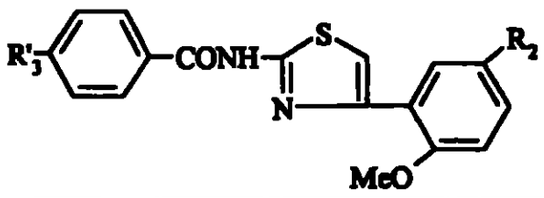
B)

On place 0,35 g du composé de l'étape précédente dans 3 mL d'HCl 4M dans le dioxane et on laisse 35 minutes sous agitation à température ambiante. On ajoute de l'éther, filtre, lave à l'éther puis on sèche sur P_2O_5 à 60°C. On obtient 0,32 g du composé attendu. F = 181°C.

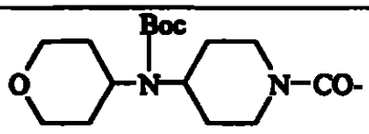
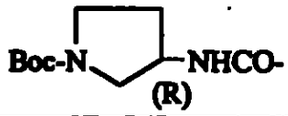
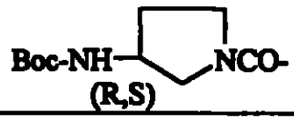
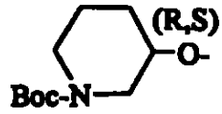
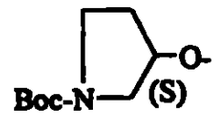
Spectre de RMN : 0,85 ppm : t : 3H ; 1,25 ppm : sext : 2H ; 1,15-1,90 ppm : m : 10H ; 2,5 ppm : t : 2H ; 2,65-4,70 ppm : m : 15H ; 6,95 ppm : d : 1H ; 7,05 ppm : dd : 1H ; 7,45 ppm : d : 2H ; 7,65 ppm : s : 1H ; 7,95 ppm : d : 1H ; 8,1 ppm : d : 2H ; 9,3 ppm : se : 1H ; 12,65 ppm : se : 1H.

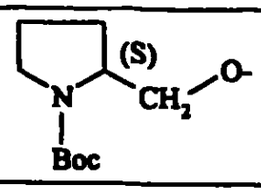
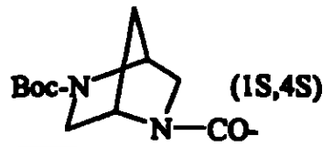
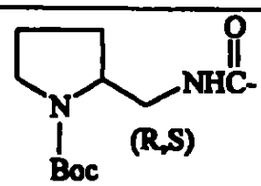
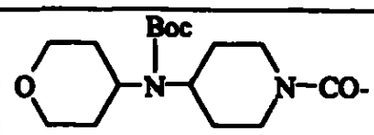
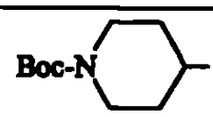
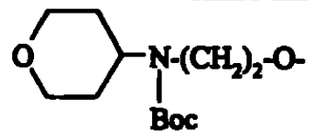
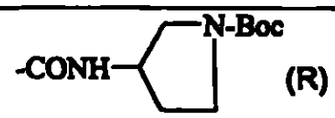
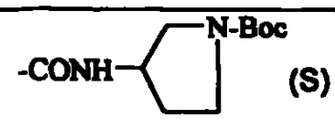
A partir des composés intermédiaires décrits dans le tableau ci-après, on opère selon l'Exemple 4, étape B par traitement en milieu acide pour préparer des composés de formule (I) selon l'invention.

TABLEAU 6



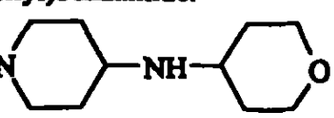
(IV)

Préparations	R_2	R'_3	Caractérisation
5.1	-nBu		F = 152°C
5.2	-Et	Boc-NH-$(CH_2)_2$-NHCO-	F = 221°C
5.3	-OnPr		MH^+ = 581,4 t = 10,12
5.4	-OnPr		MH^+ = 581,4 t = 9,74
5.5	-nBu		MH^+ = 566,4 t = 12,11
5.6	-nBu		MH^+ = 552,5 t = 11,84

5.7	-nBu		MH^+ = 566,5 t = 12,37
5.8	-nBu		MH^+ = 591,4 t = 10,63 F = 115°C
5.9	-nBu		F = 98°C
5.10	cyclopentyle		F = 180°C
5.11	-nBu		F = 82°C
5.12	-nPr		MH^+ = 596,3 t = 10,74
5.13	-nBu		MH^+ = 579 t = 10,6
5.14	-nBu		MH^+ = 579 t = 10,6

EXEMPLE 4 bis : Composé 68

Dichlorhydrate de *N*-[4-(5-butyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]-4-((4-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)pipéridin-1-yl)carbonyl)benzamide.

(I), 2HCl : R_1 = 2-OMe ; R_2 = 5-nBu ; R_3 = 4- 

A)

On place sous agitation à température ambiante, pendant 48 heures, un mélange contenant 370 mg du composé de la Préparation 1.2, 3 mL de CH_3CN, 378 mg de

BOP et 151 mg du composé de la Préparation 3.2. On dilue le milieu réactionnel par AcOEt, puis on lave 3 fois par une solution aqueuse de Na_2CO_3 à 10%, puis 3 fois par une solution aqueuse de NaCl. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, puis concentrée à sec. On reprend par de l'éther isopropylique, puis on filtre et sèche pour obtenir 325 mg du composé attendu. F = 152°C.

B)

On place sous agitation, pendant 1 heure, 320 mg du composé de l'étape précédente dans 3 mL d'HCl 4M dans le dioxane. On ajoute de l'éther, filtre, puis on lave le solide à l'éther et on sèche pour obtenir 259 mg du composé attendu. F = 181°C.

EXEMPLE 5 : Composé 161

4-[3-(3-(acétylamino)pyrrolidin-1-yl)propanoyl]-*N*-[4-(5-butyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]benzamide.

(I) : R_1 = 2-OCH_3 ; R_2 = 5-nBu ; R_3 = b = 4-$(CH_2)_2$-N(NH-COMe)(R,S)

On place sous agitation à 50°C, pendant 2 jours, un mélange contenant 0,3 g du composé de la Préparation 4.3.1, 0,12 g de KI, 0,06 g de $NaHCO_3$ dans 3 mL de DMF et 897,3 mg de pyrrolidine-3-acétamide. Le milieu est concentré à sec, puis repris par du DCM. La phase organique est lavée 2 fois par une solution saturée de NaCl, puis séchée sur $MgSO_4$ et concentrée à sec. Le produit cristallise en présence de MTBE. Après filtration et séchage, on obtient 0,02 g du composé attendu. F = 112°C.

EXEMPLE 6 : Composé 185

Trichlorhydrate de *N*-[4-(5-éthyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]-4-[*N*-((1-éthylpyrrolidin-2-yl)méthyl)glycyl]benzamide

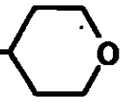
(I) : 3HCl : R_1 = 2-OMe ; R_2 = 5-Et ; R_3 = d2 = 4-CH_2NHCH_2-(N-Et)(R,S)

On chauffe à reflux, pendant 5 heures et demie, un mélange contenant 0,25 g du composé de la Préparation 4.3.5 dans 3 mL de CH_3CN et 0,21 g de 2-aminométhyl-1-éthylpyrrolidine dans 1 mL de CH_3CN. Après une nuit sous agitation à température ambiante, on évapore, reprend au DCM, puis lave 3 fois à l'eau, puis on sèche sur

$MgSO_4$ et évapore. Le produit obtenu est chromatographié sur silice en éluant par DCM/MeOH (100/5; v/v).
Le composé obtenu est repris au DCM, on ajoute de l'éther chlorhydrique, puis on filtre le précipité formé et rince à l'éther. On sèche sur P_2O_5 à 60°C pour obtenir 0,17 g du composé attendu. F = 163°C (déc).

EXEMPLE 7 : Composé 182

N-[4-(5-butyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]-4-[3-(tétrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)propyl]benzamide

(I) : R_1 = 2-OMe ; R_2 = 5-nBu ; R_3 = b = 4 -$(CH_2)_3$-NH- 

On place sous azote un mélange contenant 0,38 g du composé de la Préparation 4.4.1 dans 3 mL de DCM et 0,15 g de 4-aminotétrahydropyrane dans 1 mL de DCM. Après 15 minutes d'agitation, on ajoute 0,31 g de $NaBH(OAc)_3$ et on maintient l'agitation pendant 6 heures. On ajoute une solution de Na_2CO_3 à 10 %, et l'AcOEt puis on décante, on lave par une solution de Na_2CO_3 à 10 % puis on sèche sur Na_2SO_4 et évapore. Le produit obtenu est chromatographié sur silice en éluant par DCM/MeOH (100/4; v/v). On obtient 0,11 g du composé attendu.

EXEMPLE 8 : Composé 95

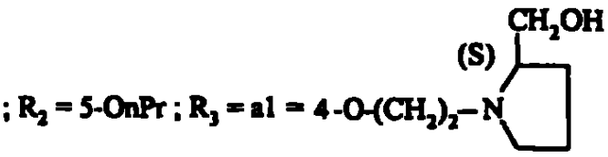
N-[4-(5-éthyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]-*N'*-(2-pyrrolidin-1-yléthyl) téréphtalamide

(I) : R_1 = 2-OMe ; R_2 = 5-Et ; R_3 = c1 = 4 -CONH$(CH_2)_2$-N 

On laisse sous agitation à température ambiante pendant 2 jours un mélange contenant 0,3 g du composé de la Préparation 4.2.14, 3 mL de CH_3CN, 0,25 mL d'éthyldiisopropylamine, 98 mg de 1-(2-aminoéthyl)pyrrolidine dans 2 mL de CH_3CN, 0,38 g de BOP et 1 mL de DMF. On filtre, rince par CH_3CN puis sèche à 60°C sur P_2O_5. On obtient 0,22 g du composé attendu. F = 170°C.

EXEMPLE 9 : Composé 9

4-[2-(2-(S)-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)éthoxy]-*N*-[4-(2-méthoxy-5-propoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]benzamide.



(I) : R_1 = 2-OMe ; R_2 = 5-OnPr ; R_3 = a1 = 4-O-$(CH_2)_2$-N (S)-CH_2OH

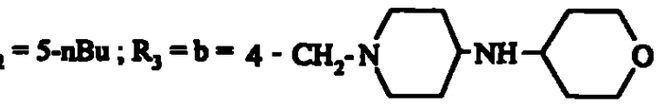
On laisse sous agitation pendant 18 heures un mélange contenant 0,2 g de la Préparation 4.7, 3 mL de DCM, 112 µl de (S)-(+)-2-pyrrolidineméthanol, 0,2 g de $NaBH(OAc)_3$ et 5 gouttes de CH_3CO_2H. On ajoute au milieu réactionnel une solution saturée de Na_2CO_3, de l'eau, du DCM puis on décante. La phase organique est lavée par de l'eau, puis séchée sur $MgSO_4$ et évaporée. On purifie par chromatographie sur silice en éluant par un mélange DCM/MeOH (100/2,v/v). On obtient 100 mg du composé attendu.

MH^+ = 511 ; t = 5,72 minutes

$[\alpha]_D^{20}$ = -11,2° (c = 0,848, DMSO)

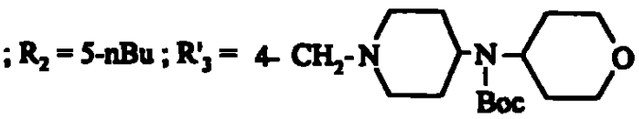
EXEMPLE 10 : Composé 183

N-[4-(5-butyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]-4-[(4-tétrahydro-2*H*-pyran-4-ylamino)pipéridin-1-yl)méthyl]benzamide.



(I) : R_1 = 2-OMe ; R_2 = 5-nBu ; R_3 = b = 4 - CH_2-N-NH-O

A)



(IV) : R_1 = 2-OMe ; R_2 = 5-nBu ; R'_3 = 4- CH_2-N-N(Boc)-O

On chauffe à reflux pendant une heure un mélange contenant 0,25 g du composé de la Préparation 4.3.4 et 0,34 g du composé de la Préparation 2.1 dans 1 mL de CH_3CN. On filtre, rince par CH_3CN, puis à l'éther et sèche à 60°C sur P_2O_5. On obtient 0,35 g du composé attendu.

B)

On place 0,34 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 3 mL d'HCl/dioxane 4M et on laisse 5 heures sous agitation à température ambiante. On ajoute de l'eau, filtre puis rince à l'éther et sèche sur P_2O_5 à 60°C. On reprend par un mélange AcOEt/Na_2CO_3 à 10%. Après décantation, on lave par Na_2CO_3 à 10%, puis à l'eau et sèche sur $MgSO_4$ puis on évapore. On purifie par chromatographie sur silice en éluant par DCM/MeOH (90/3 ; v/v). On obtient 93 mg du composé attendu.

MH^+ = 562, t = 5,8 minutes.

EXEMPLE 11 : Composé 17

N-[2-(2-(S)-(hydroxyméthyl)pyrrolidin-1-yl)éthyl]-*N'*-[4-(2-méthoxy-5-propoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]téréphtalamide.

n(I) : R_1 = 2-OMe ; R_2 = 5-OnPr ; R_3 = e_1 = 4-CONH-$(CH_2)_2$-N(S)-CH_2OH

Sous azote sec, on mélange 0,13 g du composé de la Préparation 4.5 dans 2 mL de DCM avec 54 mg de (S)-(+)-2-pyrrolidineméthanol. Après 15 minutes d'agitation, on ajoute 107 mg de $NaBH(OAc)_3$ et 5 gouttes de AcOH puis on maintient l'agitation pendant 4 heures. On ajoute au milieu réactionnel une solution saturée de Na_2CO_3, de l'eau et du DCM puis on décante. On extrait à nouveau au DCM puis on lave 2 fois par une solution de NaCl saturée. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur $MgSO_4$. Après évaporation partielle, on ajoute CH_3CN et de l'éther, on filtre le précipité formé et on sèche à 45°C sur P_2O_5. On obtient 57 mg du composé attendu sous forme solide. F = 168°C (déc.).

EXEMPLE 12 : Composé 14

bis Dichlorhydrate de N-(4-(2-méthoxy-5-propoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl)-4-(2-pipéridin-1-yléthoxy)benzamide.

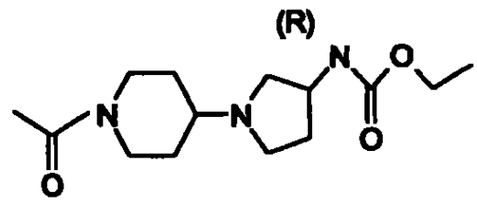
(I), 2HCl : R_1 = 2-OMe ; R_2 = 5-OnPr ; R_3 = a_1 = 4-O-$(CH_2)_2$-N

On chauffe à 80°C pendant 2 heures 40 minutes un mélange contenant 0,19 g du composé de la Préparation 4.8, 62 mg de K_2CO_3 et 38 mg de pipéridine dans 3 mL de DMF. On laisse revenir à TA puis on ajoute du DCM et de l'eau. Le milieu réactionnel est lavé à l'eau puis avec une solution diluée de NaOH. On sèche sur $MgSO_4$ et évapore. Le résidu est chromatographié sur silice en éluant par DCM/MeOH (100/2 ; v/v). On reprend au DCM puis on ajoute de l'éther chlorhydrique, filtre et rince à l'éther. Après séchage sur P_2O_5 à 60°C, on obtient 54 mg du composé attendu.

Spectre de RMN : Composé 14 bis : 0,97 ppm : t : 3H ; 1,2-2,0 ppm : m : 8H ; 2,9-3,1 ppm : m : 2H ; 3,4-3,6 ppm : m : 4H ; 3,8-4,0 ppm : m : 5H ; 4,49 ppm : t : 2H ; 6,88 ppm : dd : 1H ; 7,02 ppm : d : 1H ; 7,13 ppm : d : 2H ; 7,74 ppm : s : 1H ; 7,77 ppm : d : 1H ; 8,17 ppm : d : 2H ; 10,4 ppm : se : 1H ; 12,5 ppm : se : 1H.

EXEMPLE 13 : Composé N° 186

Ester éthylique (1-(1(4-(4-(5-Butyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-piperidin-4-yl)-pyrrolidin-3-yl)-de l'acide carbamique

(I) R_1 = 2-OMe, R_2 = 5-nBu, R_3 = 

A) Ester *tert*-butylique (1-(1-(4-(4-(5-Butyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-piperidin-4-yl)-pyrrolidin-3-yl)-de l'acide carbamique.

A une solution de 0,4 g du composé de la préparation 4.1.1 dans 3 ml de dichloroéthane, on ajoute 0,3 g de (3R)-3-(tert-butoxycarbonylamino)pyrrolidine, suivis de 0,35 g de $NaHB(OAc)_3$. 3 gouttes d'acide acétique sont ajoutées dans le milieu réactionnel qui est ensuite agité à TA pendant 2h. Le milieu est hydrolysé par addition d'eau puis dilué dans le dichlorométhane et lavé 3 fois avec de la soude 1 M. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl , séchée sur $MgSO_4$ puis évaporée pour donner 0,37 g du composé attendu. Le brut ainsi obtenu peut être utilisé tel quel dans l'étape suivante.

F = 104°C pour une fraction de brut purifiée par flash chromatographie.

B) 4-(4-(3-Amino-pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carbonyl)-N-(4-(5-butyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-benzamide.

A une solution de 2,7 g du composé N° 151 dissous dans 9 ml de dichlorométhane, on ajoute à 0°C 3 ml d'acide trifluoroacétique. On laisse le milieu revenir à TA. Après 2 h à TA, le milieu est évaporé puis repris trois fois dans le dichlorométhane et évaporé. L'huile obtenue est reprise dans le dichlorométhane puis traitée par une solution de Na_2CO_3 à 10 %. La phase organique est lavée dans une solution de Na_2CO_3 à 10 %, puis dans une solution saturée de NaCl, puis séchée sur $MgSO_4$ et évaporée pour donner 2,18 g d'un solide beige. La base libre est purifiée par trituration dans un mélange dichlorométhane / méthanol pour donner 1,9 g du produit attendu.

Le chlorhydrate est obtenu par addition lente d'une solution 2M d'acide chlorhydrique dans l'éther à une solution de la base libre dans un mélange chloroforme/méthanol. La suspension est évaporée puis séchée sous vide pour donner 2 g du chlorhydrate.

F = 188°C.

C) Ester éthylique (1-(1-(4-(4-(5-Butyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-piperidin-4-yl)- pyrrolidin-3-yl)-de l'acide carbamique.

A une solution de 2 g du composé N° 152 sous sa forme basique dans 7 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,46 g d'éthylchloroformate. Le milieu est refroidi à 0°C. On ajoute ensuite, au goutte à goutte, 0,7 g de diisopropyléthylamine. Le milieu est agité jusqu'à retour à TA. Le milieu est hydrolysé avec de l'eau puis dilué dans le dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution de soude molaire puis à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis évaporée. Le brut est purifié par flash chromatographie pour donner 1,7 g du produit attendu.

F = 126°C.

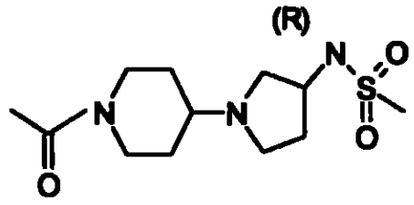
Le solide obtenu est dissout dans le dichlorométhane puis salifié par addition lente d'une solution 2M d'acide chlorhydrique dans l'éther. Après évaporation, on collecte 1,72 g du chlorhydrate.

F = 178°C

EXEMPLE 14 : Composé N° 187

N-(4-(5-butyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(3-methanesulfonylamino-pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide.

(I) R_1 = 2-OMe, R_2 = 5-nBu, R_3 = f2 =



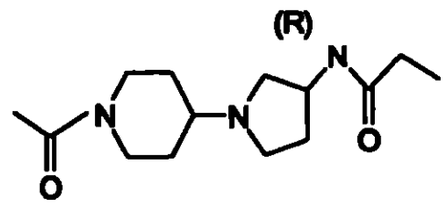
A une solution de 0,14 g du composé n° 152 sous sa forme basique dans 2 ml d'un mélange 1/1 d'acétate d'éthyle et de DMF, on ajoute 57 mg de chlorure de méthane sulfonyl et 0,14 ml de triéthylamine. Après 24 h à TA, le milieu est filtré puis évaporé et repris dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée deux fois dans une solution saturée de NaCl, séchée sur $MgSO_4$ et évaporée. Le brut est purifié par flash chromatographie pour donner 65 mg d'un solide blanc.

F = 125°C.

EXEMPLE 15 : Composé N° 153

N-(4-(5-butyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(3-propionylamino-pyrrolidin-1-yl)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide.

(I) R_1 = 2-OMe, R_2 = 5-nBu, R_3 = f2 =

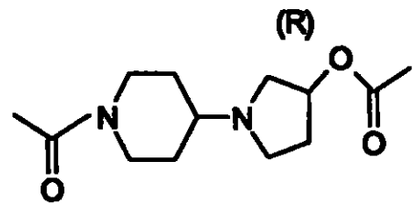


A une solution dans 0,5 ml d'acétate d'éthyle et de 0,1 g du composé N° 152 sous sa forme basique, on ajoute 0,04 g d'anhydride propionique et 0,05 ml de triéthylamine. Après 2 h à TA, le milieu est dilué dans le dichlorométhane. La phase organique est lavée dans l'eau, dans une solution saturée de NaCl, séchée sur $MgSO_4$ et évaporée. Le brut est purifié par flash chromatographie pour donner 67 mg d'un solide blanc.
F = 128°C

EXEMPLE 16 : Composé N° 188

Ester 1-(1-(4-(4-(5-Butyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-benzoyl)-piperidin-4-yl)-pyrrolidin-3-yl de l'acide acétique.

(I) R_1 = 2-OMe, R_2 = 5-nBu, R_3 = f2 =



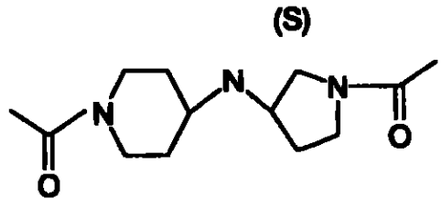
A une solution de 0,2 g du composé N° 66 en solution dans 1 ml de dichlorométhane, on ajoute 73 mg d'anhydride acétique. Après 2 h à TA, on rajoute 73 mg d'anhydride acétique et on laisse agiter 12 h à TA. Le milieu est dilué dans le dichlorométhane. La phase organique est lavée 3 fois dans une solution de Na_2CO_3 à 10 %, puis dans l'eau puis dans une solution saturée de NaCl, puis séchée sur $MgSO_4$ et évaporée pour donner 194 mg d'un solide blanc.

F = 99°C.

EXEMPLE 17 : Composé N° 189

4-(4-(1-Acetyl-pyrrolidin-3-ylamino)-piperidine-1-carbonyl)-N-4-(5-butyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-benzamide.

(I) R_1 = 2-OMe, R_2 = 5-nBu, R_3 = f2 =



A) Ester *tert*-butylique 3-(1-(4-(4-(5-Butyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl)-benzoyl)-piperidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-acide carboxylique

Une solution de 0,23 g de (S)-3-amino-1-N-Boc-pyrrolidine et de 0,5 g du composé de la préparation 4.1.1 dans 2 ml de dichlorométhane est agitée pendant 30 min à TA. On ajoute 0,43 g de $NaHB(OAc)_3$ au mélange réactionnel et 8 gouttes d'acide acétique. Le milieu réactionnel est ensuite agité à TA pendant 4 h. Le milieu est hydrolysé par addition d'eau puis dilué dans le dichlorométhane et lavé 3 fois avec de la soude molaire. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur $MgSO_4$ puis évaporée pour donner 0,65 g du composé attendu. Le brut ainsi obtenu peut être utilisé tel quel dans l'étape suivante.

MH^+ = 662 à t = 7,3 mn.

B) N-4-(5-butyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-4-(4-(pyrrolidin-3-ylamino)-piperidine-1-carbonyl)-benzamide

A une solution de 0,61 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 2 ml de dichlorométhane, on ajoute 2 ml d'éther chlorhydrique. Après 4 h 30 à TA, le milieu est évaporé. Le brut est trituré dans l'éther, filtré, rincé à l'éther et séché pour donner 0,51 g du composé attendu.

MH+ = 562 à t = 5.83 mn.

C) 4-(4-(1-Acetyl-pyrrolidin-3-ylamino)-piperidine-1-carbonyl)-N-4-(5-butyl-2-methoxy-phenyl)-thiazol-2-yl)-benzamide

Une suspension de 0,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans un mélange dichlorométhane / acétate d'éthyle est traitée par une solution de Na_2CO_3 à 10 %. Après décantation, la phase aqueuse est extraite dans l'acétate d'éthyle, puis dans le

dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées.

On récupère ainsi 0,37 g de la base libre qui est mise en solution dans 2 ml de dichlorométhane. On ajoute 0,062 ml d'anhydride acétique et on agite pendant 3 h 30 min à TA. Le milieu est évaporé puis chromatographié sur silice pour donner 0,3 g du produit attendu.

$MH^+ = 604$ à 6,68 mn.

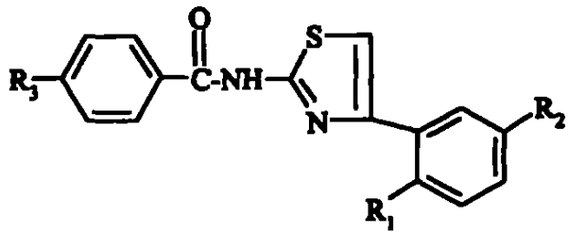
Les tableaux qui suivent illustrent les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples de composés selon l'invention. Dans ces tableaux :

- dans la colonne "sel", "-" représente un composé sous forme de base libre, alors que "HCl" représente un composé sous forme de chlorhydrate ;
- Me, Et, nPr, iPr, nBu, iBu, tBu, nHex représentent respectivement les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, *iso*-propyle, n-butyle; *iso*-butyle, *tert*-butyle, n-hexyle ;
- Ph et Bn représentent respectivement les groupes phényle et benzyle.
- THP représente le tétrahydropyran-4-yle.

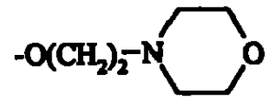
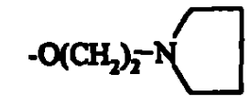
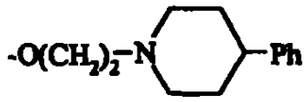
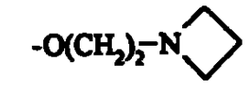
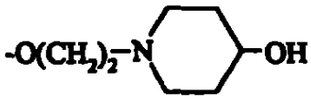
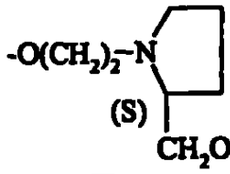
Les composés sont caractérisés soit par leur spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN), placé à la fin du tableau, soit par leur point de fusion (F), soit par leur spectre de masse : MH^+ et temps de rétention (t), exprimé en minutes.

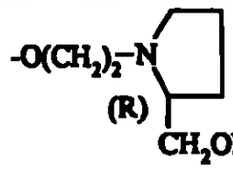
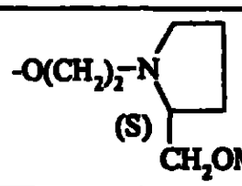
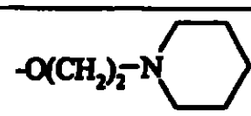
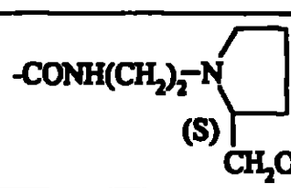
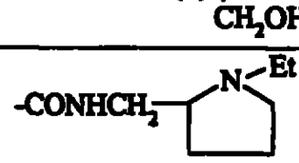
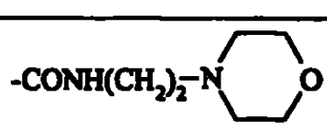
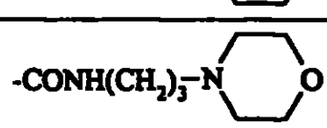
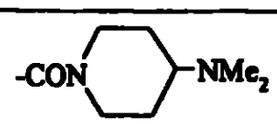
VJ

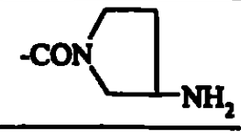
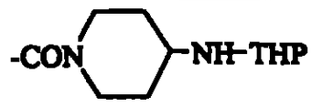
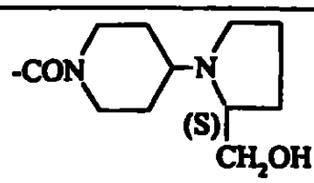
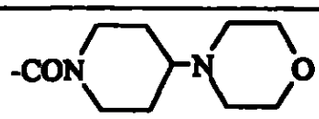
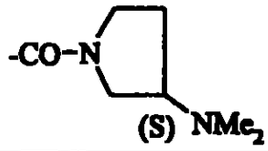
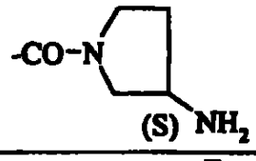
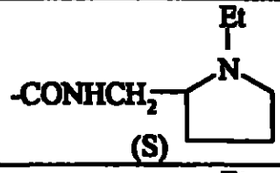
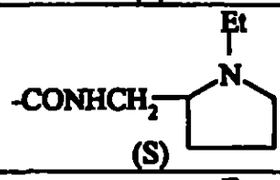
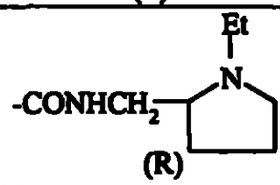
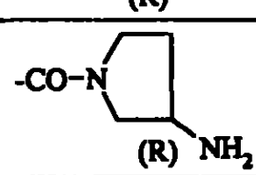
TABLEAU 7

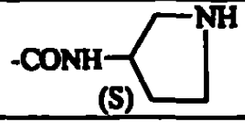
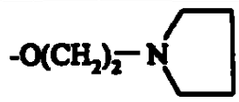
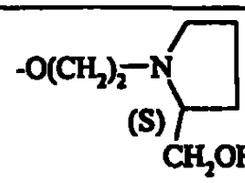


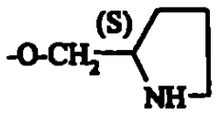
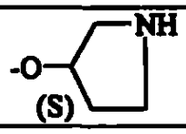
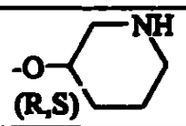
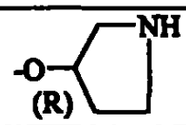
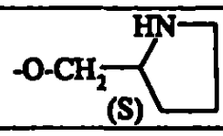
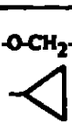
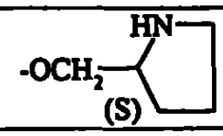
(Ia)

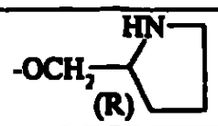
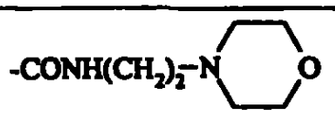
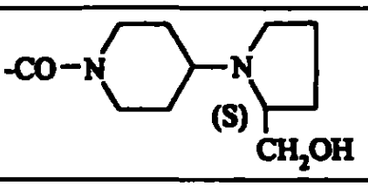
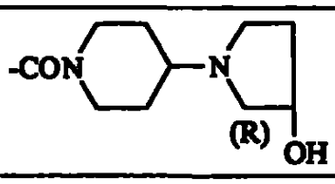
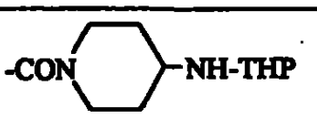
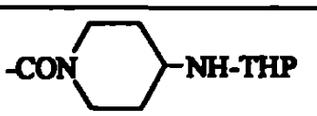
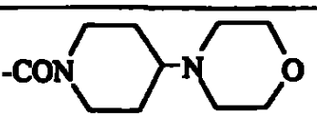
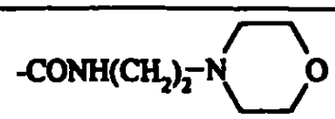
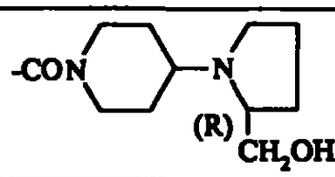
Composés n°	R_1	R_2	R_3	Sel	Caractérisation
1	-OMe	-OnPr	$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	RMN
2	-OMe	-OnPr		2HCl	$MH^+ = 498,4$ t = 6,64
3	-OMe	-OnPr	$-O(CH_2)_2NH(CH_2)_2OH$	-	$MH^+ = 472,4$ t = 6,45
4	-OMe	-OnPr		2HCl	$MH^+ = 482,3$ t = 5,87
5	-OMe	-OnPr	$-O(CH_2)_2NHiPr$	2HCl	$MH^+ = 470,2$ t = 5,84
6	-OMe	-OnPr		2HCl	$MH^+ = 572,5$ t = 7,59
7	-OMe	-OnPr		-	$MH^+ = 468,4$ t = 5,73
8	-OMe	-OnPr		-	$MH^+ = 512,4$ t = 5,64
9	-OMe	-OnPr		-	$MH^+ = 512,4$ t = 5,72

10	-OMe	-OnPr		2HCl	$MH^+ = 512,3$ t = 5,71
11	-OMe	-OnPr	$-O(CH_2)_2NH\text{-}THP$	2HCl	$MH^+ = 512,3$ t = 5,75
12	-OEt	-OEt	$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	$MH^+ = 484,4$ t = 5,94
13	-OMe	-OnPr		2HCl	F = 122°C (dec) $MH^+ = 525,5$ t = 6,84
14	-SEt	-nBu	$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	$MH^+ = 512,5$ t = 7,64
14 bis	-OMe	-OnPr		2HCl	RMN
15	-OMe	-OnPr	$-CONH(CH_2)_2NEt_2$	-	F = 204°C $MH^+ = 511,4$ t = 5,70
16	-OMe	-OnPr	$-CONH(CH_2)_3NEt_2$	-	$MH^+ = 525,3$ t = 5,73
17	-OMe	-OnPr		-	F = 168°C $MH^+ = 539,3$ t = 5,68
18	-OMe	-OnPr		-	F = 166°C $MH^+ = 523,3$ t = 5,86
19	-OMe	-OnPr		2HCl	$MH^+ = 525,5$ t = 6,55
20	-OMe	-OnPr		2HCl	$MH^+ = 539,5$ t = 6,55
21	-OMe	-OnPr		-	$MH^+ = 523,3$ t = 5,56

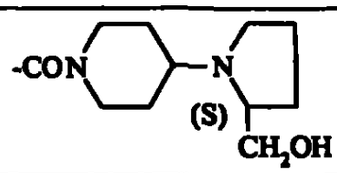
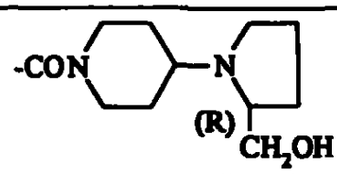
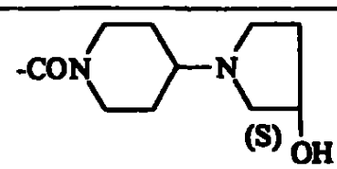
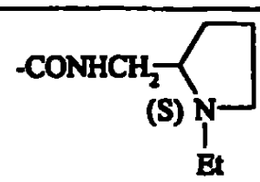
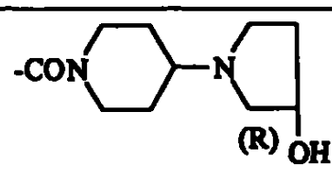
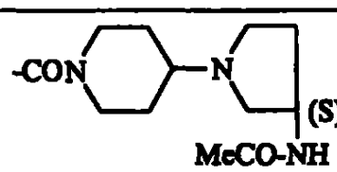
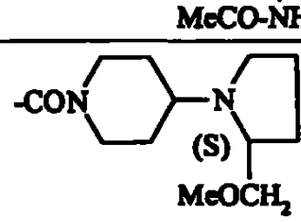
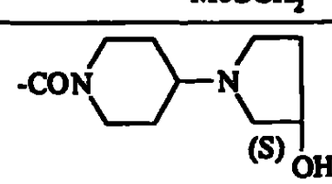
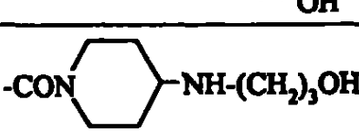
22	-OMe	-OnPr		$2CF_3$-CO_2H	MH^+ = 481,5 t = 6,28
23	-OMe	-OnPr		-	F = 153°C MH^+ = 579,5 t = 6,32
24	-OMe	-OnPr		-	F = 205°C MH^+ = 579,5 t = 6,31
25	-OMe	-OnPr		-	F = 205°C
26	-OMe	-OnPr		-	F = 178°C
27	-OMe	-OnPr		$2CF_3$-CO_2 H	MH^+ = 481,2 t = 6,30
28	-OMe	-OnPr		-	F = 152°C MH^+ = 523,4 t = 6,52
29	-OMe	-OnPr		2HCl	MH^+ = 523,3 t = 6,58
30	-OMe	-OnPr		-	F = 150°C MH^+ = 523,4 t = 6,52
31	-OMe	-OnPr		$2CF_3$-CO_2H	MH^+ = 481,5 t = 6,10

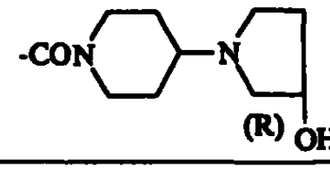
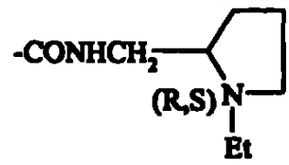
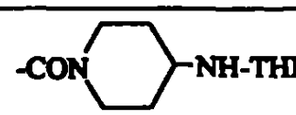
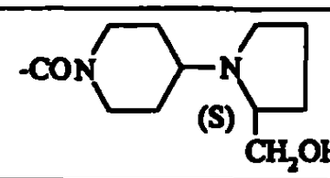
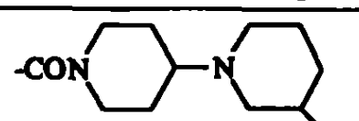
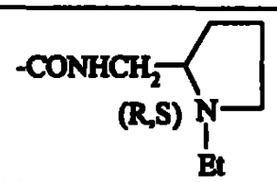
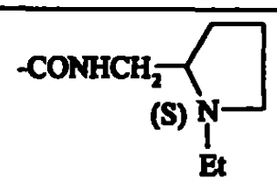
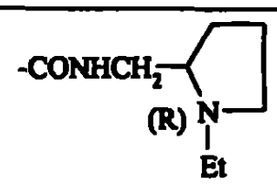
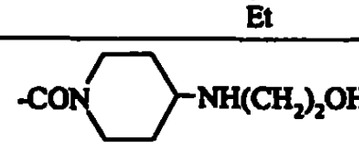
32	-OMe	-OnPr		-	$MH^+ = 481,4$ t = 6,25
33	-OMe	-OnPr	$-(CH_2)_2-NEt_2$	$2(HO_2C-CO_2H)$	RMN
34	-OMe	-OnPr		-	F = 141°C
35	-OMe	-nBu	$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	$MH^+ = 482,4$ t = 6,46
36	-OMe	-nPr	$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	$MH^+ = 468,3$ t = 6,17
37	-OMe	-OEt	$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	$MH^+ = 454,2$ t = 5,84
38	-OMe	-nPr		-	$MH^+ = 466,3$ t = 6,12
39	-OMe	-nPr	$-O(CH_2)_2NH$-THP	$2CF_3-CO_2H$	$MH^+ = 496,3$ t = 6,03
40	-OMe	-nPr	$-O(CH_2)_2NMe$-THP	-	$MH^+ = 510,4$ t = 6,13
41	-OMe	-iPr	$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	$MH^+ = 468,4$ t = 6,16
42	-OMe	-Ph	$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	$MH^+ = 502,2$ t = 7,16
43	-OMe		$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	$MH^+ = 508,5$ t = 7,41
44	-OEt	-Et	$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	F = 180°C $MH^+ = 468,4$ t = 6,89
45	-OMe	$-CF_3$	$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	$MH^+ = 494,5$ t = 6,68
46	-OMe	-nBu		-	$MH^+ = 510,4$ t = 7,11

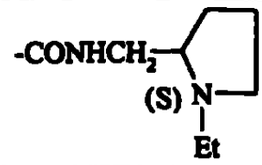
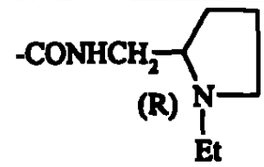
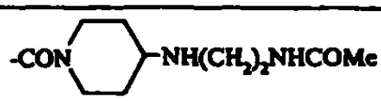
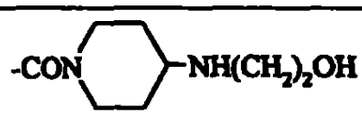
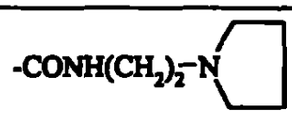
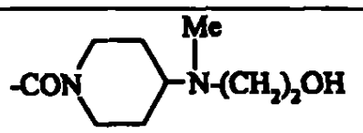
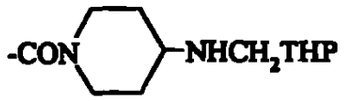
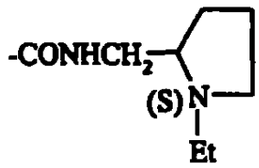
47	-OMe		-O(CH$_2$)$_2$NH-THP	2HCl	MH$^+$ = 536,4 t = 7,31
48	-OEt	*tert*-Pentyle	-O(CH$_2$)$_2$NEt$_2$	-	F = 116°C MH$^+$ = 510,5 t = 7,60
49	-OMe.	-secBu	-O(CH$_2$)$_2$NEt$_2$	2HCl	F = 150-156°C MH$^+$ = 482,5 t = 7,24
50	-OMe	-tertBu	-O(CH$_2$)$_2$NEt$_2$	2HCl	F = 149-151°C MH$^+$ = 482,4 t = 6,05
51	-OMe	-nBu		2HCl	MH$^+$ = 466,3 t = 7,09
52	-OMe	-nBu		2HCl	MH$^+$ = 452,4 t = 7,01
53	-OMe		-O(CH$_2$)$_2$NEt$_2$	2HCl	MH$^+$ = 494,4 t = 7,23
54	-OMe	-nBu		2HCl	MH$^+$ = 466,4 t = 7,12
55	-OMe	-CHEt$_2$	-O(CH$_2$)$_2$NEt$_2$	2HCl	MH$^+$ = 496,4 t = 7,29
56	-OMe	-nBu		2HCl	MH$^+$ = 452,4 t = 6,98
57	-OMe			2HCl	MH$^+$ = 492,4 t = 7,33
58	-OMe	-CH-(nPr)$_2$	-O(CH$_2$)$_2$NEt$_2$	2HCl	MH$^+$ = 524,4 t = 7,84
59		-nBu	-O(CH$_2$)$_2$NEt$_2$	2HCl	MH$^+$ = 522,4 t = 7,81
60	-OEt			2HCl	MH$^+$ = 506,3 t = 7,53

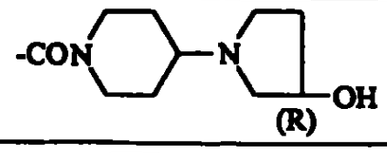
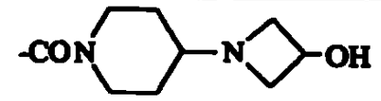
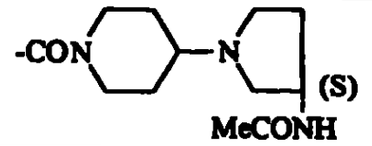
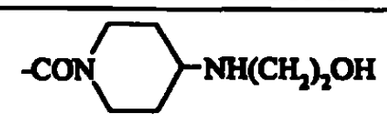
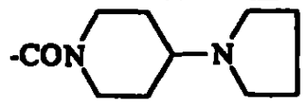
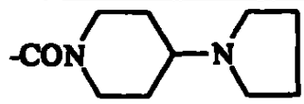
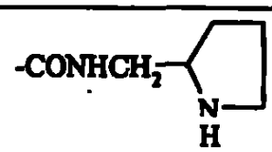
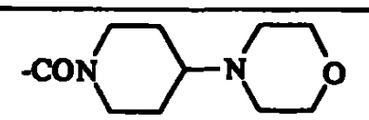
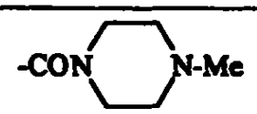
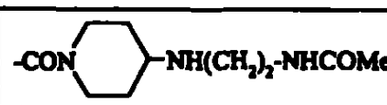
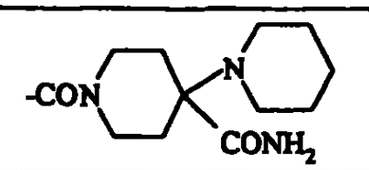
61	-OMe	-nBu		2HCl	$MH^+ = 466,3$ t = 6,93
62	-OEt	-nBu	$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	$MH^+ = 496,3$ t = 7,56
63	-OnPr	-nBu	$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	$MH^+ = 510,3$ t = 7,90
64	-OMe	-nBu		-	$MH^+ = 523,3$ t = 6,22
65	-OMe	-nBu		-	F = 199°C $MH^+ = 577,$ t = 6,83
66	-OMe	-nBu		-	$MH^+ = 563,3$ t = 6,84
67	-OMe	-nBu		-	F 160°C dec $MH^+ = 577,5$ t = 6,84 ; RMN
68	-OMe	-nBu		2HCl	F = 181-189°C dec $MH^+ = 577,5$ t = 6,80
69	-OMe	-Et		-	RMN
70	-OMe	-Et		-	RMN
71	-OMe	-Et		-	F = 208°C $MH^+ = 494$ t = 6,39
72	-OMe	-Et		-	$MH^+ = 549,5$ t = 6,35

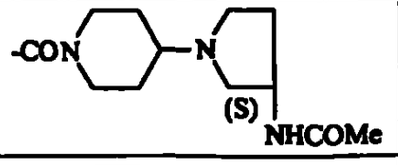
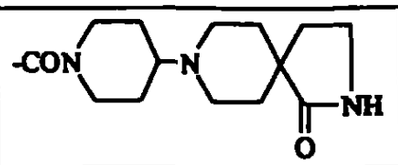
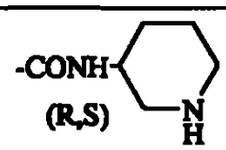
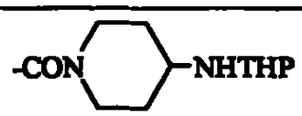
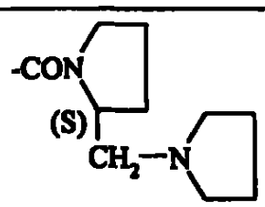
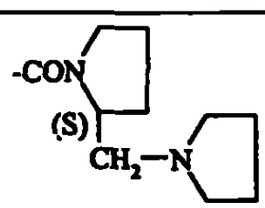
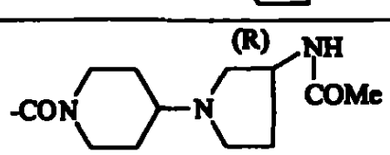
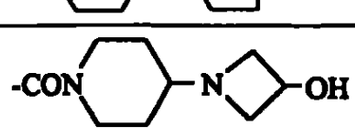
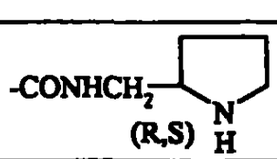
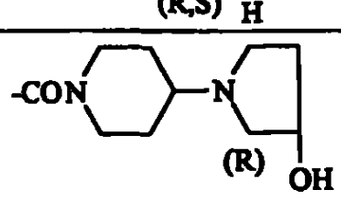
V8

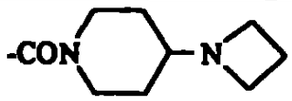
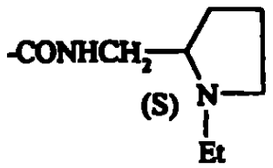
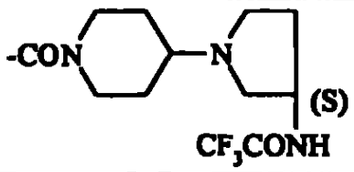
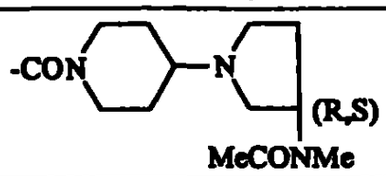
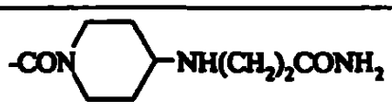
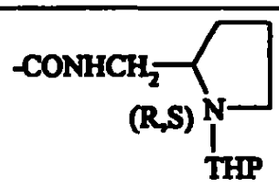
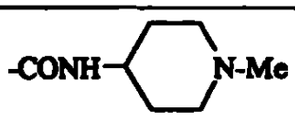
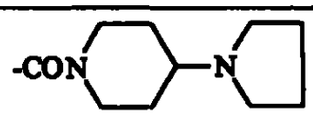
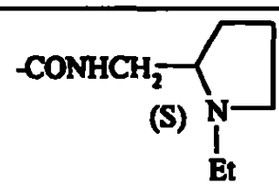
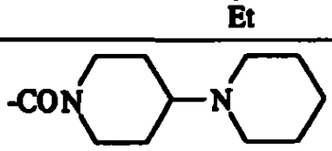
73	-OMe	-Et		-	$MH^+ = 549,5$ t = 6,35
74	-OMe	-nBu		-	F = 190°C $MH^+ = 577,5$ t = 6,98
75	-OMe	-Et		-	F ≃ 140°C $MH^+ = 535,4$ t = 6,27
76	-OMe	-Et		-	F = 90°C $MH^+ = 493,4$ t = 6,45
77	-OMe	-Et		-	F ≃ 143°C $MH^+ = 535,4$ t = 6,22
78	-OMe	-Et		-	F = 225°C $MH^+ = 576,4$ t = 6,16
79	-OMe	-Et		-	F = 165°C $MH^+ = 563,4$ t = 6,42
80	-OMe	-nBu		-	F ≃ 129°C $MH^+ = 563,5$ t = 6,68
81	-OMe	-nBu		-	F = 140°C $MH^+ = 551,5$ t = 6,73

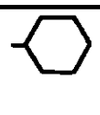
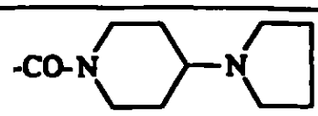
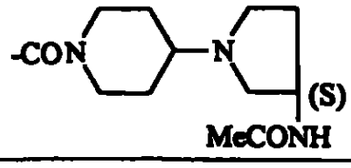
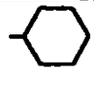
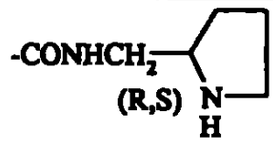
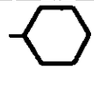
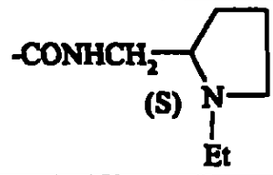
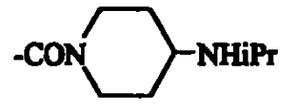
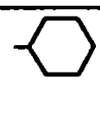
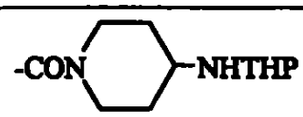
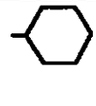
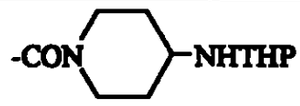
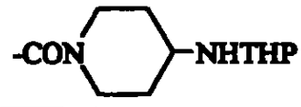
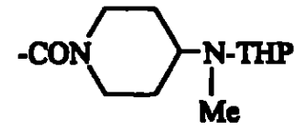
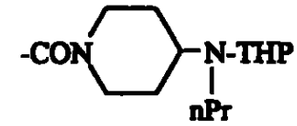
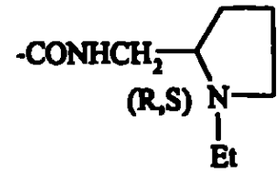
82	-OMe	-Me		-	F ≃ 155°C MH^+ = 521,4 t = 5,87
83	-OMe	-nBu		-	F ≃ 76°C MH^+ = 521,4 t = 7,13
84	-OMe	-Me		-	F = 198°C MH^+ = 535,5 t = 5,96
85	-OMe	-Me		-	F = 160°C MH^+ = 535,5 t = 5,93
86	-OMe	-nBu		-	F = 170°C MH^+ = 577,5 t = 6,80
87	-OMe	-nPr		-	F = 158°C MH^+ = 507,5 t = 6,76
88	-OMe	-nPr		-	F = 102°C MH^+ = 507,4 t = 6,68
89	-OMe	-nPr		-	F = 160°C MH^+ = 507,4 t = 6,79
90	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 537,5 t = 6,67

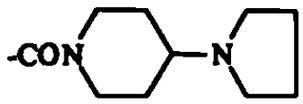
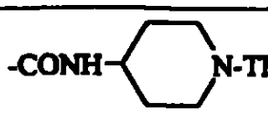
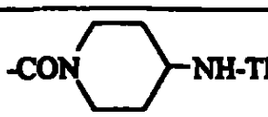
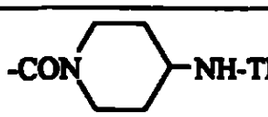
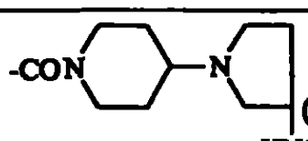
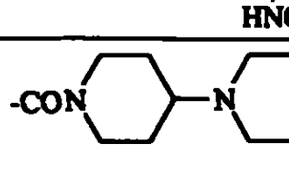
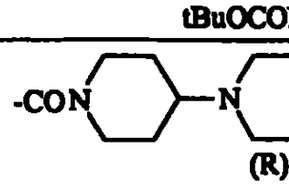
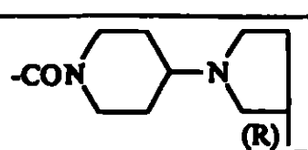
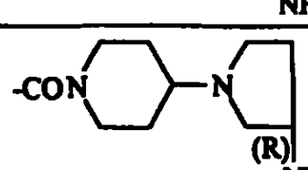
91	-OMe	-nBu		-	F = 208°C MH^+ = 521,5 t = 7,30
92	-OMe	-nBu		-	F = 132°C MH^+ = 521,3 t = 7,04
93	-OMe	-Et		-	MH^+ = 550,4 t = 6,30
94	-OMe	-Et		-	MH^+ = 509,4 t = 6,28
95	-OMe	-Et		-	F = 170°C MH^+ = 479,5 t = 6,44
96	-OMe	-Et	-CONH(CH$_2$)$_2$NH$_2$	2HCl	MH^+ = 425,4 t = 6,32
97	-OMe	-Et	-CONH(CH$_2$)$_2$NEt$_2$	2HCl	F = 130°C dec MH^+ = 481,4 t = 6,55
98	-OMe	-Et		-	F = 146°C MH^+ = 523,5 t = 6,29
99	-OMe	-Et	-CONH(CH$_2$)$_2$NHCOMe	-	F > 260°C MH^+ = 467,4 t = 8,04
100	-OMe	-nBu		-	F = 177°C MH^+ = 591,4 t = 5,95
101	-OMe	-Et		2HCl	MH^+ = 493,5 t = 6,59

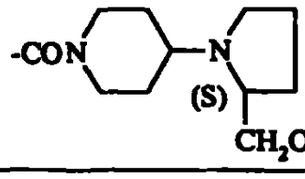
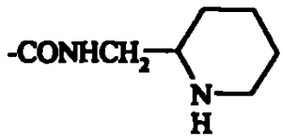
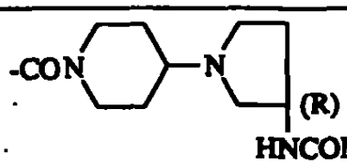
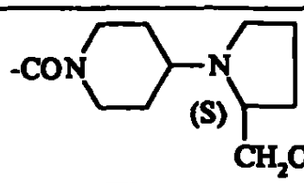
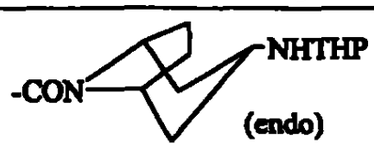
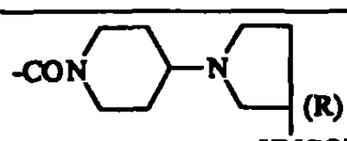
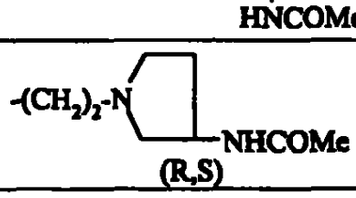
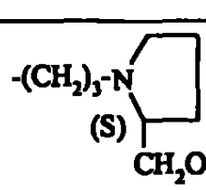
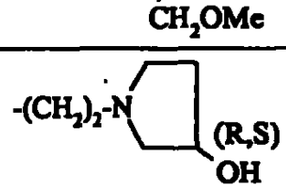
102	-OMe	-Et		2HCl	F = 187°C MH^+ = 535,4 t = 6,12
103	-OMe	-nBu		2HCl	MH^+ = 549,5 t = 6,75
104	-OMe	-nBu		-	F = 207°C MH^+ = 604,4 t = 6,74
105	-OMe	-nBu		2HCl	MH^+ = 537,4 t = 6,69
106	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 547,4 t = 6,83
107	-OMe	-nBu		2HCl	MH^+ = 547,3 t = 6,93
108	-OMe	-nBu		2HCl	F = 196°C MH^+ = 493,3 t = 6,84
109	-OMe	-nBu		2HCl	F = 192°C MH^+ = 492,4 t = 6,65
110	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 563,3 t = 6,84
111	-OMe	-nBu		-	F = 180°C MH^+ = 494,3 t = 6,80
112	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 578,4 t = 6,80
113	-OMe	-nBu		-	F = 150°C MH^+ = 604,4 t = 6,91

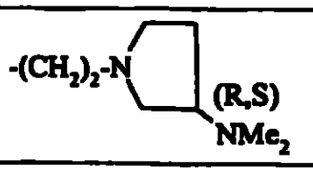
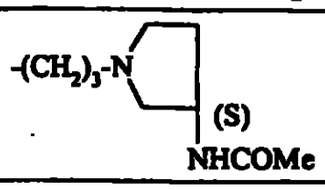
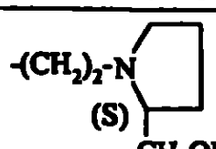
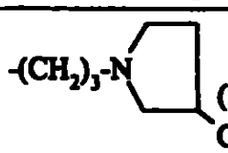
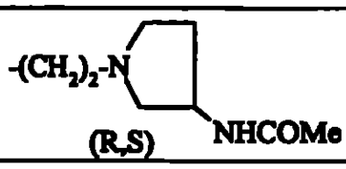
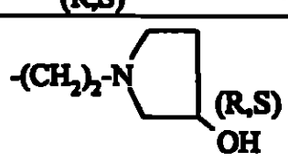
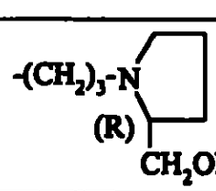
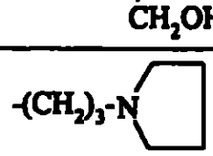
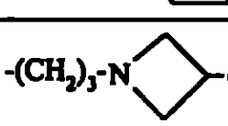
114	-OEt	-Et		-	F = 153°C MH^+ = 590,4 t = 6,41
115	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 630,4 t = 6,74
116	-OEt	-Et		2HCl	F = 171°C MH^+ = 479,4 t = 6,57
117	-OEt	-Et		-	F = 171°C MH^+ = 563,4 t = 6,50
118	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 547,4 t = 7,18
119	-OEt	-Et		2HCl	MH^+ = 533,4 t = 6,75
120	-OMe	-nBu		-	F = 200°C dec MH^+ = 604,5 t = 6,65
121	-OEt	-Et		-	F = 136°C MH^+ = 535,3 t = 6,37
122	-OEt	-Et		2HCl	F = 145°C MH^+ = 479,3 t = 6,52
123	-OEt	-Et		-	F = 134°C MH^+ = 549,3 t = 6,34

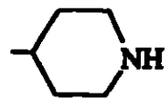
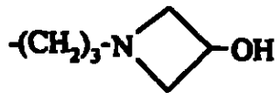
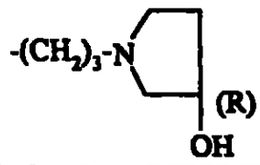
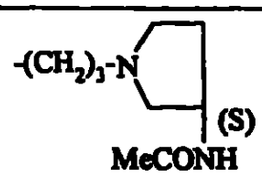
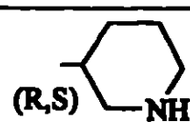
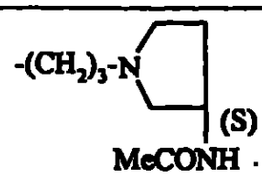
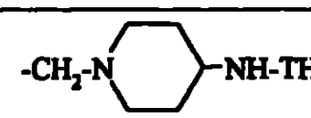
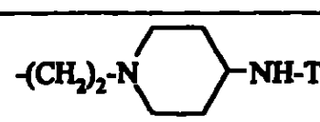
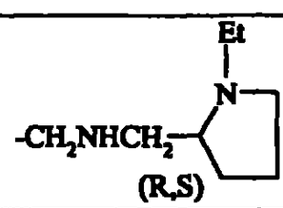
124	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 533,4 t = 6,91
125	-OEt	-Et		2HCl	F = 136°C MH^+ = 507,4 t = 6,75
126	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 658,3 t = 7,14
127	-OMe	-nBu		2HCl	MH^+ = 618, t = 6,79
128	-OMe	-nBu		2HCl	MH^+ = 564,6 t = 6,69
129	-OEt	-Et		-	F = 170°C MH^+ = 563,4 t = 6,74
130	-OMe	-nBu		-	F = 222°C MH^+ = 507,3 t = 6,80
131	-OEt			-	F = 143°C MH^+ = 487,5 t = 7,53
132	-OEt			-	F = 97°C MH^+ = 561,4 t = 7,74
133	-OMe	-nBu		-	F = 188°C MH^+ = 561,4 t = 6,99

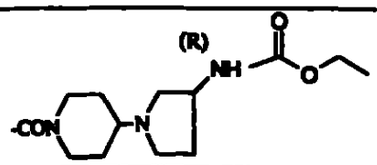
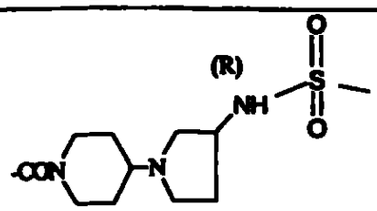
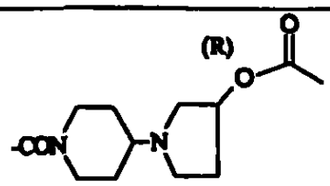
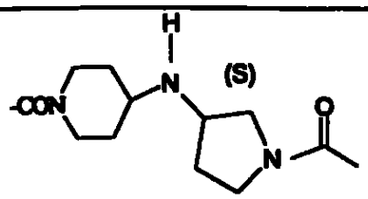
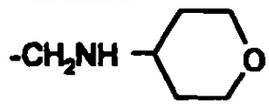
134	-OMe			-	F = 192°C MH^+ = 573,4 t = 7,16
135	-OEt	-Et		2HCl	MH^+ = 590,3 t = 6,49
136	-OMe			2HCl	MH^+ = 519,3 t = 7,03
137	-OMe			-	F = 104°C MH^+ = 547,3 t = 7,18
138	-OMe	-nBu		2HCl	MH^+ = 494,3 t = 6,96
139	-OEt			2HCl	MH^+ = 617,3 t = 7,32
140	-OMe			2HCl	MH^+ = 603,3 t = 7,03
141	-OMe	-nPr		-	MH^+ = 563,4 t = 6,42
142	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 591,3 t = 6,84
143	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 619,4 t = 7,07
144	-OMe			-	F = 134°C MH^+ = 533,3 t = 7,03

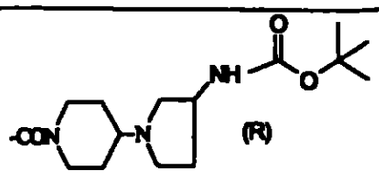
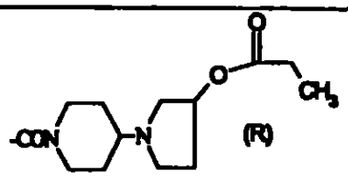
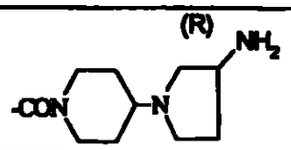
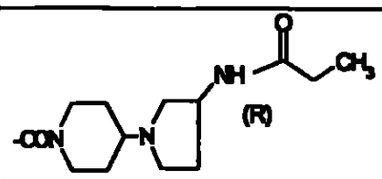
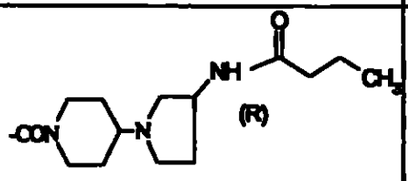
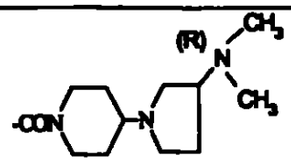
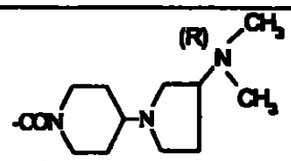
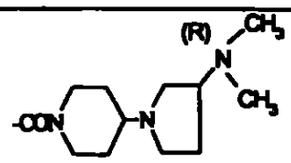
145	-OMe	-nBu		2HCl	MH^+ = 493,3 t = 6,81
146	-OMe	-nPr		-	F = 163°C MH^+ = 533,3 t = 6,56
147	-OMe	-nBu		-	F ≃ 170°C MH^+ = 577,3 t = 6,82
148	-OMe			2HCl	F ≃ 180°C MH^+ = 589,3 t = 6,76
149	-OMe	-nHex		2HCl	MH^+ = 605,3 t = 7,35
150	-OMe			-	F = 164°C dec MH^+ = 630,4 t = 6,97
151	-OMe	-nBu		-	F = 104°C MH^+ = 662,3 t = 7,33
152	-OMe	-nBu		3HCl	F = 188°C MH^+ = 561,3 t = 5,82
153	-OMe	-nBu		-	F = 128°C MH^+ = 618,3 t = 6,84
154	-OMe	-nBu		-	F = 148°C MH^+ = 590,3 t = 6,73

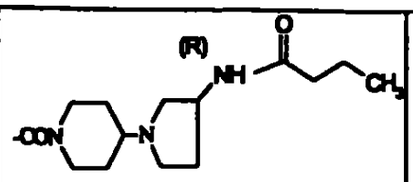
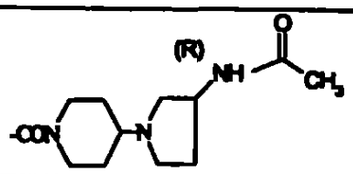
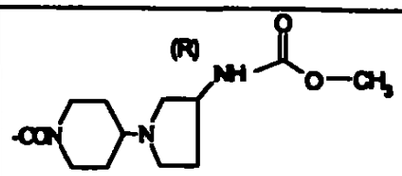
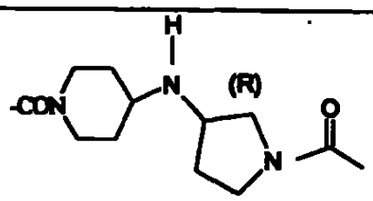
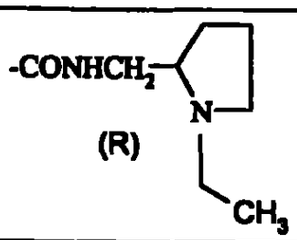
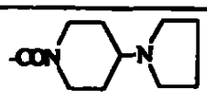
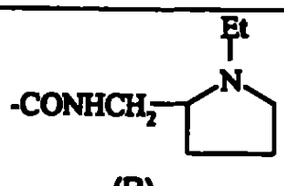
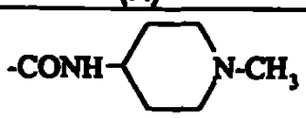
155	-OMe			2HCl	$MH^+ = 603,3$ t = 7,08
156	-OMe	-nBu		-	F = 182°C $MH^+ = 507,4$ t = 6,89
157	-OMe	-nPr		-	F = 230°C $MH^+ = 590,3$ t = 6,39
158	-OMe	-nPr		-	F = 226°C $MH^+ = 563,2$ t = 6,51
159	-OMe	-nBu		-	F = 94°C dec $MH^+ = 603,3$ t = 6,86
160	-OMe			-	F = 148°C $MH^+ = 616,3$ t = 6,66
161	-OMe	-nBu		-	F = 112°C $MH^+ = 521,4$ t = 6,98
162	-OMe	-Et	$-(CH_2)_3NEt_2$	2HCl	$MH^+ = 452,5$ t = 6,76
163	-OMe	-Et		-	$MH^+ = 494,5$ t = 6,95
164	-OMe	-nBu		-	$MH^+ = 480,4$ t = 7,18

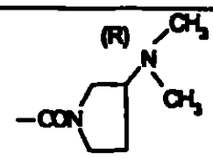
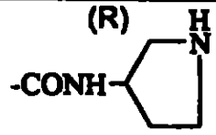
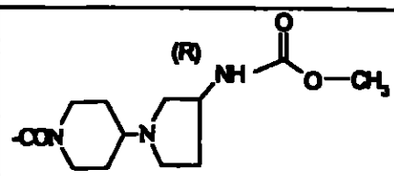
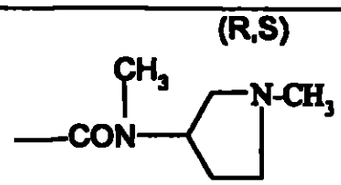
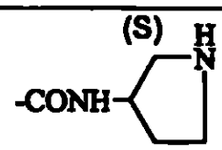
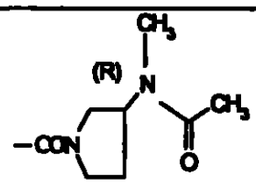
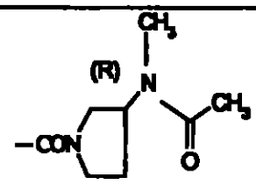
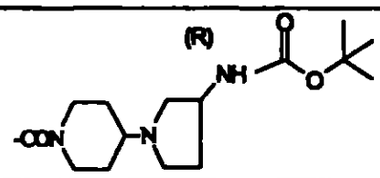
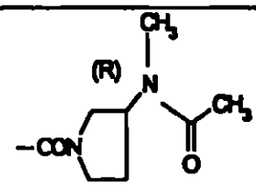
165	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 507,5 t = 6,25
166	-OMe	-Et		-	MH^+ = 507,6 t = 6,62
167	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 494,4 t = 7,76
168	-OMe	-Et		-	MH^+ = 466,4 t = 6,57
169	-OMe	-Et		-	MH^+ = 493,5 t = 6,93
170	-OMe	-Et		-	MH^+ = 452,4 t = 6,94
171	-OMe	-Et	$-(CH_2)_3NH(CH_2)_2OH$	-	F = 140°C dec MH^+ = 440 t = 7,11
172	-OMe	-Et	$-(CH_2)_3NH$-THP	2HCl	MH^+ = 480,5 t = 6,54
173	-OMe	-Et		-	MH^+ = 480,4 t = 6,49
174	-OMe	-Et		2HCl	MH^+ = 450,5 t = 6,54
175	-OMe	-Et		2HCl	MH^+ = 452,4 t = 6,35

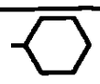
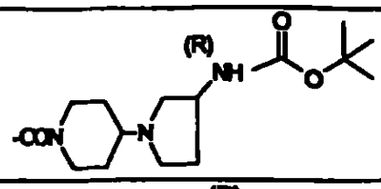
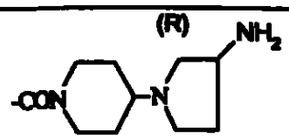
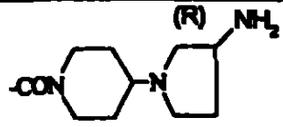
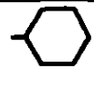
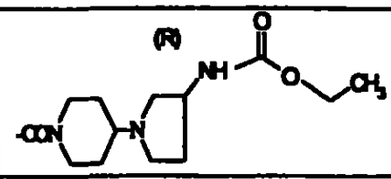
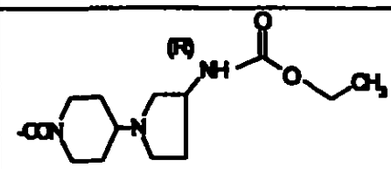
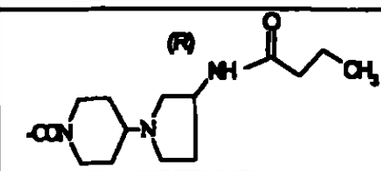
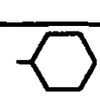
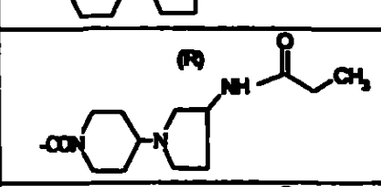
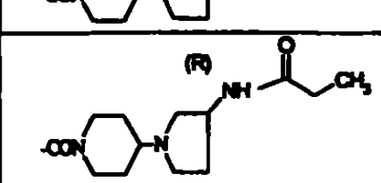
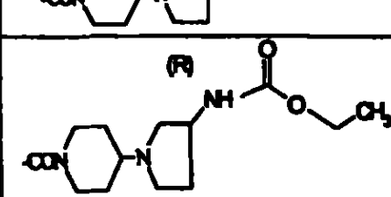
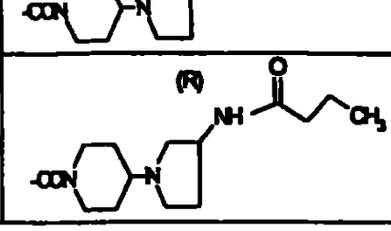
176	-OMe	-nBu		2HCl	F = 173°C MH^+ = 450,4 t = 7,18
177	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 480,4 t = 7,13
178	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 494,4 t = 7,04
179	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 535,4 t = 6,99
180	-OMe	-nBu		2HCl	F = 220°C MH^+ = 450,4 t = 7,19
181	-OEt	-Et		-	MH^+ = 521,4 t = 6,63
182	-OMe	-nBu		-	F = 150°C MH^+ = 508,4 t = 7,10
183	-OMe	-nBu		-	F = 80°C dec MH^+ = 563,4 t = 5,80
184	-OMe	-nBu		-	F = 80°C dec MH^+ = 577,3 t = 5,94
185	-OMe	-Et		2HCl	F = 163°C dec MH^+ = 479,4 t = 6,14

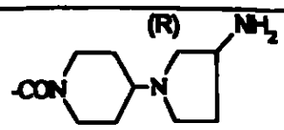
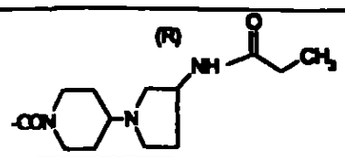
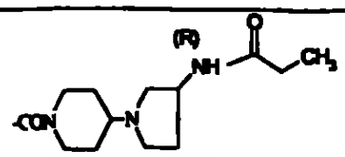
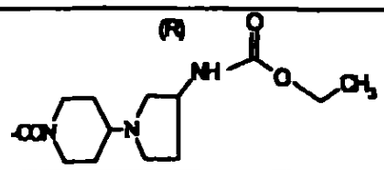
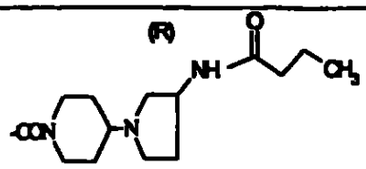
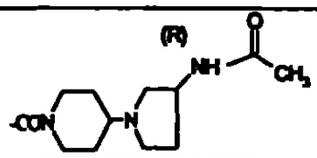
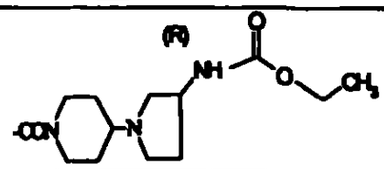
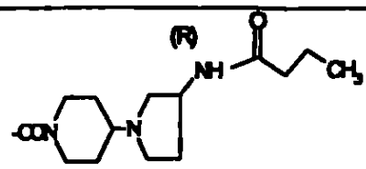
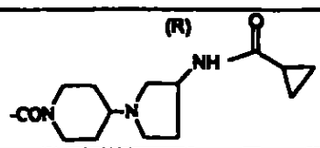
186	-OMe	-nBu		HCl	F = 178°C MH^+ = 634 t = 7,03
187	-OMe	-nBu		-	F = 125°C MH^+ = 640 t = 6,88
188	-OMe	-nBu		-	F = 99°C MH^+ = 605 t = 6,92
189	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 604 t = 6,68
190	-OMe	-OnPr		-	F = 210°C
191	-OMe	-F	$-O(CH_2)_2NEt_2$	HCl	F = 228°C
192	-OMe	-nHex	$-O(CH_2)_2NEt_2$	HCl	MH^+ = 510 t = 7,73
193	-OEt	-nHex	$-O(CH_2)_2NEt_2$	HCl	F = 182°C MH^+ = 524 t = 8,05
194	-OMe		$-O(CH_2)_2NEt_2$	HCl	MH^+ = 560 t = 7,93
195	-OEt	-nPr	$-O(CH_2)_2NEt_2$	-	MH^+ = 482 t = 7,11

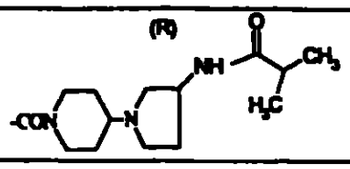
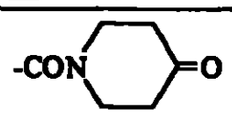
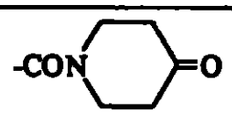
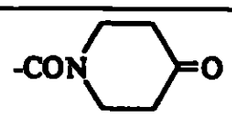
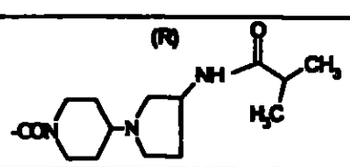
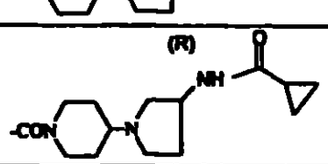
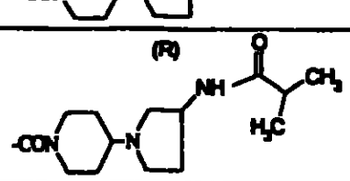
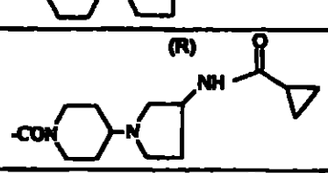
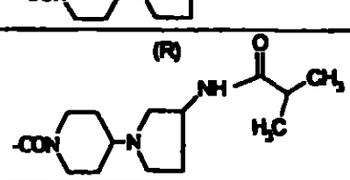
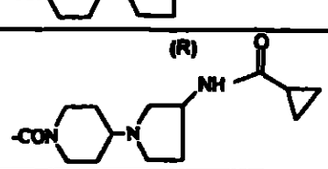
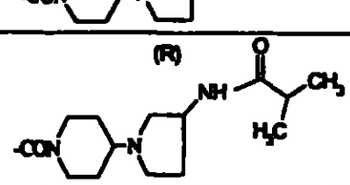
196	-OMe	$-CF_2CF_3$	$-O(CH_2)_2NEt_2$	-	$MH^+ = 544$ t = 6,79
197	-OMe			-	$MH^+ = 688$ t = 7,53
198	-OMe	-nBu		-	F = 158°C $MH^+ = 619$ t = 7,09
199	-OMe			-	$MH^+ = 588$ t = 6,06
200	-OMe			-	$MH^+ = 643$ t = 7,06
201	-OMe	-nBu		-	$MH^+ = 632$ t = 7,01
202	-OMe			-	$MH^+ = 602$ t = 5,94
203	-OMe	-nPr		-	$MH^+ = 576$ t = 5,64
204	-OMe	-nBu		-	$MH^+ = 590$ t = 5,91

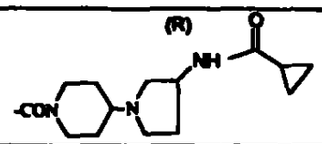
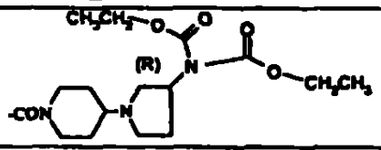
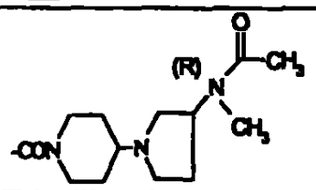
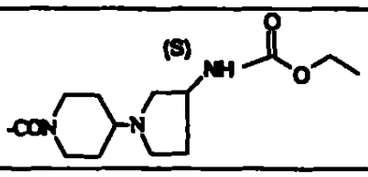
205	-OMe			-	$MH^+ = 658$ t = 7,28
206	-OEt			-	F = 156°C $MH^+ = 644$ t = 7,33
207	-OMe			-	F = 121°C $MH^+ = 646$ t = 7,24
208	-OMe	-nBu		-	F = 158°C $MH^+ = 604$ t = 6,78
209	-OEt			-	$MH^+ = 561$ t = 7,77
210	-OEt	-Et		-	F = 125°C $MH^+ = 533$ t = 6,53
211	-OEt	-Et		-	F = 151°C $MH^+ = 507$ t = 6,75
212	-OEt	-Et		-	F = 230°C $MH^+ = 493$ t = 6,69

213	-OMe	-nBu		-	F = 97°C MH^+ = 507 t = 6,76
214	-OMe	-nBu		-	F = 230°C MH^+ = 479 t = 6,84
215	-OMe	-nBu		-	F = 112°C MH^+ = 620 t = 6,89
216	-OMe	-nBu		-	F = 195°C MH^+ = 507 t = 6,23
217	-OMe	-nBu		-	F = 221°C MH^+ = 479 t = 6,79
218	-OMe	-nBu		-	F = 142°C MH^+ = 535 t = 9,04
219	-OMe			-	F = 190°C MH^+ = 561 t = 9,8
220	-OMe			-	F = 172°C MH^+ = 674 t = 7,38
221	-OMe	-nHex		-	F = 124°C MH^+ = 563 t = 9,96

222	-OEt			-	F = 176°C MH^+ = 702 t = 7,98
223	-OMe			-	F = 189°C MH^+ = 574 t = 5,16
224	-OEt			-	F = 161°C MH^+ = 602 t = 6,39
225	-OMe			-	F = 144°C MH^+ = 660 t = 7,37
226	-OEt			-	F = 136°C MH^+ = 674 t = 7,59
227	-OEt			-	F = 131°C MH^+ = 672 t = 7,52
228	-OEt			-	F = 152°C MH^+ = 658 t = 7,47
229	-OMe			-	F = 163°C MH^+ = 630 t = 7,16
230	-OMe			-	F = 136°C MH^+ = 646 t = 7,09
231	-OMe			-	F = 182°C MH^+ = 643 t = 7,29

232	-OEt	-nBu		-	F = 138°C MH^+ = 576 t = 6,06
233	-OEt	-nBu		-	F = 126°C MH^+ = 632 t = 7,12
234	-OEt			-	MH^+ = 644 t = 7,33
235	-OEt			-	MH^+ = 660 t = 7,51
236	-OEt			-	F = 105°C MH^+ = 658 t = 7,27
237	-OEt			-	F = 121°C MH^+ = 630 t = 7,04
238	-OEt	-nBu		-	F = 102°C MH^+ = 648 t = 7,48
239	-OEt	-nBu		-	F = 129°C MH^+ = 646 t = 7,42
240	-OMe	-nBu		-	F = 124°C MH^+ = 630 t = 7,59

241	-OMe	-nBu		-	F = 135°C MH^+ = 632 t = 7,62
242 (4.1.2.)	-OMe	-OnPr		-	F = 196°C
243 (4.1.6.)	-OMe			-	F = 186°C
244 (4.1.7.)	-OEt			-	F = 236°C
245	-OMe			-	F = 154°C
246	-OMe			-	F = 158°C
247	-OEt	-nBu		-	F = 116°C
248	-OEt	-nBu		-	F = 118°C
249	-OEt			-	F = 135°C
250	-OEt			-	F = 141°C
251	-OMe	-nBu		-	F = 119°C

252	-OMe	-nBu		-	F = 109°C
253	-OMe	-nBu		HCl	F = 148°C
254	-OMe	-nBu		-	F = 118°C
255	-OMe	-nBu		HCl	F = 176°C

Spectre de RMN : Composé 1 : 0,98 ppm : t : 3H ; 1,24 ppm : t : 6H ; 1,72 ppm : sext : 2H ; 3,1-3,3 ppm : m : 4H ; 3,4-3,6 ppm : m : 2H ; 3,8-4,0 ppm : m : 5H ; 4,50 ppm : t : 2H ; 6,87 ppm : d.d : 1H ; 7,04 ppm : d : 1H ; 7,16 ppm : d : 2H ; 7,7-7,8 ppm : m : 2H ; 8,16 ppm : d : 2H ; 10,6 ppm : se : 1H ; 12,5 ppm : se : 1H.

Spectre de RMN : Composé 33 : 1,00 ppm : t : 3H ; 1,26 ppm : t : 6H ; 1,74 ppm : sext : 2H ; 2,9-3,5 ppm : m : 8H ; 3,8-4,0 ppm : m : 5H ; 6,88 ppm : d.d : 1H ; 7,04 ppm : d : 1H ; 7,5 ppm : d : 2H ; 7,7-7,8 ppm : m : 2H ; 8,14 ppm : d : 2H.

Spectre de RMN : Composé 67 : 0,80 ppm : t : 3H ; 0,95-1,95 ppm : m : 12H ; 2,45 ppm : t : 2H ; 2,55-4,4 ppm : m : 13H ; 6,95 ppm : d : 1H ; 7,05 ppm : d de d : 1H ; 7,45 ppm : d : 2H ; 7,65 ppm : s : 1H ; 7,90 ppm : s : 1H ; 8,1 ppm : d : 2H.

Spectre de RMN : Composé 69 : 1,1 ppm : t : 3H ; 1,15-1,90 ppm : m : 4H ; 2,20-4,50 ppm : m : 17H ; 6,95 ppm : d : 1H ; 7,05 ppm : dd : 1H ; 7,45 ppm : d : 2H ; 7,60 ppm : s : 1H ; 7,95 ppm : s : 1H ; 8,1 ppm : d : 2H ; 12,65 ppm : se : 1H.

Spectre de RMN : Composé 70 : 0,85-1,95 ppm : m : 11H ; 2,30-4,4 ppm : m : 15H ; 6,95 ppm : d : 1H ; 7,05 ppm : dd : 1H ; 7,40 ppm : d : 2H ; 7,60 ppm : s : 1H ; 7,90 ppm : s : 1H ; 8,1 ppm : d : 2H.

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur effet modulateur de l'activité des récepteurs aux chimiokines.

Les chimiokines sont des protéines de bas poids moléculaire qui appartiennent à la famille des cytokines proinflammatoires et sont impliquées dans le chimiotactisme des leucocytes et des cellules endothéliales. Les chimiokines contrôlent de nombreux processus biologiques et sont associées à des désordres inflammatoires apparaissant lors des états de stress, lors de blessures ou d'infections ; la modulation des effets des chimiokines permet de prévenir ou de traiter des pathologies comme l'asthme, l'arthrite, les allergies, les maladies auto-immunes, l'athérosclérose ou l'angiogénèse (C.D. Paavola et al., J. Biol. Chem., 1998, 273, (50), 33157-33165).

Parmi les chimiokines, on distingue le hMCP-1 (de l'anglais human Monocyte Chemotactic Protein) qui appartient au groupe des CC chimiokines et dont les actions sont médiées par le récepteur CCR2b.

On a mesuré l'activité inhibitrice des composés selon l'invention sur des cellules exprimant le récepteur CCR2b humain. La concentration d'agoniste naturel hMCP-1 qui inhibe 50 % (CI_{50}) de l'activité du récepteur CCR2b est de 0,57 nM. Les composés selon l'invention présentent une CI_{50} généralement inférieure à 0,1 µM.

Par exemple, le composé n° 12 a présenté une CI_{50} de 0,081 µM;

le composé n° 244 a présenté une CI_{50} de 0,088 µM;

le composé n° 203 a présenté une CI_{50} de 0,093 µM.

On a également mesuré l'inhibition du chimiotactisme sur des cellules monocytaires THP-1 humaines (commercialisées par DSMZ - Allemagne) en utilisant une technique adaptée de celle décrite par A. Albini et al., Cancer Res., 1987, 47, 3239-3245. Dans ces conditions le hMCP-1 présente une CI_{50} de 6 nM. Les composés selon l'invention présentent une CI_{50} généralement inférieure à 1 µM.

L'inhibition du chimiotactisme par les composés selon l'invention est le signe de leur activité antagoniste sur les récepteurs des chimiokines et en particulier du CCR2b.

Il apparaît donc que les composés selon l'invention sont des antagonistes de l'effet des chimiokines, en particulier du hMCP-1.

On a également mesuré l'activité inhibitrice des composés selon l'invention sur des PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cells) infectés par le virus VIH-1 Bal, selon une technique adaptée de celle décrite par V. Dolle et col., J. Med. Chem., 2000, 43, 3949, 3962. Selon cette technique, les PBMC sont infectés par le VIH-1 Bal puis les composés à tester sont ajoutés dans le milieu de culture pendant 5 jours. Au terme de cette exposition, on mesure dans le surnageant le taux de transcriptase reverse qui est corrélé avec le niveau de réplication virale dans les cellules.

Dans ces conditions, l'AZT, molécule de référence qui inhibe la réplication virale présente une CI50 inférieure à 0,1 µM. Les composés selon l'invention présentent également des CI50 généralement inférieures à 0,1µM. Par exemple, le composé n° 104 a montré une CI50 de 0,063 µM.

Les composés selon l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments, en particulier de médicaments antagonistes de l'effet des chimiokines.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat.

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans la prévention et le traitement de différentes pathologies telles que :

- les maladies et les syndromes immuno-inflammatoires aigus et chroniques comme l'athérosclérose, les resténoses, les maladies pulmonaires chroniques, en particulier COPD (de l'anglais chronic obstructive pulmonary disease) ; le syndrome de détresse respiratoire ; l'hyperactivité bronchique; les colites; la silicose ; les pathologies fibreuses, les fibroses pulmonaires, les fibroses kystiques ; les infections virales ou bactériennes, SIDA, méningite, malaria, lèpre, tuberculose, herpes, infections par cytomégalovirus; les chocs septiques, la septicémie, les chocs endotoxiques ; les rejets de greffes ; les pathologies osseuses telles que l'ostéoporose, les ostéoarthrites ; les conjonctivites ; les dermatites atypiques ou de contact; les eczémas ; les glomérulonéphrites ; les pancréatites ; les colites ulcéreuses, les maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, la sclérose amyotrophique latérale, la maladie de Crohn, le lupus érythémateux, la sclérodermie, le psoriasis; la maladie de Parkinson ; la maladie d'Alzheimer ; le diabète ; la cachexie; l'obésité;

- le traitement de la douleur, en particulier neuropathique et inflammatoire;

- les maladies allergiques comme les maladies respiratoires allergiques, l'asthme, les rhinites, l'hypersensibilité pulmonaire, l'hypersensibilité retardée;

- les maladies et les désordres dans lesquels les processus angiogéniques sont impliqués comme les cancers (angiogénèse intratumorale), les maladies rétiniennes (dégénérescence maculaire liée à l'age : DMLA);

- les pathologies cardiaques : choc hémodynamique ; les ischémies cardiaques ; les attaques de réinfusion post-ischémique ; l'infarctus du myocarde, la thrombose coronarienne, l'insuffisance cardiaque, l'angine de poitrine.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon

l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou solvat dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme du métier.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, solvat ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

Composé selon l'invention	50,0 mg
Mannitol	223,75 mg
Croscaramellose sodique	6,0 mg
Amidon de maïs	15,0 mg
Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
Stéarate de magnésium	3,0 mg

Par voie orale, la dose de principe actif administrée par jour peut atteindre 0,1 à 1000 mg/kg, en une ou plusieurs prises.

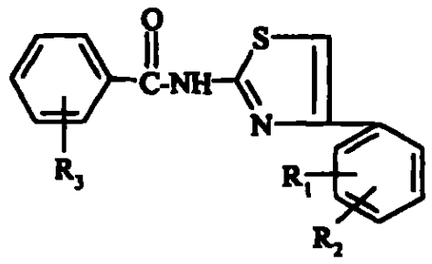
Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique

habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvats.

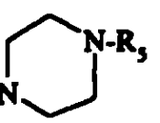
REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule (I) :

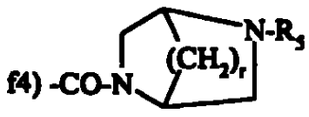


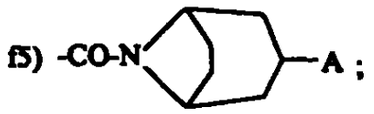
(I)

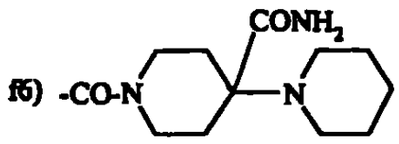
dans laquelle :

- R_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe $(C_1\text{-}C_4)$alkyle, trifluoroéthyle, hydroxyle, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxy, trifluorométhoxy, trifluoroéthoxy, $(C_3\text{-}C_8)$ cycloalkyloxy, allyloxy, cyclopropylméthoxy, $(C_1\text{-}C_4)$alkylthio ;
- R_2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe $(C_1\text{-}C_8)$alkyle, trifluoroéthyle, perfluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyle, $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkyle, phényle, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxy, trifluorométhoxy, trifluoroéthoxy, allyloxy, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkylméthoxy, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyloxy, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkylméthyle ;
- R_3 représente un groupe choisi parmi :
  - m) a1) -O-$(C_2\text{-}C_4)$alk-A ;
    a2) -O-$(C_1\text{-}C_4)$alk-B ;
    a3) -O-E ;
  - n) -$(C_1\text{-}C_4)$alk-A ;
  - o) -B ;
  - p) d1) -$(C_1\text{-}C_4)$alk-NR_4-$(C_2\text{-}C_3)$alk-A ;
    d2) -$(C_1\text{-}C_4)$alk-NR_4-$(C_1\text{-}C_3)$alk-B ;
  - q) e1) -$CONR_4$-$(C_2\text{-}C_4)$alk-A ;
    e2) -$CONR_4$-$(C_1\text{-}C_4)$alk-B ;
    e3) -$CONR_4$-E ;
  - r) f1) -CO-D-$(C_1\text{-}C_2)$alk-A ;
    f2) -CO-G-A ;
    f3)  ;

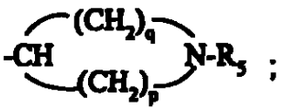
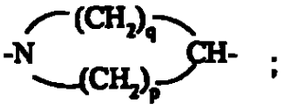
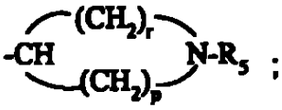
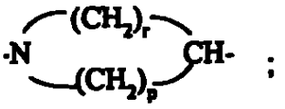
60

f4)  ;

f5)  ;

f6)  ;

f7)  ;

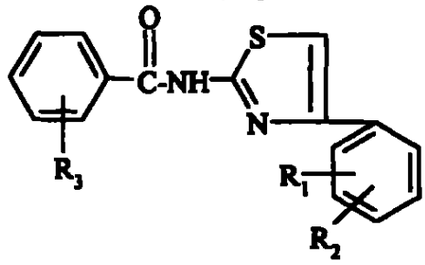
- R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle ;
- A représente un groupe NR_5R_6 ;
- B représente un groupe  ;
- D représente un groupe  ;
- E représente un groupe  ;
- G représente un groupe  ;
- R_5 et R_6 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_6)alkyle, allyle, (C_2-C_4) alk-O-(C_1-C_4)alkyle, (C_2-C_4)alk-OH, (C_1-C_3)alk-CON$(R_4)_2$, (C_2-C_3)alk-NHCO-(C_1-C_4)alkyle, (C_3-C_7)cycloalkyle, (C_3-C_7)cycloalkylméthyle, -CO-(C_1-C_4)alkyle, benzyle, pyrrolidinyle éventuellement substituée par un groupe -CO(C_1-C_4)alkyle,

tétrahydropyranyle, tétrahydropyranylméthyle, diméthyltétrahydropyranyle, tétrahydrofuryle, tétrahydrofurylméthyle ;

- ou R_5 et R_6 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi : aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, perhydroazépinyle, morpholinyle, pipérazinyle, tropanyle, quinuclidinyle, 2-azabicyclo[2,2,1]heptanyle, 2-azabicyclo[2,2,2]octanyle, lesdits radicaux hétérocycliques étant non substitués ou substitués par un groupe phényle, halogénophényle, trifluorométhylphényle, trifluorométhyle, hydroxy, méthoxy, hydroxyméthyle, méthoxyméthyle, formamido, trifluoroacétylamino, un groupement $-NR_4R_7$, tetrahydropyran-4-ylamino , $-CON(R_4)_2$, $-CONR_4R'_4$, $-CH_2CON(R_4)_2$, (C_1-C_4)alkyle-$CONR_4$- , (C_3-C_8)cycloalkyle-$CONR_4$- , (C_1-C_4)alkyle-$OCONR_4$- , (C_3-C_8)cycloalkyle-$OCONR_4$- , $((C1-C4)alkyle-OCO)_2N$- , (C_1-C_4)alkyle-COO- ; ou substitués par un ou plusieurs groupes méthyle ;
- R'_4 représente un groupe $(CH_2)_s$ lié à l'atome de carbone porteur de $-CONR_4R'_4$;
- R_7 représente un atome d'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, un groupe $-SO_2CH_3$ ou R_4 et R_7 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical pyrrolidinyle ou piperidinyle ;
- p représente 1, 2, 3, 4 ou 5 ;
- q représente 0, 1 ou 2 ;
- r représente 1 ou 2 ;
- s représente 2 ou 3 ;
- p + q étant inférieur ou égal à 5 ;
- p + r étant inférieur ou égal à 5 ;
- alk représente un alkylène ;

à la condition que R_1 et R_2 ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

2. Composés selon la revendication 1, répondant à la formule (I') :

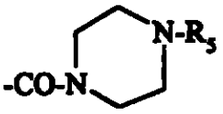


(I')

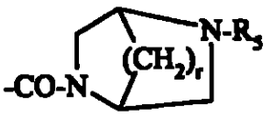
dans laquelle :

- R_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C_1-C_4)alkyle, trifluoroéthyle, hydroxyle, (C_1-C_4)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluoroéthoxy, (C_3-C_8) cycloalkyloxy, allyloxy, cyclopropylméthoxy, (C_1-C_4)alkylthio ;
- R_2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C_1-C_8)alkyle, trifluoroéthyle, perfluoro(C_1-C_4)alkyle, (C_3-C_{10})cycloalkyle, phényle, (C_1-C_8)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluoroéthoxy, allyloxy, (C_3-C_8)cycloalkylméthoxy, (C_3-C_8)cycloalkyloxy, (C_3-C_8)cycloalkylméthyle ;
- R_3 représente un groupe choisi parmi :

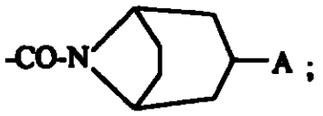
a) a1) -O-(C_2-C_4)alk-A ;
   a2) -O-(C_1-C_4)alk-B ;
   a3) -O-E ;
b) -(C_1-C_4)alk-A ;
c) -B ;
d) d1) -(C_1-C_4)alk-NR_4-(C_2-C_3)alk-A ;
   d2) -(C_1-C_4)alk-NR_4-(C_1-C_3)alk-B ;
e) e1) -$CONR_4$-(C_2-C_4)alk-A ;
   e2) -$CONR_4$-(C_1-C_4)alk-B ;
   e3) -$CONR_4$-E ;
f) f1) -CO-D-(C_1-C_2)alk-A ;
   f2) -CO-G-A ;

f3) 

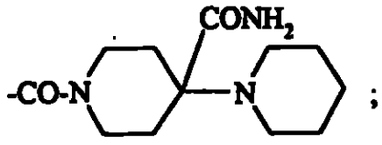
;

f4) 

;

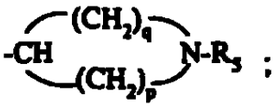
f5) 

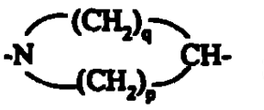
;

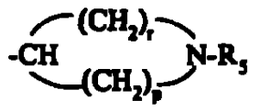
f6) 

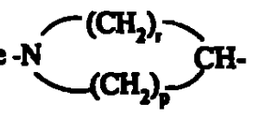
;

- R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle ;
- A représente un groupe NR_5R_6 ;

- B représente un groupe  ;

- D représente un groupe  ;

- E représente un groupe  ;

- G représente un groupe  ;

- R_5 et R_6 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_6)alkyle, allyle, (C_2-C_4)alk-O-(C_1-C_4)alkyle, (C_2-C_4)alk-OH, (C_1-C_3)alk-CON$(R_4)_2$, (C_2-C_3)alk-NHCO-(C_1-C_4)alkyle, (C_3-C_7)cycloalkyle, (C_3-C_7)cycloalkylméthyle, benzyle, tétrahydropyranyle, tétrahydropyranylméthyle, diméthyltétrahydropyranyle, tétrahydrofuryle, tétrahydrofurylméthyle ;

- ou R_5 et R_6 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique choisi parmi : aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, perhydroazépinyle, morpholinyle, pipérazinyle, tropanyle, quinuclidinyle, 2-azabicyclo[2,2,1]heptanyle, 2-azabicyclo[2,2,2]octanyle, lesdits radicaux hétérocycliques étant non substitués ou substitués par un groupe phényle, halogénophényle, trifluorométhylphényle, trifluorométhyle, hydroxy, méthoxy, hydroxyméthyle, méthoxyméthyle, formamido, trifluoroacétylamino, un groupement -NR_4R_7 , tetrahydropyran-4-ylamino , -CON$(R_4)_2$, -$CONR_4R'_4$, -$CH_2CON(R_4)_2$, (C_1-C_4)alkyle-$CONR_4$-, (C_1-C_4)alkyle-$OCONR_4$-, (C_1-C_4)alkyle-COO- ; ou substitués par un ou plusieurs groupes méthyle ;

- R'_4 représente un groupe $(CH_2)_s$ lié à l'atome de carbone porteur de -$CONR_4R'_4$;

- R_7 représente un atome d'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, ou R_4 et R_7 ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical pyrrolidinyle ou piperidinyle ;

- p représente 1, 2, 3, 4 ou 5 ;

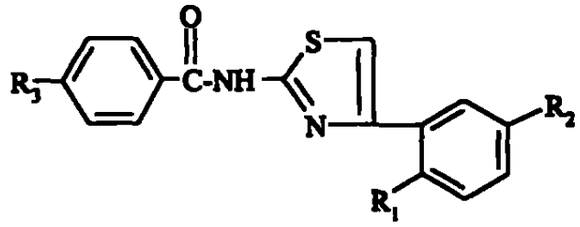
- q représente 0, 1 ou 2 ;

621

- r représente 1 ou 2 ;
- s représente 2 ou 3 ;
- p + q étant inférieur ou égal à 5 ;
- p + r étant inférieur ou égal à 5 ;
- alk représente un alkylène ;

à la condition que R_1 et R_2 ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

3. Composés selon la revendication 1 ou 2 de formule :



(Ia)

dans laquelle R_1, R_2, R_3 sont tels que définis pour (I), à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

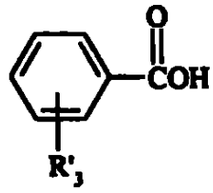
4. Composés selon la revendication 3, de formule (Ia) dans laquelle :
- R_1 représente un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_4)alkyle, trifluorométhyle, hydroxyle, (C_1-C_4)alcoxy, (C_3-C_8)cycloalkyloxy, allyloxy, cyclopropylméthoxy, (C_1-C_4)alkylthio ; et/ou
- R_2 représente un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_8)alkyle, (C_3-C_{10})cycloalkyle, phényle, (C_1-C_8)alcoxy, allyloxy, (C_3-C_8)cycloalkylméthoxy, (C_3-C_8)cycloalkyloxy, (C_3-C_8)cycloalkylméthyle ; et/ou
- R_3 représente un groupe choisi parmi les groupes a), b), c), d), e), f), tels que définis pour (I) à la revendication 1.

5. Composés selon la revendication 4, de formule (Ia) dans laquelle :
- R_1 représente un groupe (C_1-C_4)alcoxy, cyclopropylméthoxy ou (C_1-C_4)alkylthio ; et/ou
- R_2 représente un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_8)alkyle, trifluorométhyle, (C_3-C_{10})cycloalkyle ou (C_1-C_8)alcoxy ; et/ou
- R_3 représente un groupe f2 ou e2

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

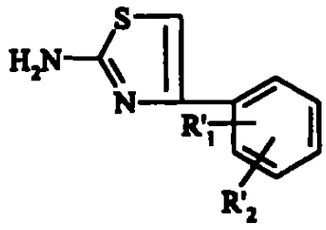
6. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que :

on traite un dérivé fonctionnel d'un acide de formule :



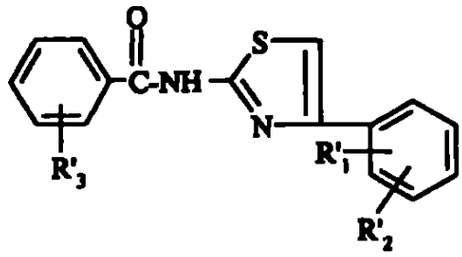
(II)

dans laquelle R'_3 représente R_3 tel que défini ci-dessus pour (I) ou un précurseur de R_3, par un dérivé de 2-aminothiazole de formule :



(III)

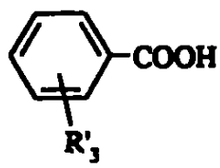
dans laquelle R'_1 et R'_2 représentent respectivement R_1 et R_2 ou des précurseurs de R_1 et R_2 tels que définis pour (I) à la revendication 1 ;
puis, le cas échéant, on transforme le composé ainsi obtenu de formule :



(IV)

dans laquelle R'_1, R'_2 et R'_3 sont respectivement R_1, R_2 et R_3 ou des précurseurs de R_1, R_2 et R_3, en un composé de formule (I).

7. Composés de formule :



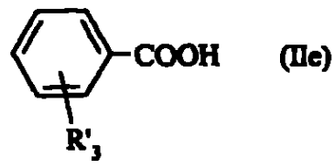
(IIb)

dans laquelle R'_3 représente R_3 choisi parmi :
un groupe b) : $(C_1$-$C_4)$alk-A
ou c) : B
dans laquelle les groupes A et B sont tels que définis pour (I), à condition que lorsque $(C_1$-$C_4)$alk représente un méthylène, B soit différent de pipéridinyle ;
ou R'_3 représente un précurseur de R_3, dans lequel les fonctions amine et/ou hydroxyle éventuellement présentes sont protégées ;

63

ainsi que leurs esters aliphatiques en (C_1-C_4) ou leurs esters benzyliques non substitués ou substitués sur le phényle par un groupe méthoxy.

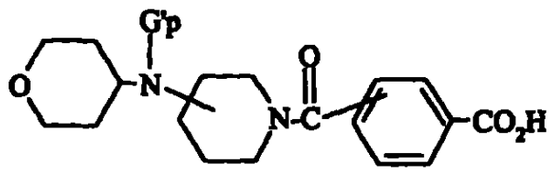
8. Composés de formule :



(IIe)

dans laquelle R'3 représente R_3 choisi parmi un groupe e2), e3), f1), f2), f3), f4), f5), f6) tels que définis pour (I) ; ou R'3 représente un groupe précurseur de R_3 dans lequel les fonctions amine et/ou hydroxyle éventuellement présentes sont protégées ;
ainsi que leurs esters aliphatiques en (C_1-C_4) ou leurs esters benzyliques non substitués ou substitués sur le phényle par un groupe méthoxy.

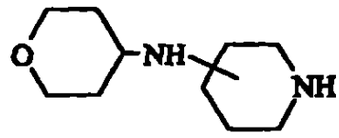
9. Acides de formule :



(XXXXV) ou (XXXXIII)

dans laquelle G'p représente l'hydrogène ou un groupe protecteur de l'azote choisi parmi : Boc, Fmoc, benzyloxycarbonyle, benzyle ou (C_1-C_4)alcanoyle,
ainsi que leurs esters alkyliques en (C_1-C_4) de formule (XXXIV) ou leurs esters benzyliques non substitués ou substitués sur le phényle par un groupe méthoxy.

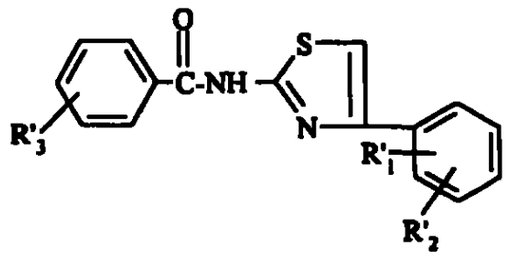
10. Composé de formule :



(XXXXVIIIbis)

dans laquelle les fonctions amines sont libres ou protégées par un groupement protecteur, tel que un groupe Fmoc, benzyle, *tert*-butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle ou (C_1-C_4)alcanoyle.

11. Composés de formule :



(IV)

dans laquelle :

- R'_1 et R'_2 représentent respectivement R_1 ou R_2 ou des précurseurs de R_1 et R_2 tels que définis pour les composés de formule (I) ;
- R'_3 représente un groupe choisi parmi :

. -OPg, Pg étant un groupe protecteur tel que *tert*-butyle, benzoyle ou arylsulfonyle choisi parmi phénylsulfonyle, tolylsulfonyle ou naphtylsulfonyle ;

. -O-(C_1-C_3)alk-Q, Q étant un groupe diméthoxyméthyle, diéthoxyméthyle ou formyle ;

. -O-(C_2-C_4)alk-OX, X représentant un atome d'hydrogène, un groupe tétrahydropyranyle ou un groupe SO_2R', R' étant un groupe méthyle ou tolyle ;

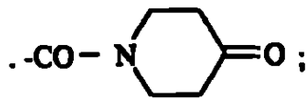
. -(C_1-C_3)alk-Q ;

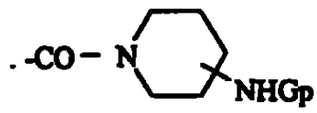
. -(C_1-C_4)alk-Hal, Hal représentant un atome d'halogène ;

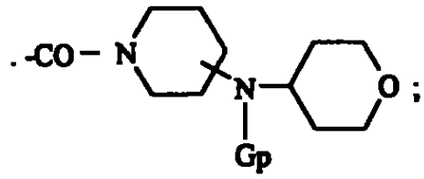
. -I ;

. -COOH ; -COOR avec R représentant un atome d'hydrogène, un (C_1-C_4)alkyle, ou un benzyle non substitué ou substitué sur le phényle par un groupe méthoxy ;

. -CONH-(C_1-C_3)alk-Q ;

.  ;

. 

. 

. a) a1) -O-(C_2-C_4)alk-A' ;

a2) -O-(C_1-C_4)alk-B' ;

a3) -O-E' ;

. b) -(C_1-C_4)alk-A' ;

. c) -B' ;

. d) d1) -(C_1-C_4)alk-NR_4-(C_2-C_3)alk-A' ;

d2) -(C_1-C_4)alk-NR_4-(C_1-C_3)alk-B' ;

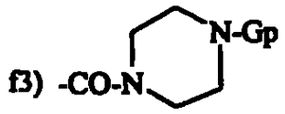
. e) e1) -$CONR_4$-(C_2-C_4)alk-A' ;

e2) -$CONR_4$-(C_1-C_4)alk-B' ;

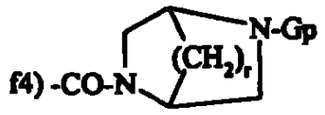
e3) -$CONR_4$-E' ;

. f) f1) -CO-D-(C_1-C_2)alk-A' ;

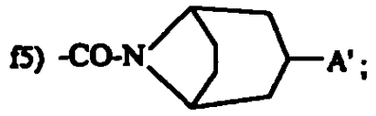
f2) -CO-G-A' ;

f3) 

;

f4) 

;

f5) 

;

dans laquelle :

- A', B', E' représentent respectivement les groupes A, B, E tels que définis pour (I) dans lesquels R_5 est remplacé par Gp ;

- Gp représente un groupe protecteur de l'azote choisi parmi : Boc, Fmoc, (C_1-C_4)alcanoyle, benzyloxycarbonyle ou benzyle.

12. Composés selon la revendication 11 de formule (IV) dans laquelle :

- R'_1 est en position -2 du phényle et est tel que R_1 défini pour (I) ;

- R'_2 est en position -5, du phényle et est tel que R_2 défini pour (I) ;

- R'_3 est en position -4 de l'autre groupe phényle et est tel que défini à la revendication 10.

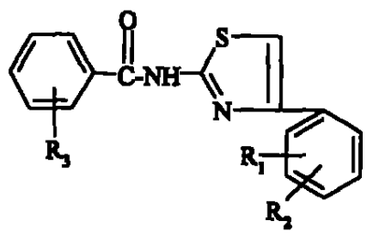
13. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).

14.. Composition pharmaceutique, caractérisée ce ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

15. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention de toutes maladies dans lesquelles les chimiokines sont impliquées.
16. Utilisation selon la revendication 15 pour la prévention et le traitement des maladies et des syndromes immuno-inflammatoires aigus ou chroniques, tels que l'athérosclérose, des maladies allergiques ainsi que des maladies dans lesquels les processus angiogéniques sont impliqués.
17. Utilisation selon la revendication 15 pour la prévention et le traitement des maladies virales ou bactériennes, les pathologies cardiaques, l'obésité.

La presente invención se refiere a derivados de 2-acilamino-4-feniltiazol, a su preparación y a su aplicación en terapéutica.

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



(I)

en la cual:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), trifluoroetilo, hidroxilo, alcoxi(C_1-C_4), trifluorometoxi, trifluoroetoxi, cicloalquiloxi(C_3-C_8), aliloxi, ciclopropilmetoxi, alquiltio(C_1-C_4);
- R_2 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_8), trifluoroetilo, perfluoroalquilo(C_1-C_4), cicloalquilo(C_3-C_{10}), fenilo, alcoxi(C_1-C_8), trifluorometoxi, trifluoroetoxi, aliloxi, cicloalquilmetoxi(C_3-C_8), cicloalquiloxi(C_3-C_8), cicloalquilmetilo(C_3-C_8);
- R_3 representa un grupo elegido entre:

"3"

a) a1) -O-alk(C_2-C_4)-A;

a2) -O-alk(C_1-C_4)-B;

a3) -O-E;

b) -alk(C_1-C_4)-A;

c) -B;

d) d1) -alk(C_1-C_4)-NR_4-alk(C_2-C_3)-A;

d2) -alk(C_1-C_4)-NR_4-alk(C_1-C_3)-B;

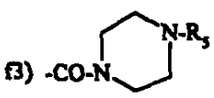
e) e1) -$CONR_4$-alk(C_2-C_4)-A;

e2) -$CONR_4$-alk(C_1-C_4)-B;

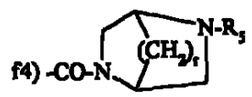
e3) -$CONR_4$-E;

f) f1) -CO-D-alk(C_1-C_2)-A;

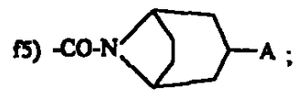
f2) -CO-G-A;

f3) 

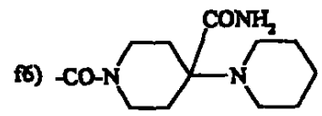
;

f4) 

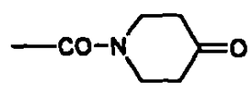
;

f5) 

;

f6) 

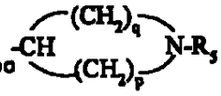
;

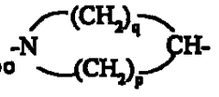
f7) 

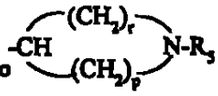
;

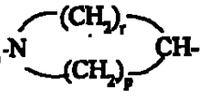
- R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4);

- A representa un grupo NR_5R_6;

- B representa un grupo  ;

- D representa un grupo  ;

- E representa un grupo  ;

- G representa un grupo  ;

- R_5 y R_6 representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6), alilo, alk(C_2-C_4) -O-alquilo(C_1-C_4), alk(C_2-C_4)-OH, alk(C_1-C_3)-CON(R_4)$_2$, alk(C_2-C_3)-NHCO-alquilo(C_1-C_4), cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquilmetilo(C_3-C_7), -CO-alquilo(C_1-C_4), pirrolidinilo eventualmente substituido por un grupo -CO-alquilo(C_1-C_4), bencilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiranilmetilo, dimetiltetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo,

tetrahidrofurilmetilo;

- o R_5 y R_6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre: aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, perhidroazepinilo, morfolinilo, piperazinilo, tropanilo, quinuclidinilo, 2-azabiciclo[2,2,1]heptanilo, 2-azabiciclo [2,2,2]octanilo, dichos radicales heterocíclicos están no substituidos o substituidos por un grupo fenilo, halogenofenilo, trifluorometilfenilo, trifluorometilo, hidroxi, metoxi, hidroximetilo, metoximetilo, formamido, trifluoroacetilamino, un grupo $-NR_4R_7$, tetrahidropiran- 4-ilamino, $-CON(R_4)_2$, $-CONR_4R'_4$, $-CH_2CON(R_4)_2$, alquilo(C_1-C_4)-$CONR_4$-, cicloalquilo(C_3-C_8)-$CONR_4$-, alquilo(C_1-C_4)-$OCONR_4$-, cicloalquilo-(C_3-C_8)-$OCONR_4$-, (alquilo(C_1-C_4)-OCO-)$_2$N-, alquilo(C_1-C_4)-COO-; o substituidos por uno o varios grupos grupos metilo;

- R'_4 representa un grupo $(CH_2)_n$ unido al átomo de carbono portador de $-CONR_4R'_4$;

- R_7 representa un átomo de hidrógeno, un alquilo(C_1-C_4), un grupo $-SO_2CH_3$ o R_4 y R_7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos constituyen un radical pirrolidinilo o

piperidinilo;

- p representa 1, 2, 3, 4 ó 5;
- q representa 0, 1 ó 2;
- r representa 1 ó 2;
- s representa 2 ó 3;
- p + q es inferior o igual a 5;
- p + r es inferior o igual a 5;
- alk representa un alquileno;

a condición de que R_1 y R_2 no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (I) pueden presentar uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden, por lo tanto, existir en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Esos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención. De la misma forma, los estereoisómeros axiales y ecuatoriales, *endo* y *exo*, así como sus mezclas forman parte de la invención.

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

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

Los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en forma de hidratos o de solvatos, a saber, en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un solvente. Dichos hidratos y solvatos también forman parte de la invención.

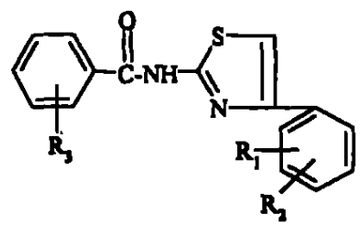
En el marco de la presente invención, se entiende por:

- un átomo de halógeno: un flúor, un cloro, un bromo o un yodo;
- un grupo alquilo: un grupo alifático saturado monovalente lineal o ramificado que presenta de 1 a 4 átomos de carbono o, dado el caso, de 1 a 8 átomos de carbono. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terbutilo, pentilo, neopentilo, terpentilo, etc.;
- un grupo cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico que presenta de 3 a 8 átomos de carbono o, dado el caso, de 3 a

10 átomos de carbono, eventualmente puenteado. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo;

- un grupo alcoxi: un radical -O-alquilo donde el grupo alquilo es tal como se ha definido precedentemente;
- un grupo alquileno: un grupo alifático saturado bivalente lineal o ramificado que presenta de 1 a 3 átomos de carbono o, dado el caso, de 2 a 3 ó 2 a 4 átomos de carbono.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se puede citar un primer subgrupo de compuestos que responden a la fórmula general (I'):



(I')

en la cual:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), trifluoroetilo, hidroxilo, alcoxi(C_1-C_4), trifluorometoxi, trifluoroetoxi, cicloalquiloxi(C_3-C_8),

aliloxi, ciclopropilmetoxi, alquiltio(C_1-C_4);

- R_2 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_8), trifluoroetilo, perfluoroalquilo(C_1-C_4), cicloalquilo(C_3-C_{10}), fenilo, alcoxi(C_1-C_8), trifluorometoxi, trifluoroetoxi, aliloxi, cicloalquilmetoxi(C_3-C_8), cicloalquiloxi(C_3-C_8), cicloalquilmetilo(C_3-C_8);

- R3 representa un grupo elegido entre:

g) a1) -O-alk(C_2-C_4)-A;

a2) -O-alk(C_1-C_4)-B;

a3) -O-E;

h) -alk(C_1-C_4)-A;

i) -B;

j) d1) -alk(C_1-C_4)-NR_4-alk(C_2-C_3)-A;

d2) -alk(C_1-C_4)-NR_4-alk(C_1-C_3)-B;

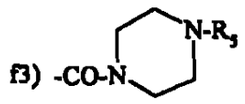
k) e1) -$CONR_4$-alk(C_2-C_4)-A;

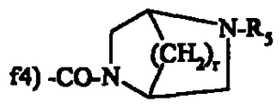
e2) -$CONR_4$-alk(C_1-C_4)-B;

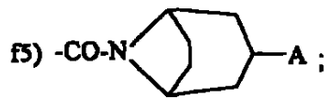
e3) -$CONR_4$-E;

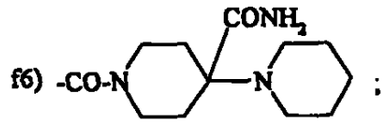
l) f1) -CO-D-alk(C_1-C_2)-A;

f2) -CO-G-A;

f3)  ;

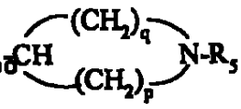
f4)  ;

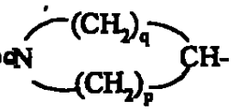
f5)  ;

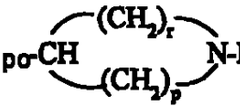
f6)  ;

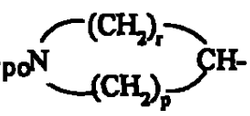
- R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4);

- A representa un grupo NR_5R_6;

- B representa un grupo  ;

- D representa un grupo  ;

- E representa un grupo  ;

- G representa un grupo  ;

- R_5 y R_6 representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6), alilo, alk(C_2-C_4)-O-alquilo(C_1-C_4), alk(C_2-C_4)-OH, alk(C_1-C_3)-CON(R_4)$_2$, alk(C_2-C_3)-NHCO-alquilo(C_1-C_4), cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquilmetilo(C_3-C_7), bencilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiranilmetilo, dimetiltetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrofurilmetilo;

- o R_5 y R_6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre: aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, perhidroazepinilo, morfolinilo, piperazinilo, tropanilo, quinuclidinilo, 2-azabiciclo[2,2,1]heptanilo, 2-azabiciclo[2,2,2]octanilo, dichos radicales heterocíclicos están no substituidos o substituidos por un grupo fenilo, halógenofenilo, trifluorometilfenilo, trifluorometilo, hidroxi, metoxi, hidroximetilo, metoximetilo, formamido, trifluoroacetilamino, un grupo -NR_4R_7, tetrahidropiran-4-ilamino , -CON(R_4)$_2$, -CONR_4R'$_4$, -CH_2CON(R_4)$_2$, alquilo(C_1-C_4)-CONR_4-, alquilo(C_1-C_4)-OCONR_4-, alquilo(C_1-C_4)-COO-; o substituidos por uno o varios grupos metilo;

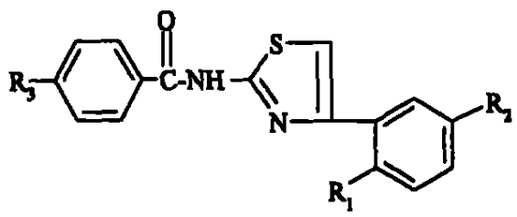
- R'_4 representa un grupo $(CH_2)_s$ unido al átomo de carbono portador de $-CONR_4R'_4$;
- R_7 representa un átomo de hidrógeno, un alquilo(C_1-C_4), o R_4 y R_7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos constituyen un radical pirrolidinilo o piperidinilo;
- p representa 1, 2, 3, 4 ó 5;
- q representa 0, 1 ó 2;
- r representa 1 ó 2;
- s representa 2 ó 3;
- p + q es inferior o igual a 5;
- p + r es inferior o igual a 5;
- alk representa un alquileno;

a condición de que R_1 y R_2 no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno.

Entre los compuestos de fórmula (I) objetos de la invención, se puede citar un segundo subgrupo de compuestos que se definen tal como sigue:

R_1 está en position -2 del fenilo y/o R_2 está en posición -5 y/o R_3 está en posición -4 del otro fenilo; así

más particularmente, se pueden citar los compuestos de fórmula:



(Ia)

en la cual R_1, R_2, R_3 son tal como se han definido para (I).

Entre esos compuestos, otro subgrupo de compuestos de fórmula (Ia) son aquellos en la cual:

- R_1 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), hidroxilo, alcoxi(C_1-C_4), cicloalquiloxi(C_3-C_8), aliloxi, ciclopropylmetoxi, alquiltio(C_1-C_4); y/o
- R_2 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_8), trifluorometilo, cicloalquilo(C_3-C_{10}), fenilo, alcoxi(C_1-C_8), aliloxi, cicloalquilmetoxi(C_3-C_8), cicloalquiloxi(C_3-C_8), cicloalquilmetilo(C_3-C_8); y/o
- R_3 representa un grupo elegido entre los grupos a), b), c), d), e), f), tal como se los ha definido anteriormente para (I).

Más particularmente, entre esos compuestos se pueden citar los compuestos en los cuales:

- R_1 representa un grupo alcoxi(C_1-C_4), ciclopropilmetoxi o alquiltio(C_1-C_4); y/o

- R_2 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_8), trifluorometilo, cicloalquilo(C_3-C_{10}) o alcoxi(C_1-C_8); y/o
- R_3 representa un grupo f2 o e2.

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

- 4-({4-[3-(R)-(acetilamino)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il)carbonil)-N-[4-(5-butil-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]benzamida;
- éster etílico del ácido (1-(1(4-(4-(5-Butil-2-metoxi -fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil)-piperidin-4-il)-pirrolidin-3-il) carbámico;
- N-(4-(5-butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(3-(R) acetilamino-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-carbonil)-benzamida;
- N-(4-(5-butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-piperidin-1-carbonil)-benzamida;
- N-(4-(5-Ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(2-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-etoxi)-benzamida;
- N-(4-(5-Etil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(3-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-propil)-benzamida;
- N-(4-(5-ciclohexil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-carbonil)-benzamida;

- N-(4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-N'-pirrolidin-2-ilmetil-tereftalamida;
- N-(4-(5-butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(3-(R)-(ciclopropanocarbonil-amino)-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-carbonil)-benzamida;
- N-(4-(5-butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(3-(R)-isobutirilamino-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-carbonil) -benzamida;
- N-(4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(pirrolidin-1-il)-piperidin-1-carbonil)-benzamida;
- N-(4-(5-butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(3-(R)-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piperidin-1- carbonil)-benzamida;
- N-(4-(5-Butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-N'-((S)- (1-etil-pirrolidin-2-il)-metil)-tereftalamida;
- N-(4-(5-butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4- (3-hidroxi-azetidin-1-il)-piperidin- 1-carbonil)-benzamida;
- N-(4-(5-butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(3-(S)-acetilamino-pirrolidin-1-il)-piperidin- 1-carbonil)-benzamida;
- N-(4-(5-Etil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il)-N'-piperidin-3-il-tereftalamida;

- N-(4-(5-Etil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(3-(R)-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piperidin-1- carbonil)-benzamida;
- N-(4-(5-Etil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il)-N'-((S)-(1-etil-pirrolidin-2-il)-metil)-tereftalamida;
- N-(4-(5-Ciclohexil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il)-N'-((S)-(1-etil-pirrolidin-2-il)-metil)-tereftalamida;
- N-(4-(5-Ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-N'-((S)-(1-etil-pirrolidin-2-il)-metil)-tereftalamida;
- N-(4-(5-Ciclopentil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-piperidin-1-carbonil)-benzamida;
- N-(4-(5-Hexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-piperidin-1-carbonil)-benzamida;
- N-(4-(5-Ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(3-(R)-acetilamino-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-carbonil)-benzamida;
- N-(4-(5-Butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(3-(R)-formilamino-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-carbonil)-benzamida;
- N-(4-(5-Ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(3-(S)-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-carbonil)-benzamida;
- N-(4-(5-Propil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(3-(R)-

acetilamino-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-carbonil)-benzamida;

- N-(4-(5-Ciclopentil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(3-(R)-acetilamino-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-carbonil) - benzamida;

- Éster etílico del ácido 1-(1-(4-(4-(5-Butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil)-benzoil)-piperidin-4-il)-pirrolidin-3-(R)-il propiónico;

- N-(4-(5-Ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(3-(R)-propionilamino-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-carbonil)-benzamida;

- N-(4-(5-Ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(3-(R)-butirilamino-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-carbonil) - benzamida;

- N-(4-(5-Ciclohexil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(3-(R)-acetilamino-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-carbonil)-benzamida;

- N-(4-(5-Etil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4- (pirrolidin-1-il)-piperidin-1-carbonil)-benzamida;

- N-(4-(5-Etil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il)-N'-((R)-(1-etil-pirrolidin-2-il)-metil)-tereftalamida;

- Éster metílico del ácido 1-(1-(4-(4-(5-Butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil)-piperidin-4-il)-pirrolidin-3-

il)-carbámico;

- N-(4-(5-Ciclopentil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(3-(R)-propionilamino-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-carbonil)-benzamida;

- N-(4-(5-Butil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(3-(R)-propionilamino-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-carbonil)-benzamida;

- N-(4-(5-Ciclopentil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(3-(R)-propionilamino-pirrolidin-1-il)-piperidin-1- carbonil)-benzamida;

- Éster etílico del ácido 1-(1-(4-(4-(5-Ciclopentil-2- etoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil)-piperidin-4-il)- pirrolidin-3-il)-carbámico.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden también servir como intermediarios para la preparación de otros compuestos de fórmula (I), tal como surgirá de los ejemplos que se presentan a continuación.

En adelante, se entiende por grupo protector Pg un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxi o una amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la

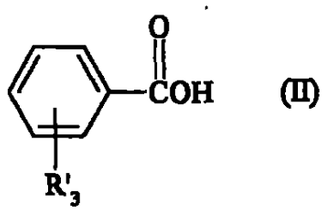
síntesis. En «*Protective Groups in Organic Synthesis*», Green et al., 2nd. Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York), se dan ejemplos de grupos protectores así como métodos de protección y de desprotección.

Se entiende por grupo de partida, en adelante, un grupo que puede ser fácilmente clivado de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con pérdida de un par electrónico. Ese grupo puede así ser reemplazado fácilmente por otro grupo, por ejemplo, durante una reacción de substitución. Dichos grupos de partida son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxi activado, tal como un mesilo, tosilo, triflato, acetilo, etc.. En «*Advances in Organic Chemistry*», J.March, 3rd Edition, Wiley Interscience, p. 310-316, se dan ejemplos de grupos de partida, así como también referencias para su preparación.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar por medio del siguiente procedimiento.

Ese procedimiento se caracteriza porque:

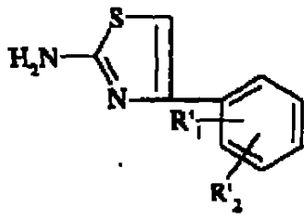
se trata un derivado funcional de un ácido de fórmula:



(II)

en la cual R'_3 representa R_3 tal como se ha definido anteriormente para (I) o un precursor de R_3, por un derivado de 2-aminotiazol de fórmula:

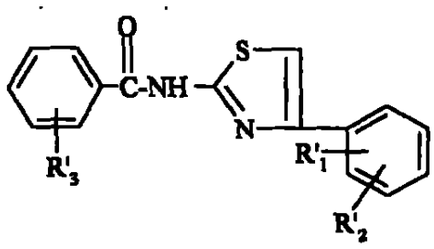
"21"



(III)

en la cual R'_1 y R'_2 representan respectivamente R_1 y R_2 o precursores de R_1 y R_2 tal como se los ha definido para (I);

luego, dado el caso, se transforma el compuesto así obtenido de fórmula:



(IV)

en la cual R'_1, R'_2 y R'_3 son respectivamente R_1, R_2 o R_3 precursores de R_1, R_2 y R_3, en un compuesto de fórmula (I).

Se entiende por precursor de R_1, R_2 y respectivamente R_3, un substituyente que puede ser transformado en R_1, R_2 y respectivamente R_3 por una o varias reacciones químicas.

Se entiende por derivado funcional de un ácido de fórmula (II), un cloruro de ácido, un anhídrido mixto o simétrico, o también el ácido oportunamente activado, por ejemplo, con hexafluoro fosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfonio (BOP) o O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'- tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU) o O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio

tetrafluoroborate (TBTU).

La primera etapa se efectúa en un solvente aprótico tal como diclorometano, acetonitrilo, THF o DMF, en medio básico.

Los compuestos de fórmula (II) se preparan por métodos conocidos que varían de acuerdo con el valor del substituyente R_3 o R'_3 del compuesto de fórmula (II).

En los esquemas siguientes, se considera que los grupos R'_1 y R'_2 que representan respectivamente R_1 y R_2 o un precursor de R_1 y R_2 pueden ser transformados en una etapa ulterior, utilizando reacciones conocidas por el hombre versado en el arte.

Cuando uno o varios substituyentes R'_1, R'_2 y/o R'_3 representan un grupo que contiene una función amina o hidroxilo, esas funciones pueden ser protegidas en forma intermediaria: una función amina puede ser protegida por un grupo alcanoilo, bencilo, terbutoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo, o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), por ejemplo; una función hidroxilo puede ser protegida, por ejemplo, en forma de éter o de éster.

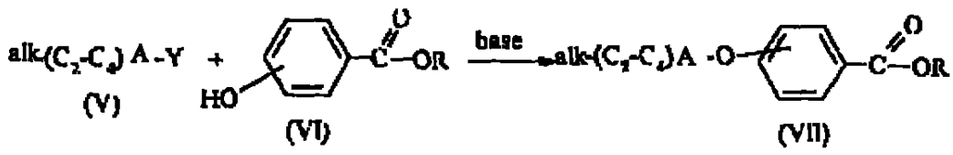
Para preparar un compuesto de fórmula (I) en la cual R_3 representa un grupo a) tal como se ha definido para (I) se puede preparar un compuesto de fórmula (II) en la cual R_3 representa un grupo a) procediendo de acuerdo con el esquema de reacción siguiente, ejemplificado para a1), utilizando luego el procedimiento conforme a la invención.

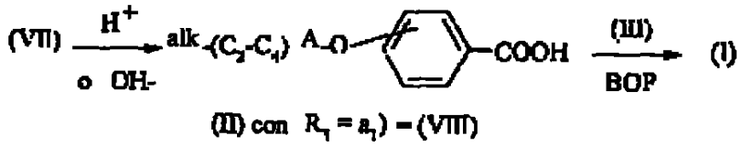
ESQUEMA 1

Y = grupo de partida

R = alquilo(C_1-C_4).

También se puede



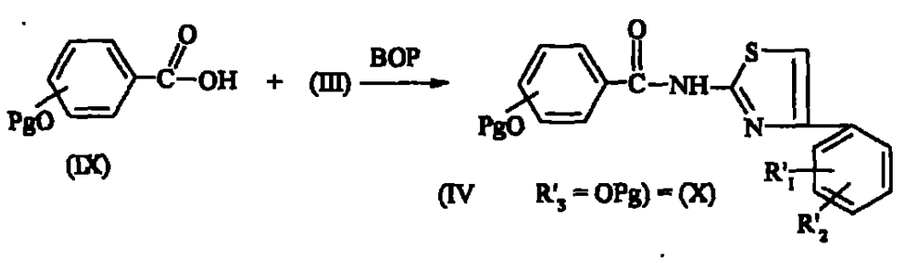


(II) con $R_1 = a_1$) = (VIII)

proceder de acuerdo con el esquema 1, pero reemplazar en el compuesto de fórmula (V), el grupo de partida Y por un grupo hidroxilo, de acuerdo con la reacción de Mitsunobu, Bull. Chem. Soc. Japan, 1967, 40, 2380.

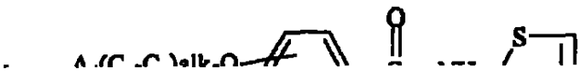
Como alternativa, para preparar un compuesto de fórmula (I) en la cual R_3 representa un grupo a), se puede preparar un compuesto de fórmula (IV) que contiene un grupo R'_3 precursor de R_3, luego, en una etapa ulterior transformarlo en grupo R_3 de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:

ESQUEMA 2



1)

2)



Desprotección

Y-alk-(C_2-C_4)alk-A (V)

Y: grupo de partida.

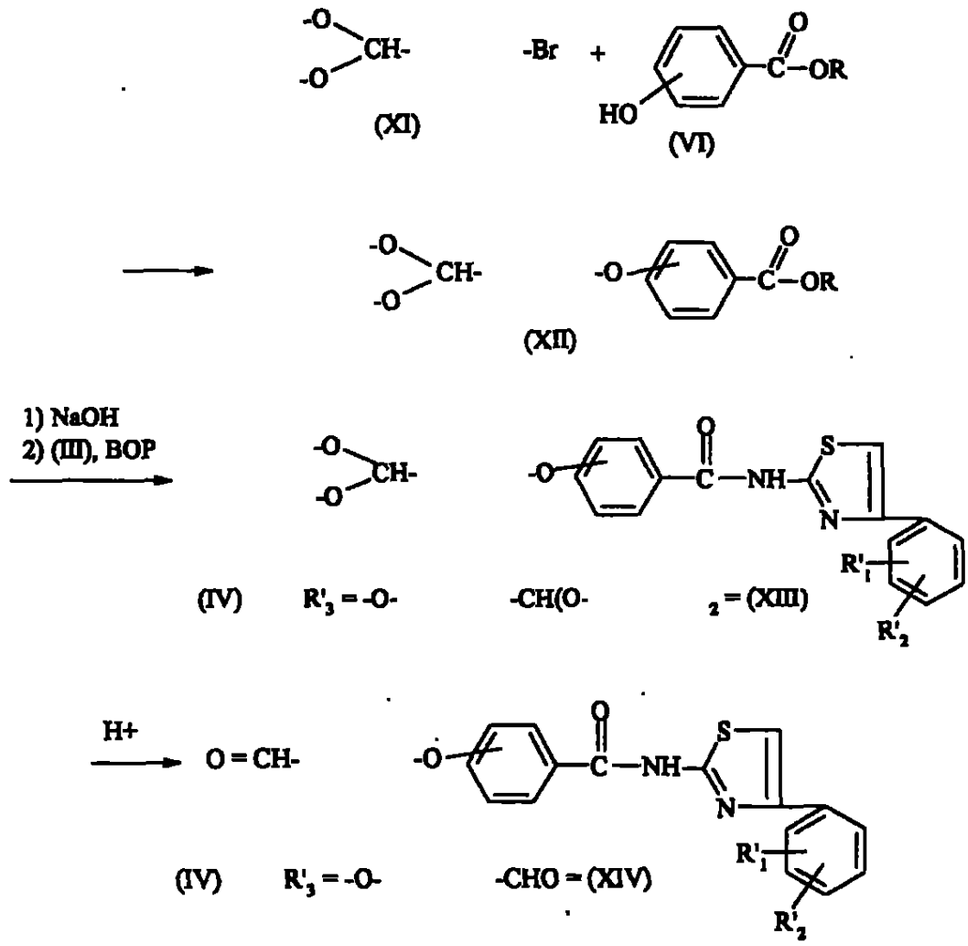
Pg: grupo protector de oxígeno tal como, por ejemplo, terbutilo, benzoilo o arilsulfonilo.

Reemplazando el compuesto de fórmula (V) por un compuesto de fórmula Y-E en la cual E es tal como se ha descripto anteriormente, y siendo el substituyente R_5 eventualmente reemplazado por un grupo protector de nitrógeno, se obtiene un compuesto de fórmula (I) en la cual R_3 = a3).

También se puede preparar un compuesto de fórmula (I) en la cual R_3 representa a) a partir de un compuesto que comprende un

grupo R'_3, precursor de R_3, de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:

ESQUEMA 3

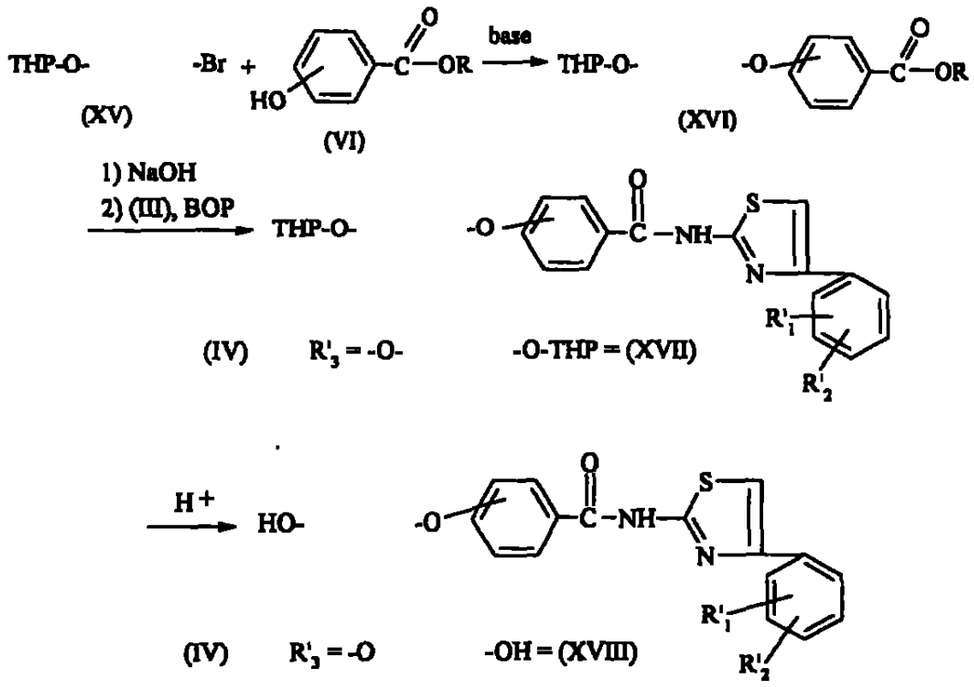


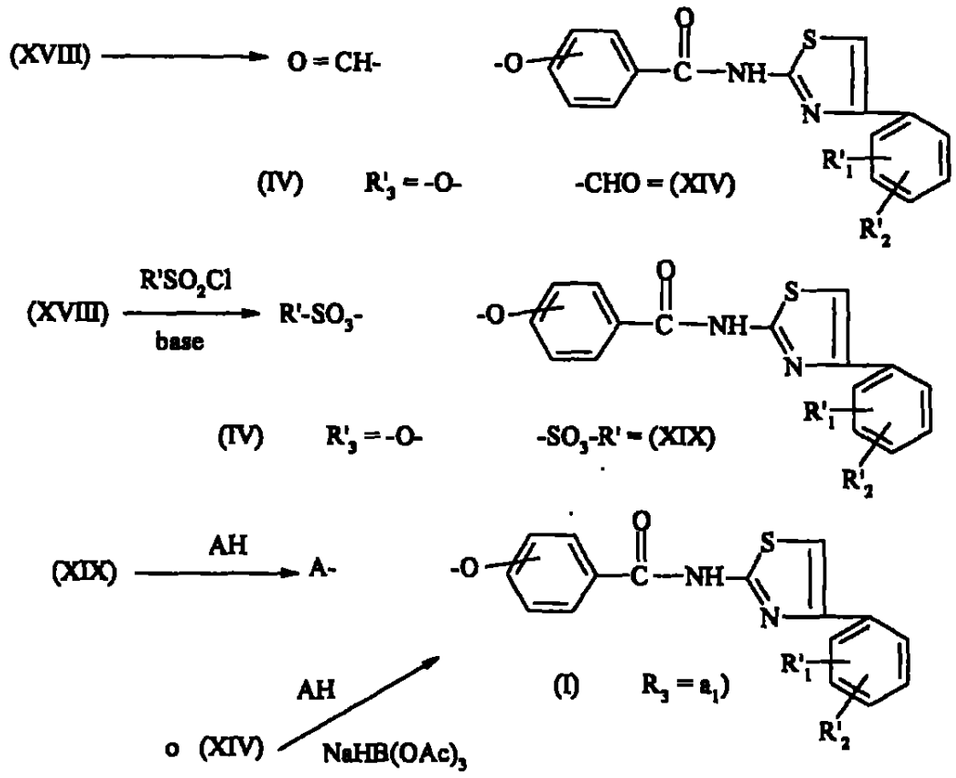
En la última etapa, se efectúa la adición de la amina de acuerdo con *Synth. Commun.*, 1998, 28 (10), 1897-1905, J. Org. Chem., 1992, 57 (11), 3218-3225, J. Org. Chem, 1996, 61, 3849-3862, Tetrahedron Lett., 1990, 31, 5595-5598.

Otra forma de preparar un compuesto de fórmula (I) en la cual

R_3 representa un grupo a), a partir de un compuesto de fórmula (IV) que contiene R'_3 precursor de R_3 se representa en el Esquema de reacción siguiente:

ESQUEMA 4





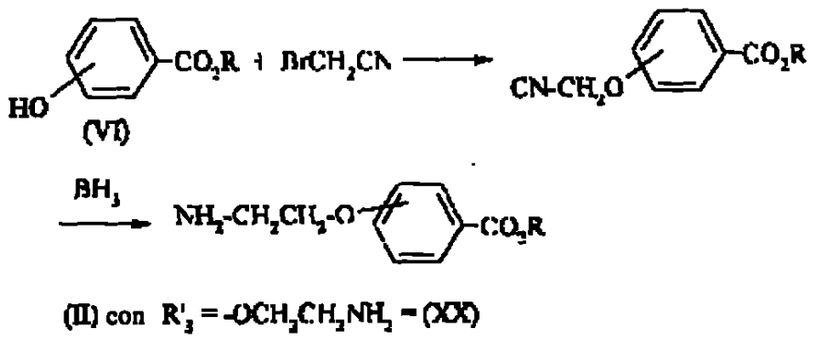
R'= metilo o tolilo

THP = tetrahidropiran-2-ilo.

La transformación del compuesto de fórmula (XVIII) por oxidación puede efectuarse, por ejemplo, por medio de una oxidación de Swern.

Se explica a continuación, un ejemplo de preparación de un compuesto de fórmula (II) en la cual R'_3 = a1):

ESQUEMA 5

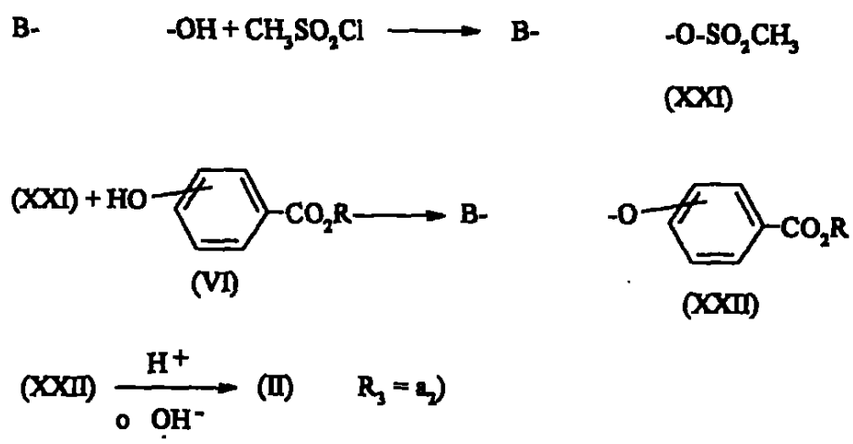


(II) con $R'_3 = -OCH_2CH_2NH_2$ = (XX)

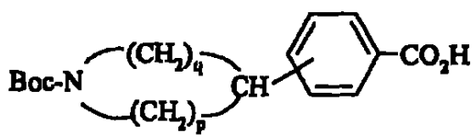
A partir del compuesto (XX) obtenido de esa forma, se pueden preparar, luego, diferentes compuestos (II) substituyendo convenientemente la amina primaria.

Para preparar un compuesto de fórmula (I) en la cual R_3 es un grupo a2) o a3), también se puede proceder por acción de un compuesto de fórmula (II) en la cual R_3 = a2) o a3) sobre un compuesto de fórmula (III); el compuesto de fórmula (II) se prepara de acuerdo con el Esquema de reacción siguiente, ejemplificado para a2):

ESQUEMA 5 bis



Los ácidos de fórmula:



permiten preparar compuestos de fórmula (IV) en la cual R'$_3$ = c), por acción sobre un aminotiazol de fórmula (III).

Para preparar un compuesto de fórmula (I) en la cual R_3 es un grupo b), se puede proceder por acción de un compuesto de fórmula (II) en la cual R_3 = b) en un compuesto de fórmula (III); el compuesto de fórmula (II) o su éster se prepara de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:

"30"

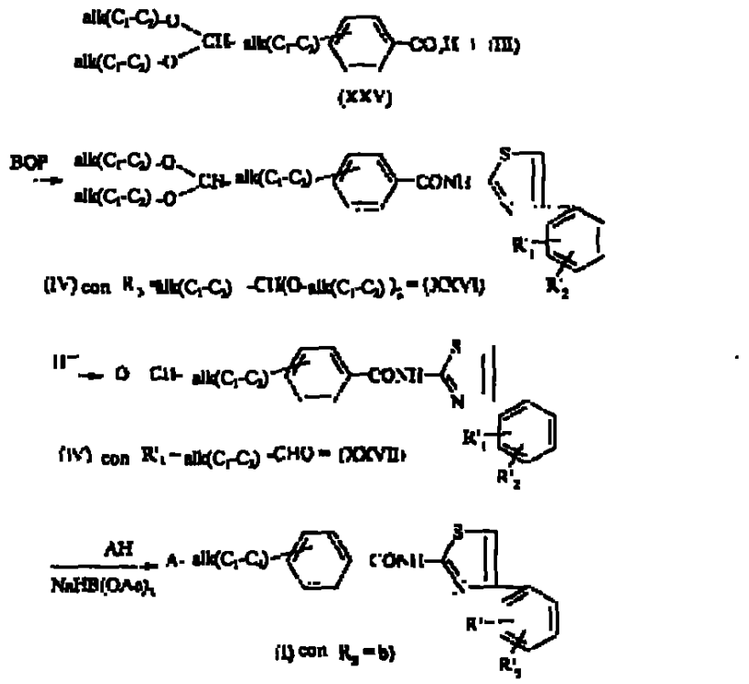
ESQUEMA 6



(XXIII) (XXIV)

También se puede preparar un compuesto de fórmula (I) en la cual R_3 es un grupo b), procediendo de acuerdo con el esquema de reacción siguiente que retoma, adaptándolas al presente caso, las etapas del Esquema 3:

ESQUEMA 7



(XXV)

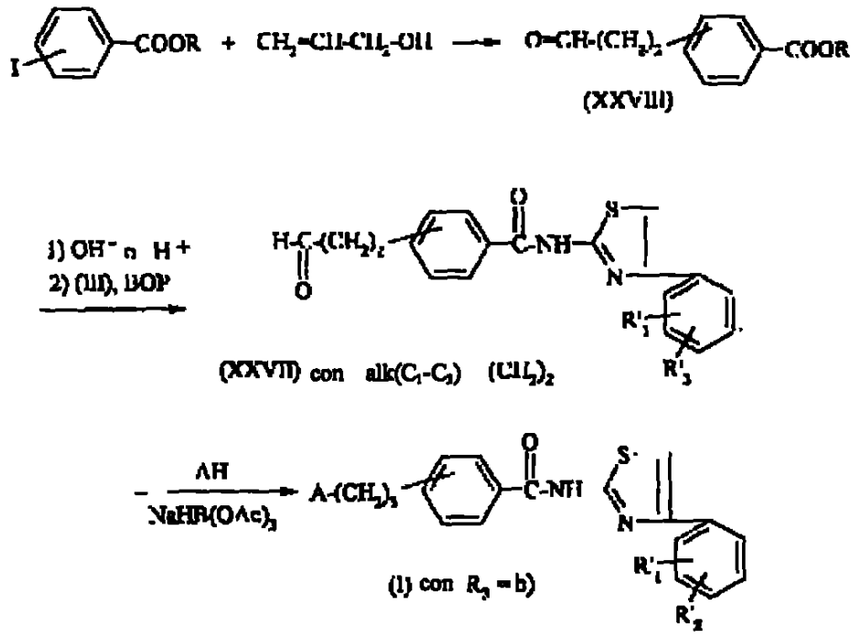
(IV) con R_3 = alk(C_1-C_3) -CH(O-alk(C_1-C_3))$_2$ = (XXVI)

(IV) con R_3 = alk(C_1-C_3) -CHO = (XXVII)

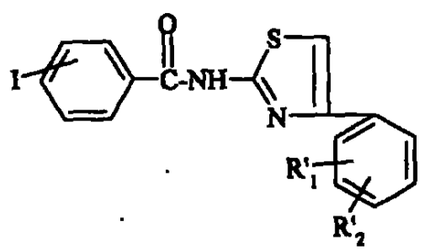
(I) con R_3 = b)

En el caso particular en que se prepara un compuesto de fórmula (I) en la cual R_3 representa un grupo b), con alk(C_1-C_4) = $(CH_2)_3$ se puede transformar un compuesto de fórmula (IV) en la cual R'_3 es un precursor de b) en un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:

ESQUEMA 8

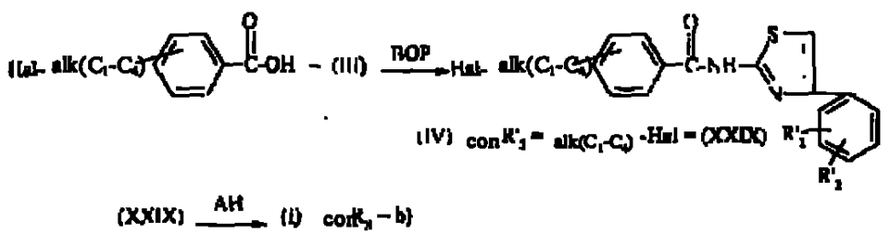


También puede obtenerse el compuesto de fórmula (XXVII) por acción del ácido yodobenzoico en un compuesto de fórmula (III), luego, por acción de prop-2-en-1-ol en el compuesto así obtenido de fórmula (XXVII bis):



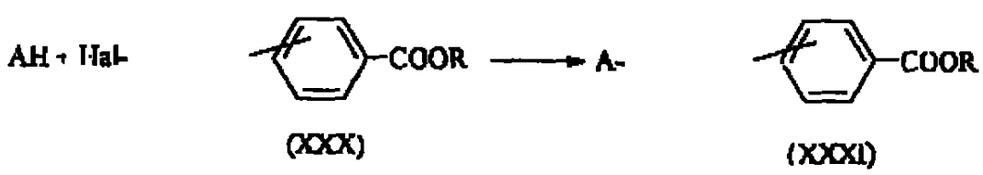
También se puede preparar un compuesto de fórmula (I) en la cual R_3 es b), de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:

ESQUEMA 9



De manera similar, también se puede preparar un compuesto de fórmula (I) en la cual R_3 = b) a partir de un compuesto de fórmula (II) preparado de acuerdo con el Esquema siguiente:

ESQUEMA 10



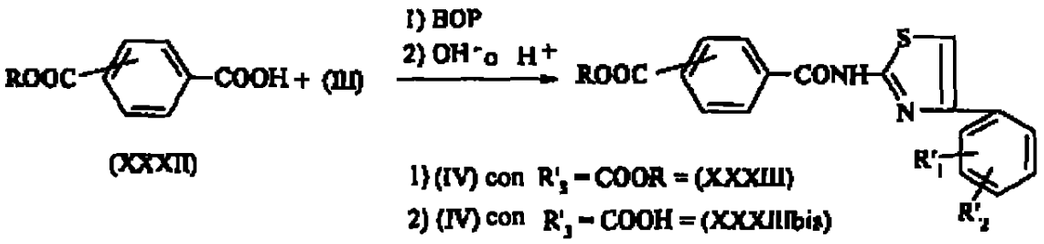
(XXX) (XXXI)

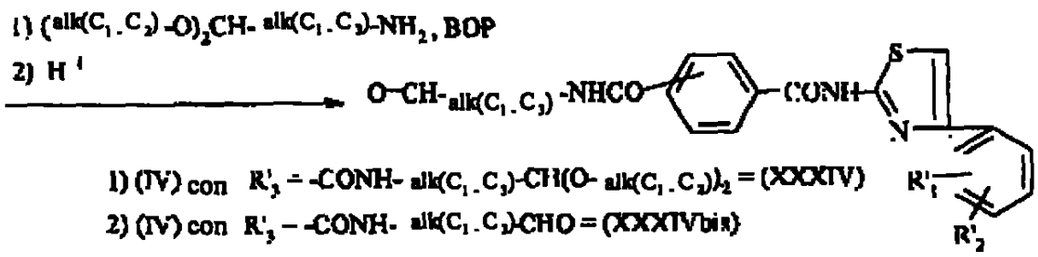
Los compuestos de fórmula (II) en la cual R_3 = c) pueden prepararse de acuerdo con Syn. Lett., 1998, 4, 379-380.

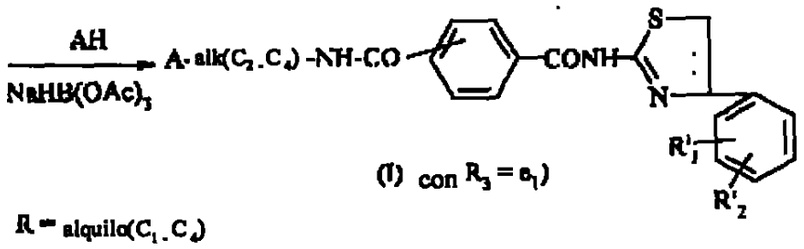
Los procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula (I) en la cual R_3 es un grupo d) se efectúan de forma similar a los descriptos para la preparación de los compuestos (I) en los cuales R_3 = b).

Para preparar un compuesto de fórmula (I) en la cual R_3 es un grupo amida substituido (grupos e) y f)) se puede proceder de acuerdo con los Esquemas 11 ó 12 siguientes que ilustran el caso en que R_3 = e1):

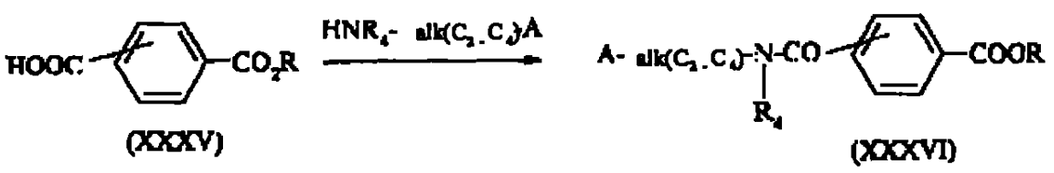
ESQUEMA 11

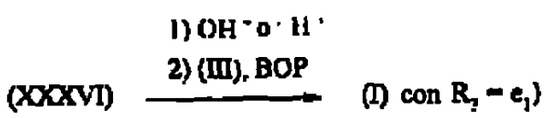






ESQUEMA 12

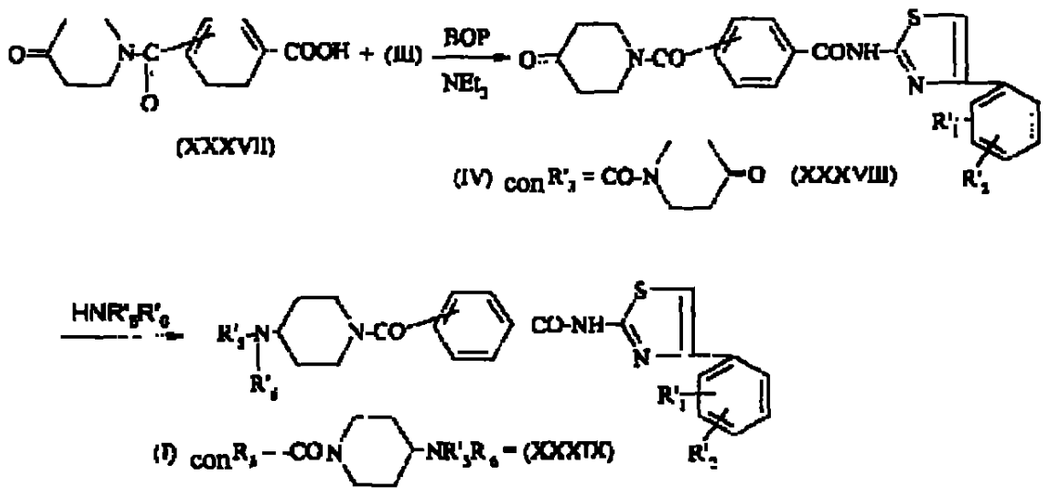




De acuerdo con ese modo operatorio, utilizando como producto de partida un compuesto de fórmula (XXXIIIbis), que se hace reaccionar con una diamina de fórmula NHR_4-alk(C_2-C_4)-A, se obtiene directamente un compuesto de fórmula (I) con R_3 = e1).

En el caso particular en que R_3 es un grupo f2), y G representa un grupo piperidina se puede proceder de acuerdo con el Esquema siguiente:

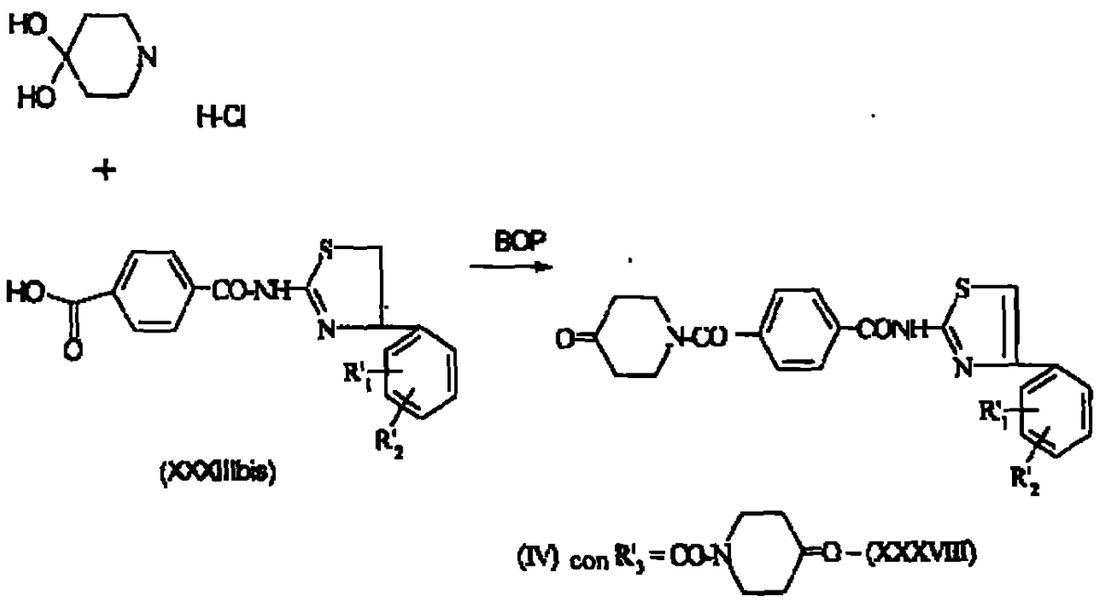
ESQUEMA 13



Los compuestos así obtenidos pueden luego ser transformados en compuestos en los cuales NR_5R_6 es tal como se ha definido en la fórmula general (I) por desprotección y funcionalización de la amina NR'5R'6, de acuerdo con los métodos conocidos por el hombre de oficio.

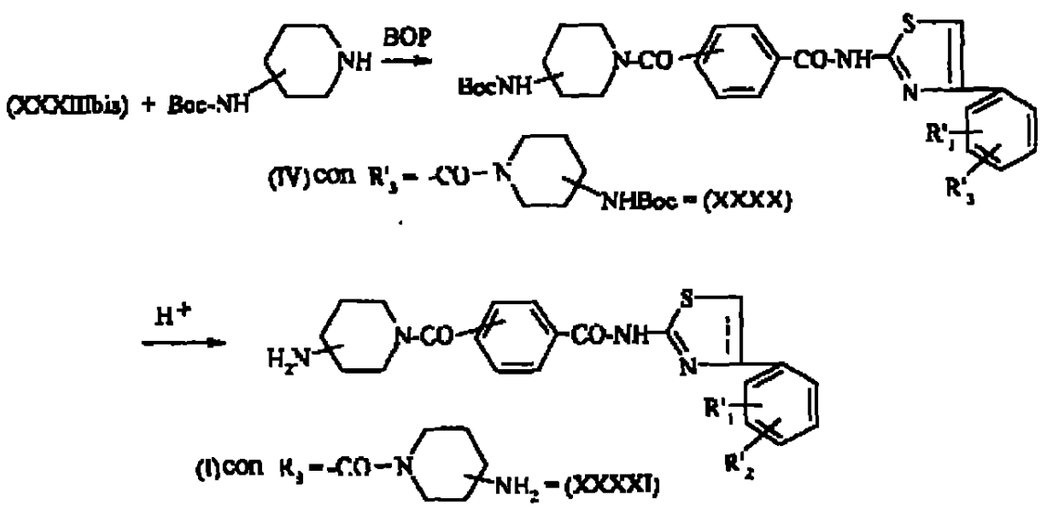
Los compuestos de fórmula (XXXVIII) también pueden prepararse a

partir de los compuestos de fórmula (XXXIIIbis) de acuerdo con el Esquema siguiente:



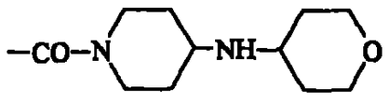
Para preparar un compuesto de fórmula (I) en la cual R_3 es un grupo f2) y G representa un radical piperidinilo, también se puede proceder de acuerdo con el esquema siguiente:

ESQUEMA 14



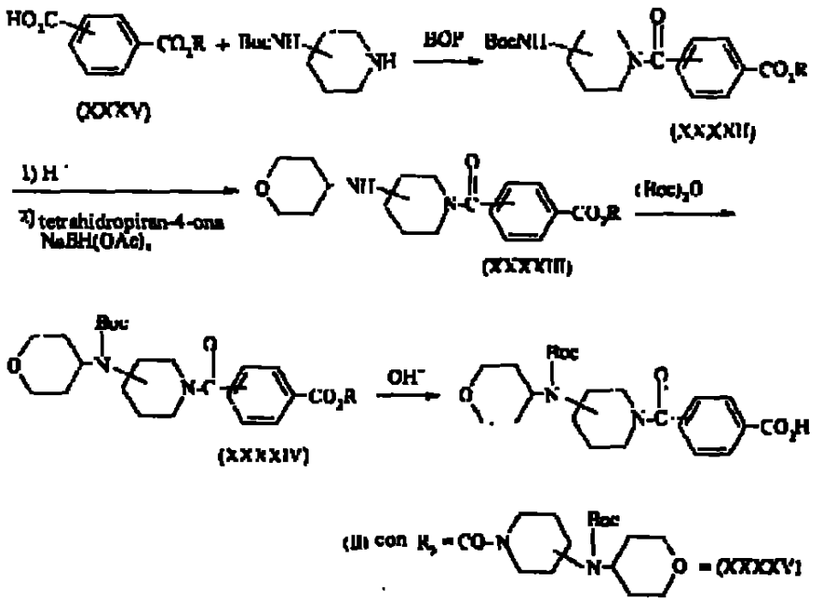
A partir del compuesto (XXXXI) así obtenido, se pueden preparar luego diferentes compuestos de fórmula (I) en la cual R_3 = f2) substituyendo convenientemente la función amina primaria.

Por ejemplo, por acción de tetrahidropiran-4-ona, se prepara un compuesto de fórmula (I) en la cual R_3 es un grupo:



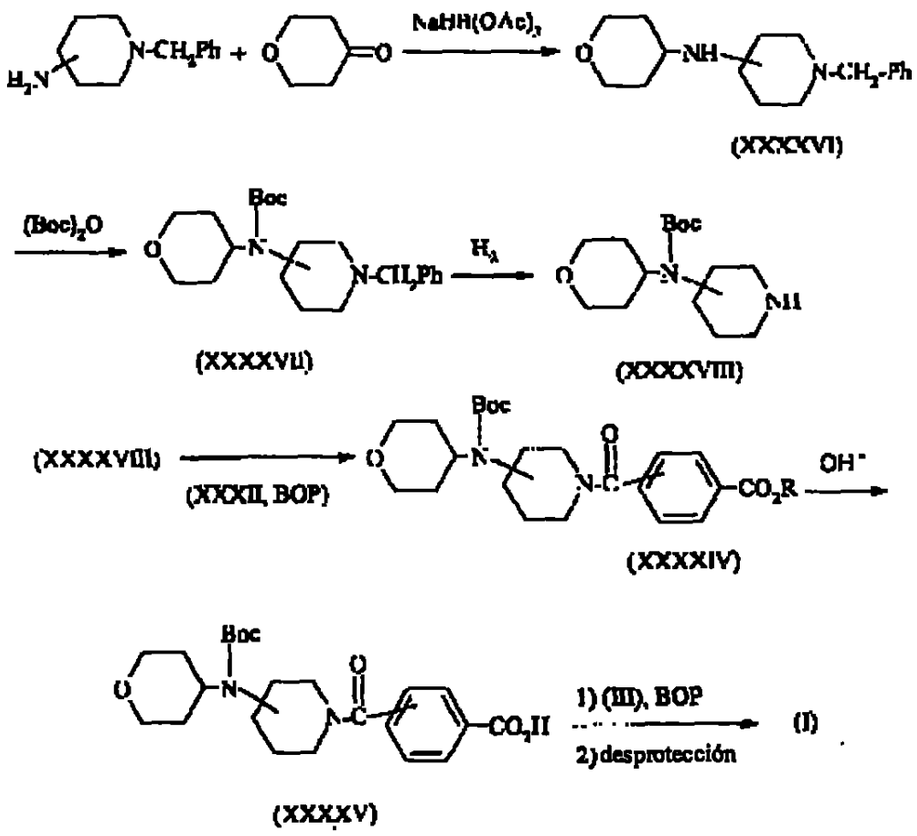
Para preparar un compuesto de fórmula (I) en la cual R_3 = e) o f), se puede proceder de acuerdo con el esquema siguiente que ilustra el caso en que R_3 = f2) y G representa una piperidina:

ESQUEMA 15

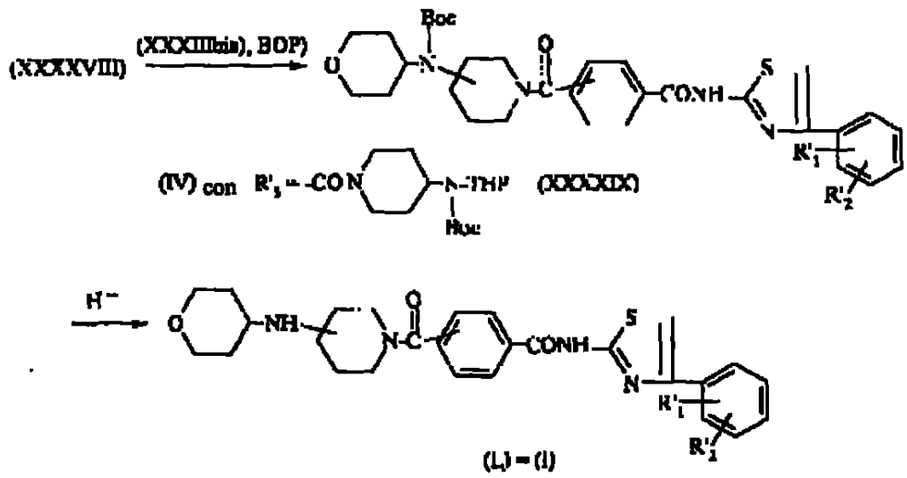


o invirtiendo las primeras etapas, se procede de acuerdo con el Esquema siguiente:

ESQUEMA 16



o de acuerdo con otra alternativa:



Ph = fenilo.

THP = tetrahidropiran-4-ilo.

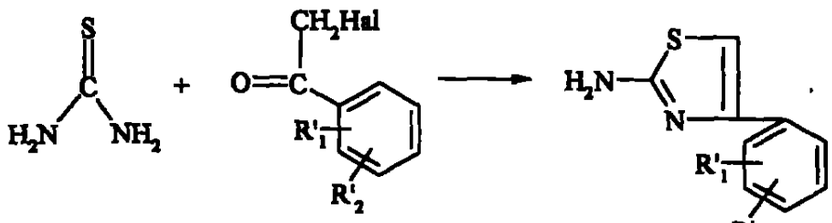
En los procedimientos representados en los Esquemas 14, 15 y 16, como grupo protector de nitrógeno, se puede utilizar el Boc, tal como se ha representado, o cualquier otro grupo protector Gp apropiado, por ejemplo, un grupo alcanoilo tal como formilo o acetilo, un grupo bencilo, un grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) o un grupo benciloxicarbonilo o terbutoxicarbonilo (Boc).

Los aminotiazoles de fórmula (III) se preparan por métodos conocidos tales como aquellos descriptos en la patente EP 518 731, en la solicitud de patente EP 611 766 y en la solicitud internacional WO 99/15525.

En forma general, se hace reaccionar tiourea con una cetona halogenada de fórmula 4 de acuerdo con el esquema de reacción

siguiente:

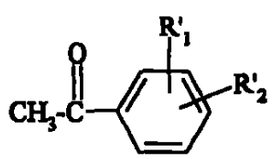
ESQUEMA 17



4 (III)

Los substituyentes R'_1 y R'_2 tienen los valores indicados más arriba, es decir que R'_1 y R'_2 representan respectivamente R_1 y R_2 tal como se los ha definido para (I) o grupos precursores de R_1 y R_2; Hal representa un átomo de halógeno, preferentemente, bromo, cloro o yodo.

Las cetonas halogenadas de fórmula 4 pueden prepararse por procedimientos conocidos por el hombre versado en el arte. Por ejemplo, las bromocetonas pueden obtenerse por acción de bromo, de bromuro cúprico o de feniltrimetilamoniotribromuro (PTT) sobre un derivado de acetofenona de fórmula:

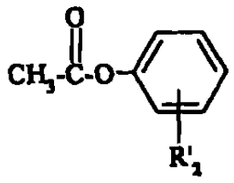


5

en la cual R'_1 y R'_2 tienen los valores indicados anteriormente, en un solvente orgánico tal como el acetato de etilo, un solvente clorado o la mezcla de estos o también un alcohol.

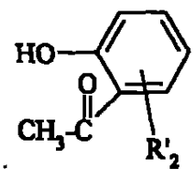
Cuando el derivado acetofenona de fórmula 5 no está disponible comercialmente, se puede prepararlo por diferentes métodos:

- una reacción de Friedel-Crafts sobre benceno substituido por R'_1 y R'_2 que se hace reaccionar con cloruro de acetilo o anhídrido acético, en presencia de un ácido de Lewis tal como, por ejemplo, $AlCl_3$ o $TiCl_4$;
- la acción del cloruro de acetilo en presencia de Paladio sobre benceno substituido por R'_1 y R'_2 después de la desprotonación del benceno, por ejemplo, por acción de butil litio y posterior adición de cloruro de zinc o de yoduro de manganeso. Ese modo operatorio es utilizable para preparar un derivado de acetofenona de fórmula 5 en la cual $R'_2 = R_2$ = perfluoroalquilo(C_1-C_4);
- una transposición de Fries: a partir de un derivado de acetoxibenceno de fórmula:



6

por acción de un ácido de Lewis, se obtiene un derivado de hidroxiacetofenona de fórmula:



7

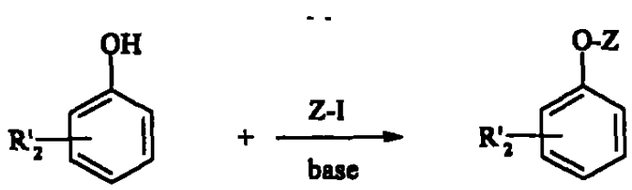
La función hidroxilo corresponde a un grupo R'_1 que se puede transformar en una etapa ulterior en un grupo -O-Z tal como alcoxi(C_1-C_8), trifluorometoxi, trifluoroetoxi, aliloxi, cicloalquilmetoxi(C_3-C_8), cicloalquiloxi(C_3-C_8).

La transformación de R'_1 en R_1 puede efectuarse o bien, sobre el aminotiazol de fórmula (III), o bien sobre un compuesto de fórmula (I).

Los derivados de benceno substituidos por R'_1 y R'_2 están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos conocidos por el hombre versado en el arte.

Por ejemplo, para preparar un compuesto en el cual R_1 est un grupo -O-Z tal como se ha definido anteriormente, se opera de la manera siguiente:

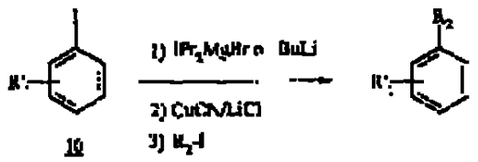
ESQUEMA 18



8 9

También se puede substituir un derivado de halogonobenceno de acuerdo con el Esquema siguiente:

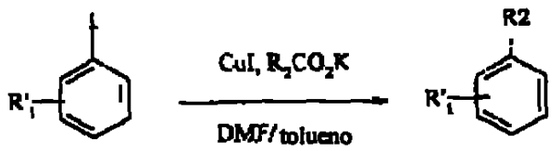
ESQUEMA 19



10

En el caso particular donde R_2 representa un perfluoroalquilo(C_1-C_4), también se puede proceder de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:

ESQUEMA 20



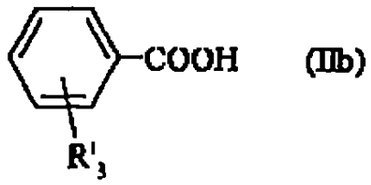
10 11

Se describen ácidos de fórmula (II) en la cual R_3' representa R_3 que es un grupo éter tal como se ha definido para (I) por a), especialmente en Arch. Pharm., 1962, 295, 292-304; Eur. J. Med. Chem., 1994, 26 (9), 675-686; J. Med. Chem., 2002, 45 (16), 3406-3417; y en las solicitudes de patente: WO-02/53534; WO-01/00206; WO-96/21656; WO-00/39087; EP-A-62504; EP-A-393607; EP-A-997465.

Por lo general, los ácidos de fórmula (II) en la cual R_3' representa R_3 que es un grupo b) o c), tal como se ha definido para

(I) son nuevos. Los ésteres de ácido 4-((1- metilpiperidin-4-il) metilbenzoico y 4-((1-etilpiperidin-4-il)metilbenzoico se describen en *Pesticide Sciences*, 1995, 44 (1), 96-102.

De esta forma, la presente invención tiene también por objeto de los compuestos de fórmula:



(IIb)

en la cual R'_3 representa R_3 elegido entre:

un grupo b): alk(C_1-C_4)-A

o c): B

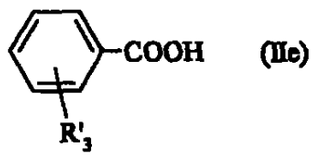
en la cual los grupos A y B son tal como se han definido para (I), a condición de que cuando alk(C_1-C_4) representa un metileno, B sea diferente de piperidinilo; o R'_3 representa un precursor de R_3, en especial, un grupo en el cual las funciones amina y/o hidroxilo eventualmente presentes están protegidas.

Por lo general, los ésteres, en especial los ésteres alifáticos (C_1-C_4) o bencílicos no substituidos o substituidos en el fenilo por un grupo metoxi, de los ácidos de fórmula (IIb) son nuevos y forman parte de la invención.

Por lo general, los ácidos de fórmula (II) en la cual R_3' representa R_3 que es un grupo e) o f) tal como se han definido para

(I) son nuevos. Se describen compuestos de fórmula (II) en la cual R_3 representa un grupo e1) en la solicitud de patente WO-98/56760 y en la patente US 5 411 984.

De esta forma, la presente invención tiene también por objeto compuestos de fórmula:

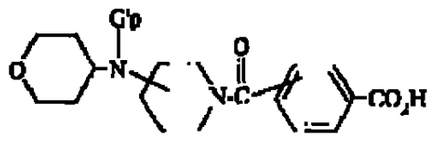


(IIe)

en la cual R'_3 representa R_3 elegido entre un grupo e2), e3), f1), f2), f3), f4), f5), f6) tal como se han definido para (I); o R'3 representa un grupo precursor de R_3, en especial, un grupo en el cual las funciones amina y/o hidroxilo eventualmente presentes están protegidas.

Los ésteres, en especial, los ésteres alifáticos (C_1-C_4) o bencílicos no substituidos o substituidos en el fenilo por un grupo metoxi, de los ácidos de fórmula (IIe) también son nuevos y forman parte de la invención.

En particular los ácidos de fórmula:

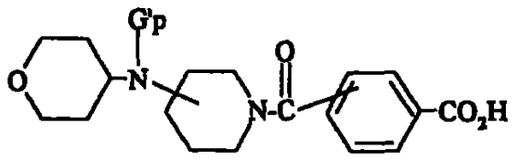


en la cual G'p representa (XXXXV) o (XXXXIII)

hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno tal como: Boc, Fmoc, benciloxicarbonilo, bencilo o alcanoilo(C_1-C_4), así como sus ésteres alquílicos (C_1-C_4) de fórmula (XXXXIV) o sus ésteres bencílicos no substituidos o substituidos en el fenilo por un grupo metoxi son nuevos y constituyen un objeto específico de la presente invención.

Los compuestos intermediarios de fórmula (XXXXVI), (XXXXVII) y (XXXXVIII) útiles para la preparación del compuesto de fórmula (XXXXV) también son nuevos.

De esta forma, la presente invención tiene también por objeto un compuesto de fórmula:



(XXXXV) o (XXXXVIII)

en la cual las funciones amina son libres o están protegidas por un grupo protector, tal como por ejemplo un grupo Fmoc, bencilo, terbutoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o alcanoilo(C_1-C_4).

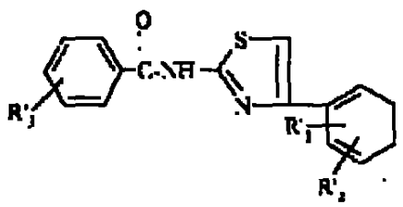
Por lo general, los 2-aminotiazoles de fórmula (III) son conocidos, en especial por los documentos siguientes: EP-A-819681, EP-A-44442 o Indian J. Chem., section B, 1987, 26B (3), 287-289.

Los compuestos intermediarios de fórmula (IV) a saber los compuestos de fórmula X, XIII, XIV, XVII, XVIII, XIX, XXVI, XXVII,

XXVII bis, XXIX, XXXIII, XXXIIIbis, XXXIV, XXXIV bis, XXXVIII, XXXX, XXXXIX son nuevos y constituyen un objeto ulterior de la presente invención.

Por otra parte, los compuestos intermediarios de fórmula (IV) en la cual el grupo R'_3 presenta una función amina protegida, a saber un grupo -NGp en lugar y en la ubicación de un grupo $-NR_5$, también son nuevos.

La invención tiene también por objeto los compuestos de fórmula:



(IV)

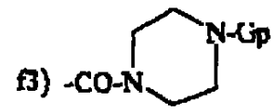
en la cual:

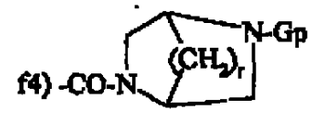
- R'_1 y R'_2 representan respectivamente R_1 o R_2 o precursores de R_1 y R_2 tal como se ha definido para los compuestos de fórmula (I); más particularmente, R'_1 y R'_2 representan respectivamente R_1 y R_2;
- R'_3 representa un grupo elegido entre:

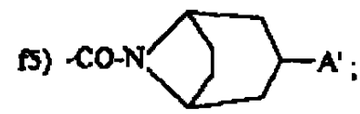
. -OPg, siendo Pg un grupo protector tal como terbutilo, benzoilo o arilsulfonilo (fenilsulfonilo, tolilsulfonilo o naftilsulfonilo);

. -O-alk(C_1-C_3)-Q, siendo Q un grupo dimetoximetilo, dietoximetilo o formilo;

. -O-alk(C_2-C_4)-OX, donde X representa un átomo de hidrógeno, un

47 f3)  ;

grupo tetrahidropiranilo o un grupo SO_2R', y R' es un grupo metilo f4)  o tolilo;

f5)  ;

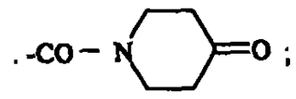
. -alk(C_1-C_3)-Q;

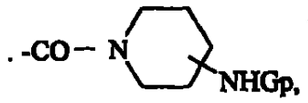
. -alk(C_1-C_4)-Hal, donde Hal representa un átomo de halógeno;

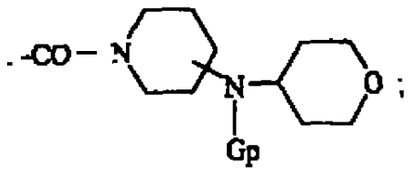
. -I;

. -COOH; -COOR con R que representa un átomo de hidrógeno, un alquilo(C_1-C_4), o un bencilo no substituido o substituido en el fenilo por un grupo metoxi;

. -CONH-alk(C_1-C_3)-Q;

.  ;

.  donde Gp representa un grupo protector del nitrógeno tal como Fmoc, alcanoilo(C_1-C_4), bencilo, benciloxicarbonilo, terbutoxicarbonilo;

.  ;

. a) a1) -O-alk(C_2-C_4)-A';

a2) -O-alk(C_1-C_4)-B';

a3) -O-E';

. b) -alk(C_1-C_4)-A';

. c) -B';

. d) d1) -alk(C_1-C_4)-NR_4-alk(C_2-C_3)-A';

d2) -alk(C_1-C_4)-NR_4-alk(C_1-C_3)-B';

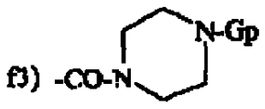
. e) e1) -$CONR_4$-alk(C_2-C_4)-A';

e2) -$CONR_4$-alk(C_1-C_4)-B';

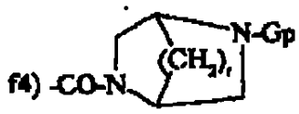
e3) -$CONR_4$-E';

. f) f1) -CO-D-alk(C_1-C_2)-A';

f2) -CO-G-A';

f3) 

;

f4) 

;

f5) 

;

en la cual:

- A', B', E' representan respectivamente los grupos A, B, E tal como se han definido para (I) en los cuales R_5 es reemplazado por Gp;

- Gp representa un grupo protector de nitrógeno tal como: Boc,

Fmoc, alcanoilo(C_1-C_4), benciloxicarbonilo o bencilo.

Más particularmente, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (IV) en la cual:

- R'_1 está en posición -2 del fenilo y es tal como se ha definido R_1 para (I);
- R'_2 está en posición -5, del fenilo y es tal como se ha definido R_2 para (I);
- R'_3 está en posición -4 del otro grupo fenilo y es tal como se ha definido anteriormente.

Las preparaciones y ejemplos siguientes ilustran la preparación de algunos compuestos conformes a la invención. Esos ejemplos no son limitativos y sólo ilustran la presente invención. Los números de los compuestos ejemplificados remiten a los que se dan en los cuadros siguientes. En la descripción, se utilizan las abreviaturas siguientes.

TA: temperatura ambiente

desc.: descomposición

DCM: diclorometano

DMF: dimetilformamida

NEt_3: trietilamina

BOP: benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino) fosfonio hexafluoro-fosfato

Boc: terbutiloxicarbonilo

éter: éter etílico

MTBE: metilterbutiléter

Me: metilo

Et: etilo

Pr: propilo

Bu: butilo

Pn: pentilo

Hex: hexilo

DIPEA: Diisopropiletilamina

THP: tetrahidropiran-4-ilo.

Los compuestos se caracterizan por:

Los espectros de resonancia magnética del protón (RMN ^1H) se registran a 200 MHz en DMSO-d_6, utilizando el pico del DMSO-d_6 como referencia. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm). Las señales observadas se expresan así: s: singlete; sa: singlete ampliado; d: doblete; d.d: doblete desdoblado; t: triplete; td: triplete desdoblado; q: cuadruplete; m: masivo; mt: multiplete.

Para todos los compuestos sintetizados en las Preparaciones y los Ejemplos siguientes, se verifica que los espectros RMN registrados guardan conformidad con la estructura esperada.

Los compuestos de acuerdo con la invención se analizan por acoplamiento LC/UV/MS (cromatografía líquida/detección UV/espectometría de masa). Se mide el pico molecular (MH^+) y el tiempo de retención (t).

Se utiliza un aparato comercializado por Waters y una columna de 2,1 x 50 mm, con partículas de 3,5 □m, a temperatura ambiente, caudal 0,4 mL/minuto.

El eluyente está compuesto tal como sigue:

- solvente A: 0,005% de ácido trifluoroacético (TFA) en agua
- solvente B: 0,005% de TFA en acetonitrilo.

Gradiente	Tiempo (minutos)	%B
	0	0
	10	90
	15	90
	15,5	0
	20	0

La detección UV se efectúa a 210 ± 8 nm y la detección de masa se efectúa después de la electroionización (en inglés *electrospray ionisation* o ESI) en modo positivo.

Preparación de los intermediarios de fórmula (III)

Preparación 1.1

4-(2-Metoxi-5-propoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina.

A) 1-(2-Hidroxi-5-propoxifenil)etanona.

En un balón de 500 ml se colocan 10 g de 2,5-dihidroxiacetofenona en suspensión en 100 ml de acetona, se agregan

9,14 g de K_2CO_3 anhidro, seguidos por 12,4 g de yoduro de propilo. Se calienta el medio reaccionante a reflujo durante 30 horas. Después de que vuelve a temperatura ambiente, se filtra el medio sobre Célite®, luego se concentra. El aceite marrón obtenido se retoma con AcOEt, se lo filtra, se lo lava con agua, con una solución de HCl 2M, luego con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se evapora para dar una pasta negra. La pasta se retoma con cloroformo y se filtra. El medio se concentra para dar 11,4 g de un sólido negro. Este último se retoma con etanol absoluto. La solución se coloca 10 minutos en el congelador, precipita un sólido y se lo recoge por filtración. Se concentra el filtrado, se retoma con etanol, se enfría en el congelador, luego se filtra nuevamente. Esta operación se repite 4 veces para dar 8,35 g del compuesto esperado en forma de un polvo.

B) 1-(2-Metoxi-5-propoxifenil)etanona.

Se agregan a una solución de 35 g del sólido precedente en 350 ml de DMF, 49,8 g de K_2CO_3, luego 22,4 ml de yoduro de metilo. Se calienta el medio reaccionante durante 12 horas a 60 °C. Después de volver a temperatura ambiente, se filtra el medio sobre Célite®, se diluye en éter y se lava con una solución de HCl 2M. Se extrae la fase acuosa 2 veces con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución de soda diluida, luego se lavan con agua 2 veces y con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, luego se evapora, para dar 35,55 g de un aceite marrón. El

aceite se destila bajo presión reducida a 115 °C, para dar 32,8 g del compuesto esperado en forma de aceite.

C) 2-Bromo-1-(2-metoxi-5-propoxifenil)etanona.

Se agregan, gota a gota a una solución de 16,4 g del aceite obtenido en la etapa precedente en 100 ml de metanol, 4,8 ml de bromo. Se agita el medio 30 minutos a temperatura ambiente, luego se evapora. El aceite obtenido se retoma con diclorometano, se lava 3 veces con agua, luego se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora para dar 24,5 g de un aceite marrón.

D) 4-(2-Metoxi-5-propoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina.

Se agregan a una solución de 42 g de la bromocetona preparada en la etapa precedente en 200 ml de etanol, 24,5 g de tiourea. El medio se lleva a reflujo durante 1 hora 30 minutos. Se coloca entonces el medio en heladera durante 12 horas, luego se filtra. El sólido recogido de esa forma, se enjuaga con un poco de etanol frío, luego con éter. Se recuperan 25 g de bromhidrato.

El sólido se pone en suspensión en una mezcla agua/diclorometano y se procede a una vuelta a base por adición de soda. Se extrae la fase acuosa 2 veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan con $MgSO_4$, luego se evaporan. El aceite obtenido se cromatografía sobre gel de sílice para dar 12 g del producto esperado en forma de polvo. F = 76 °C

Preparación 1.2

4-(5-Butil-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina

A) Acetato de 4-Butilfenilo.

Se agita a reflujo una solución de 10 g de 4-n-butilfenol, 10 ml de Ac_2O y 8 ml de piridina en 10 ml de diclorometano. Después de 2 horas, se enfría el medio a temperatura ambiente, se lo diluye con diclorometano, se lo lava con agua, con una solución de HCl 1M, con una solución de $CuSO_4$ saturada, con agua, y se lo seca con $MgSO_4$. Después de la evaporación, se recuperan 10,8 g del compuesto esperado en forma de aceite.

B) 1-(5-Butil-2-hidroxifenil)etanona

Se agregan, en varias veces, a 5 g del aceite precedente en un balón de 100 ml, 3,22 g de $AlCl_3$. Se calienta el medio a 130 °C durante 1 hora. Después de que vuelve a temperatura ambiente, se cuela sobre el bruto de reacción una solución de agua helada acidificada por medio de HCl al 35%. El medio se coloca en un baño de ultrasonido. Se agrega AcOEt para obtener, después de 15 minutos, la solubilización del medio. Se extrae la fase acuosa 3 veces con AcOEt, se lavan las fases orgánicas con agua, luego con una solución saturada de NaCl. Después de secar con $MgSO_4$ y evaporar, se recuperan 4,5 g de un aceite amarillo.

C) 1-(5-Butil-2-metoxifenil)etanona

Se agrega a una solución de 1 g del aceite precedente en 10 ml de DMF, 1,44 g de K_2CO_3, luego 0,648 ml de yoduro de metilo. Se calienta el medio a 60 °C durante una noche. Después de que vuelve a temperatura ambiente, se filtra el medio sobre Célite®, se diluye

con éter y se lava con una solución de HCl 2M. Se extrae la fase acuosa 2 veces con éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución de soda diluida, luego se lavan dos veces con agua y con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, luego se evapora para dar 1,27 g de un aceite marrón. Se purifica el aceite por cromatografía para dar 0,66 g del compuesto esperado.

D) 4-(5-Butil-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina.

Se agrega a una solución de 0,66 g del producto de la etapa precedente en 10 ml de metanol, 0,19 ml de bromo. Se agita el medio durante 10 minutos, luego se evapora y se retoma con diclorometano. La fase orgánica se lava 3 veces con agua, luego se seca sobre $MgSO_4$. Se recuperan 0,79 g del producto esperado después de la evaporación. Ese compuesto se disuelve en 5 ml de etanol en presencia de 0,46 g de tiourea, y el medio se lleva a reflujo durante 2 horas 30 minutos. Mientras se vuelve a temperatura ambiente, precipita un sólido. El sólido recogido de esa forma, se enjuaga con un poco de etanol frío, luego con éter. Se recuperan de esa forma 0,6 g de bromhidrato.

El sólido se pone en suspensión en una mezcla agua/diclorometano y se procede a una vuelta a base por adición de soda. Se extrae la fase acuosa 2 veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan con $MgSO_4$, luego se evaporan para dar 0,34 g de un aceite amarillo que cristaliza lentamente. Se evaporan

las aguas madres, luego se agitan en una mezcla agua/diclorometano y se procede a una vuelta a base por adición de soda. Se extrae la fase acuosa 2 veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan con $MgSO_4$, luego se evaporan. El aceite obtenido se cromatografía sobre gel de sílice, para dar 0,18 g del compuesto esperado, F = 48 °C.

Preparación 1.3

4-(5-Ciclohexil-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina

A) 1-Ciclohexil-4-metoxibenceno.

Se agregan a una solución de 5 g de 4-ciclohexilfenol en 60 ml de DMF, 7,84 g de K_2CO_3, luego 3,53 ml de yoduro de metilo. Se calienta el medio a 60 °C durante una noche. Después de que vuelve a temperatura ambiente, se filtra el medio sobre Célite®, luego se diluye con éter y se hidroliza con agua. Se acidifica la fase acuosa, luego se extrae 3 veces con 50 ml de éter. Las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución de soda diluida, luego se lavan 2 veces con agua y con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, luego se evapora, para dar 4,31 g del compuesto esperado en forma de sólido. F = 67 °C.

B) 1-(5-Ciclohexil-2-metoxifenil)etanona.

Se enfría a -10 °C una suspensión de 5,6 g de $AlCl_3$ en 40 ml de diclorometano. Se agregan 3 ml de AcCl y 4 g del compuesto de la etapa precedente. Se agita el medio 1 hora a -10 °C, luego se vierte en un vaso de precipitado que contiene hielo mezclado con

HCl al 35%. Después de la decantación, las fases orgánicas reunidas se secan con $MgSO_4$, luego se evaporan, para dar 4,54 g del producto esperado.

C) 4-(5-Ciclohexil-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina.

Se agrega gota a gota, a una solución de 4,5 g del producto de la etapa precedente en 25 ml de metanol, 1,16 ml de bromo. Se agita el medio 30 minutos a temperatura ambiente, luego se torna muy viscoso. Se vuelven a agregar 5 ml de metanol, seguidos de 3,23 g de tiourea. Se calienta el medio a reflujo durante 2 horas. Después de que vuelve a temperatura ambiente, precipita un sólido. Se recoge el sólido, luego se lo enjuaga con un poco de metanol frío. El sólido se pone en suspensión en una mezcla agua/diclorometano y se procede a una vuelta a base por adición de soda. Se extrae la fase acuosa 2 veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan con $MgSO_4$, luego se evaporan para dar 3,33 g del compuesto esperado en forma de sólido. F = 113 °C.

Preparación 1.24

4-(5-Pentafluoroetil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilamina

A) 1-Metoxi-4-pentafluoroetil-benceno

Se introducen bajo atmósfera inerte, en un balón de tres cuellos de 500 ml equipado con un aparato Dean-Starck y un refrigerante, 8,3 g de pentafluoropropionato de potasio y 9,8 g de CuI. Se agregan 90 ml de DMF y 110 ml de tolueno. Se calienta el medio a 140 °C bajo nitrógeno, y se destilan 80 ml de tolueno.

Entonces se enfría el medio a TA, luego se desoxigena por medio de un burbujeo con nitrógeno. Se agregan luego 6 g de yodoanisol, después se calienta a 155 °C durante 20 h. Después de que vuelve a TA, el medio se diluye en 200 ml de una mezcla agua/éter etílico. El medio se filtra entonces sobre Célite®. La fase orgánica se lava 3 veces con agua, se seca sobre $MgSO_4$, luego se evapora, para dar 4,3 g de un aceite marrón.

B) 1-(2-Metoxi-5-pentafluoroetil-fenil)-etanona

Se agregan a -70 °C a una solución de 3,5 g de 1-Metoxi-4-pentafluoroetil-benceno en 50 ml de THF anhidro, 7,4 ml de BuLi en 2,5 M en hexano. Se agita el medio 30 min a -70 °C, luego 45 min a 0 °C. Se agregan entonces 15,5 ml de una solución de cloruro de zinc 1 M en éter. Después de 10 min de agitación a 0 °C, se agrega 1,33 ml de cloruro de acetilo. Entonces se desoxigena el medio con nitrógeno y se introducen 332 mg de paladio bencil(cloro)-bis (trifenilfosfina) en 5 ml de THF anhidro. Se agita el medio 2 h 30 a 0 °C, luego 72 horas a TA. El medio se cuela sobre una solución de HCl 2,5 M, luego se extrae con éter. La fase orgánica se lava con $NaHCO_3$ al 5% en agua, con agua, luego con una solución saturada de NàCl. Después de secar con $MgSO_4$ y evaporar, se purifica el bruto por cromatografía flash sobre sílice, para dar 2,25 g de un sólido blanco.

F = 47 °C.

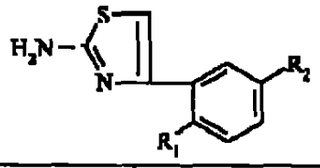
C) 4-(2-Metoxi-5-pentafluoroetil-fenil)-tiazol-2-ilamina

Se agregan a una solución de 2,25 g del producto obtenido en la etapa precedente en 10 ml de metanol, 0,5 ml de bromo en solución en 8 ml de metanol. Se agita el medio durante 10 min luego se evapora y se retoma con diclorometano. La fase orgánica se lava 3 veces con agua se seca sobre $MgSO_4$. Se recuperan 2,63 g del producto bromado después de la evaporación. Ese compuesto se disuelve en 15 ml de metanol en presencia de 1,25 g de tiourea y el medio se lleva a reflujo durante 2 h. Mientras vuelve a TA precipita un sólido. El sólido obtenido de esa forma se enjuaga con éter etílico. El sólido se pone en suspensión en una mezcla agua/diclorometano y se procede a una vuelta a base por adición de soda. Se extrae la fase acuosa 2 veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan con $MgSO_4$ luego se evaporan para dar 1,63 g de un sólido amarillo.

F = 125 °C

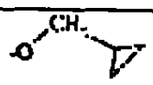
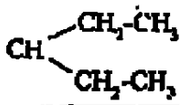
Procediendo de acuerdo con los modos operatorios anteriores, se preparan los compuestos de fórmula (III) descriptos en el siguiente cuadro.

CUADRO 1



(III)

Preparación n°	R_1	R_2	sal	Caracterización
1.1	-OMe	-OPr	-	F = 76°C
1.2	-OMe	-nBu	-	F = 48°C
1.2 bis	-OMe	-nBu	HBr	F = 186°C
1.3	-OMe		-	F = 113°C
1.4	-OMe	-nPr	-	F = 85°C
1.5	-OEt	-Et	-	F = 83°C
1.6	-OMe	-Et	-	F = 100°C
1.7	-OEt		-	F = 110°C
1.8	-OMe		-	F = 110°C
1.9	-OEt	-nBu	-	F = 65°C
1.10	-OMe	CF_3	-	F = 144°C
1.11	-OMe	-iPr	-	F = 109°C
1.12	-OMe	-Me	-	F = 121°C

1.13		-nBu	-	F = 59°C
1.14	-OMe		-	F = 91-93°C
1.15	-OMe	fenilo	-	F = 116°C
1.16	-Cl	CF_3	-	F = 110°C
1.17	-OEt	Me	-	F = 124°C
1.18	$-SO_2Et$	-nBu	-	F = 121°C
1.19	-OMe	$-CH(nPr)_2$	HCl	MH^+ = 305,4 t = 7,61
1.20	-OnPr	-nBu	-	F = 63°C
1.21	-OMe	-nHex	-	F = 43°C
1.22	-OMe	adamantilo	-	F = 81-82°C
1.23	-OEt	-nHex	-	F = 75°C
1.24	-OMe	CF_2CF_3	-	F = 125°C
1.25	-OEt	CF_2CF_3	-	MH⁺ = 338 t = 7,88
1.26	-OEt	-nPr	-	F = 87°C
1.27	-OEt	ciclopentilo	-	F = 128°C

Preparación 2.1

N-(Boc),N-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-amina

A) 1-Bencil-N-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-amina (XXXXVI).

Se colocan 19 g de 4-amino-1-bencilpiperidina en 50 ml de 1,2-dicloroetano bajo nitrógeno seco, se agregan 10 g de tetrahidropiran-4-ona en 20 ml de 1,2-dicloroetano; después de 10 minutos de agitación, se agregan 29,6 g de $NaBH(OAc)_3$, luego se deja bajo agitación durante un día. Se agrega al medio reaccionante una solución de Na_2CO_3 al 10% y AcOEt, luego se decanta. La fase orgánica se lava con una solución de Na_2CO_3 al 10%, luego una solución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora al vacío. Se obtienen 23,4 g del compuesto esperado. F = 60 °C.

B) 1-Bencil-N-Boc,-N-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperidin- 4-amina

Se colocan 14,92 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 100 ml de AcOEt, luego se enfría por medio de un baño de hielo y se agregan 12,46 g de $(Boc)_2O$ en 30 ml de AcOEt. Se calienta a 50 °C durante 4 días, luego se mantiene bajo agitación 2 días a temperatura ambiente. El medio reaccionante se lava con agua (3 veces), se seca sobre $MgSO_4$, luego se evapora. El aceite obtenido cristaliza, el sólido se tritura en pentano, se filtra y se seca a 60 °C con P_2O_5. Se obtienen 15,9 g del compuesto esperado, F = 104 °C.

C) N-(Boc),N-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piperidin-4-amina.

Se colocan 15,8 g del compuesto de la etapa precedente en 100

ml de MeOH con 1 g de Paladio sobre carbón al 10% y se hidrogena bajo presión atmosférica a 30 °C durante un día. Se filtra el medio sobre Célite®, luego se enjuaga con MeOH. Después de la evaporación del filtrado, se obtienen 11,15 g del compuesto esperado que cristaliza. F = 125 °C.

Preparación de los intermediarios de fórmula (II)

Preparación 3.1

Ácido 4-(2,2-dietoxietoxi)benzoico

(II): R_3' = 4-$OCH_2CH(OEt)_2$

A) Éster metílico del ácido 4-(2,2-dietoxietoxi)benzoico

Se calienta a 100 °C durante 5 minutos una mezcla que contiene 10 g de 4-hidroxibenzoato de metilo y 22,71 g de K_2CO_3 en 100 ml de THF, se vuelve a temperatura ambiente, se agregan 15,54 g de 2-bromo-1,1-dietoxietano, y se deja bajo agitación 2 horas a temperatura ambiente, luego, 32 horas a 100 °C, después se deja que vuelva a temperatura ambiente. Se filtra el mineral, después se enjuaga con DMF. Se evapora el filtrado, luego se retoma con DCM, se lava con agua (3 veces), después con una solución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora. Se obtienen 16,68 g del compuesto esperado (superior a la masa teórica).

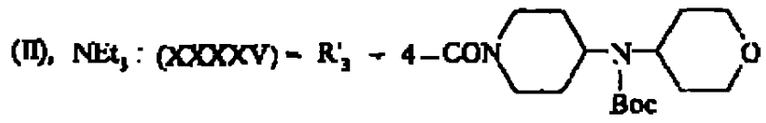
B) Ácido 4-(2,2-dietoxietoxi)benzoico.

Se colocan 8,08 g del éster obtenido en la etapa precedente en 50 ml de metanol, con 16 ml de NaOH 5N y se deja bajo agitación

durante 6 horas. Después de la evaporación del solvente, se retoma con agua, luego se agrega HCl 1,2M hasta pH = 3; se filtra y se enjuaga con agua para obtener un precipitado que se seca al vacío. El filtrado se extrae 2 veces con DCM, luego se seca sobre $MgSO_4$. En total, se obtienen 7,29 g del compuesto esperado.

Preparación 3.2

Ácido 4-((4-(N-Boc)tetrahidro-2H-piran-4-il)amino) piperidin-1-il)carbonil) benzoico, sal de trietilamina.



A) Éster metílico del ácido 4-((4-N-Bocamino)piperidin-1-ilcarbonil)benzoico.

Se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 4 días, una mezcla que contiene 5,39 g del monoéster metílico del ácido tereftálico, 40 ml de CH_3CN, 6 ml de NEt_3, 14,8 g de BOP y 5 g de 4-(N-Bocamino)piperidina. Se diluye el medio reaccionante en AcOEt, luego se lava 4 veces con una solución de Na_2CO_3 al 10%, luego 4 veces con agua. Se seca sobre $MgSO_4$, luego se concentra a seco y se retoma en una mezcla Et_2O/ciclohexano. Se filtra, luego se seca, para obtener 6,66 g del compuesto esperado. F = 128-130 °C.

B) Clorhidrato del éster metílico del ácido 4-((4-aminopiperidin-1-il) carbonil)benzoico.

Se colocan bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, 17,66 g del compuesto de la etapa precedente en 120 ml de solución de HCl 4M en dioxano. Se agrega éter, luego se prolonga la agitación durante 1 hora. Se filtra, se lava con éter, luego se seca, para obtener 15 g del compuesto esperado. F = 236-238 °C.

C) Éster metílico del ácido 4-((4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)piperidin-1-il)carbonil)benzoico.

Se coloca bajo agitación durante una noche, una mezcla que contiene 15 g del compuesto de la etapa precedente en 50 ml de DMF, 5 g de tetrahidro-4H-piran-4-ona y 4 ml de NEt_3. Se agrega 1,36 ml de AcOH, 12,7 g de $NaBH(OAc)_3$ y 50 ml de DMF y se mantiene bajo agitación durante 3 horas. Se concentra el medio reaccionante a seco, luego se retoma con DCM, se lava con una solución de Na_2CO_3 al 10%. Se decanta, luego se lava la fase orgánica con agua (3 veces), se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a seco. Se obtienen 9,5 g del compuesto esperado en forma de sólido. F = 129 °C.

D) Éster metílico del ácido 4-((4-((N-Boc)tetrahidro-2H- piran-4-ilamino) piperidin-1-il)carbonil)benzoico.

Se calienta a reflujo durante 10 horas, una mezcla que contiene 3,16 g del compuesto de la etapa precedente en 12 ml de DCM en presencia de 4,5 g de Boc_2O y de 1,65 ml de NEt_3. Después del enfriado del medio reaccionante, se lava con una solución tampón a pH = 2 (3 veces), luego con agua (3 veces). Se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$, luego se concentra a seco, para obtener 4,63

g del compuesto esperado.

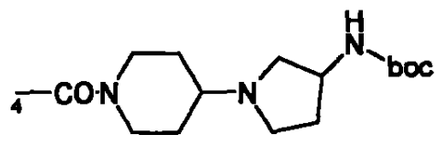
E) Ácido 4-((4-(N-Boc)tetrahidro-2H-piran-4-il)amino) piperidin-1-il) carbonil) benzoico, sal de NEt_3.

Se dejan bajo agitación, durante 48 horas, 4 g del compuesto de la etapa precedente en 100 ml de NaOH 5N en metanol. Se elimina el MeOH por evaporación, se retoma el producto bruto con agua, se lava la fase acuosa con DCM, luego se acidifica por medio de HCl, hasta pH = 3. Se filtra y se lava con éter, luego se retoma el sólido obtenido con DCM/agua/NEt_3. Se extrae la fase acuosa con DCM, luego se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a seco, para obtener 700 mg del compuesto esperado en forma sólida. MH^+ = 433,3; t = 6,71.

Se prepara el ácido libre correspondiente: F = 190 °C, MH^+ = 433,3; t = 6,70.

Preparación 3.3

Ácido 4-(4-((R)-3-(N-Boc)-pirrolidin-1-il)piperidin-1-carbonil)benzoico

(II) R3' = 

A) Éster terbutílico del ácido (1-(-Bencil-piperidin-4-il)-pirrolidin-3-il)-carbámico

Se agregan a una solución de 4,6 g de (3R)-3-(terbutoxicarbonil-amino)pirrolidina en 5 ml de dicloroetano, 4,66 g de 1-bencil-4-piperidona en 6 ml de dicloroetano. Después de 20 min a TA, se agregan 7,31 g de $NaBH(OAc)_3$ manteniendo el medio a una temperatura inferior a 20 °C, luego 20 ml de dicloroetano para disolver el medio que toma cuerpo. El medio se agita a TA durante 24 h, se hidroliza por adición de una solución acuosa de Na_2CO_3 al 10% y se diluye en acetato de etilo. Después de la decantación, la fase orgánica se lava con una solución acuosa de Na_2CO_3 al 10%, luego con una solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO4, luego se evapora. El bruto se tritura en éter, se filtra, se enjuaga con éter, luego se seca para dar 7,38 g de un sólido blanco.

F = 118 °C

B) (Éster terbutílico del ácido 1-piperidin-4-il-pirrolidin-3-il)-carbámico

Se hidrogena a presión atmosférica y a TA, una solución de 7,37 g del compuesto descripto precedentemente, en 50 ml de metanol, en presencia de 1 g de Pd/C 10% durante 12 h. Se filtra el medio sobre Célite®, se enjuaga el sólido con metanol. Después de la evaporación del filtrado, se obtienen 5,2 g de un aceite que se solidifica después de la trituración, y que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

C) Éster metílico del ácido 4-(4-((R)-3-(N-Boc) pirrolidin-1-

il)piperidine-1-carbonil)benzoico

Se agregan a una solución de 4,75 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 35 ml de acetonitrilo, 3,8 g de monoéster metílico del ácido tereftálico, seguidos de 9,4 g de BOP, luego de 2,2 g de trietilamina. El medio se agita a TA durante 24 h, luego se concentra. El bruto se retoma con acetato de etilo, se lava dos veces con agua, luego dos veces con una solución acuosa de Na_2CO_3 al 10%, después con una solución saturada de NaCl. Después del secado de la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y de su evaporación, se recuperan 8,62 g de bruto que se tritura en una mezcla éter /acetato de etilo. Después de la filtración, se recogen 5,28 g del producto esperado.

D) Ácido 4-(4-((R)-3-(N-Boc)-pirrolidin-1-il)piperidin- 1-carbonil) benzoico

Se agrega a una solución de 5,05 g del éster obtenido en la etapa precedente en 20 ml de metanol, 1,17 g de soda. El medio se agita a TA durante 12 h, luego se evapora y se retoma con agua. La fase acuosa se lava con éter, luego se acidifica hasta pH = 5 y se extrae dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ luego se concentra. La fase acuosa se evapora, luego se seca por destilación azeotrópica con etanol. Se retoma el residuo con etanol, se filtra sobre Célite® y se evapora el filtrado. Se reúnen los dos brutos, para dar 3,65 g del ácido esperado.

MH+ = 418 a t = 4,7 mn

Preparación de los intermediarios de fórmula (IV)

Preparación 4.1.1.

(XXXVIII): R_1 = 2-OMe ; R_2 = 5-nBu ; R'_3 = 4-CO-N⟨piperidin-1-il⟩=O

N-(4-(5-Butil-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il)-4-((4-oxopiperidin-1-il)carbonil)benzamida.

Se coloca bajo agitación a TA durante 3 días, una suspensión que contiene 0,86 g del aminotiazol de la preparación 1.2, 1 g de ácido 4-((4-oxopiperidin-1-il) carbonil)benzoico y 0,6 ml de NEt_3 en 8 ml de acetonitrilo y se agrega 1,9 g de BOP. El precipitado formado se filtra, luego se lava con 0,3 ml de CH_3CN, luego 1 ml de éter, y se obtienen 0,85 g del compuesto esperado.

F = 184 °C

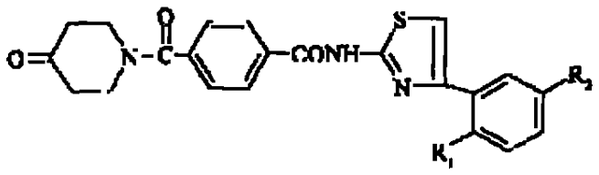
El compuesto (XXXVIII) también puede prepararse de acuerdo con el método siguiente.

Se agregan a una solución de 10,4 g del ácido preparado por medio del método descripto en 4.2.1 en 50 ml de acetonitrilo, 4,7 g de chlorhidrato de monohidrato de 4-piperidona, luego 15,7 g de BOP. Se agregan a 0 °C, 13,3 ml de DIPEA y se deja que la temperatura suba a TA. Después de 24 h de agitación a TAse filtra el medio reaccionante, se enjuaga el sólido con acetonitrilo, luego se concentra el filtrado y se retoma con diclorometano. La fase orgánica se lava con Na_2CO_3 al 10%, luego con HCl 0,5 M, luego con

una solución saturada de NaCl. Después del secado de la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se recuperan 11,33 g del producto esperado.

Procediendo de manera similar, se han preparado los compuestos descriptos en el siguiente cuadro.

CUADRO 2



(XXXVIII)

Preparación n°	R_1	R_2	Caracterización
4.1.1	MeO	nBu	F = 184°C
4.1.2 (compuesto n°242)	MeO	nPrO	F = 196°C
4.1.3	MeO	Me	F = 183°C
4.1.4	MeO	Et	F = 180°C
4.1.5	MeO	nPr	F = 172°C
4.1.6 (compuesto n°243)	MeO	ciclohexilo	F = 186°C desc.
4.1.7 (compuesto n°244)	EtO	ciclohexilo	F = 236°C
4.1.8	EtO	Et	F = 160°C
4.1.9	MeO	ciclopentilo	MH^+ = 504,5 t = 10,55
4.1.10	-OEt	-nBu	MH^+ = 506 t = 10,3

Preparación 4.2.1.

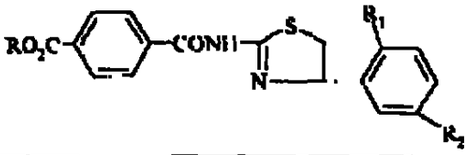
Ácido 4-(((4-(5-butil-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il)amino) carbonil)benzoico

(XXXIIIbis): R_1 = 2-OMe; R_2 = 5-nBu; R'_3 = 4-COOH

Se mezclan 5 g de aminotiazol de la Preparación 1.2, 4,12 g de 4-carboxibenzoato de metilo, luego 1,85 ml de NEt_3, 25 ml de CH_3CN y 10,13 g de BOP y se deja 4 días bajo agitación a temperatura ambiente. Se filtra el precipitado formado, luego se lo lava con acetonitrilo. El precipitado se retoma luego por medio de una mezcla de AcOEt y de una solución saturada de Na_2CO_3. Después de la decantación, se extrae la fase acuosa con DCM. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran. Se obtienen 3,18 g del compuesto esperado en forma de un éster metílico. Este éster se pone en suspensión en 34 ml de MeOH, luego se agregan 5,3 ml de soda 5N. Después de 5 días bajo agitación a temperatura ambiente, se concentra a seco el medio reaccionante. El sólido obtenido se solubiliza en 5 ml de agua, luego se lava 2 veces con 50 ml de AcOEt. Se acidifica la fase acuosa por medio de HCl 1M hasta pH = 2, se filtra el precipitado formado, luego se lo lava con éter. Después del secado, se obtienen 2,78 g del compuesto esperado en forma de goma. F = 160 °C.

Procediendo tal como se ha descripto en la preparación anterior, se han preparado los compuestos intermediarios descriptos en el siguiente cuadro.

CUADRO 3



(XXXIU) y (XXXIIIbis)

Preparaciones	R_1	R_2	R	Sal	Caracterización
4.2.1	MeO-	nBu	H	-	$MH^+ = 410$ t = 21,53
4.2.2	MeO-	nPrO	Me	-	F = 180°C
4.2.3	MeO-	nPrO	H	HCl	$MH^+ = 412$ t = 6,11
4.2.4	MeO-	nBu	Me	-	MH^+ 424 t = 21,35
4.2.5	MeO-	nPr	Me	-	-
4.2.6	MeO-	nPr	H	-	MH^+ 396 t = 8,17
4.2.7	EtO-	Et	H	TFA	$MH^+ = 396$ t = 14,45 F = 250°C
4.2.8	EtO-	Et	tBu	-	RMN
4.2.9	MeO-	ciclohexilo	Me	-	MH^+ 440 t = 8,11
4.2.10	MeO-	ciclohexilo	H	-	$MH^+ = 436$ t = 10,49 F > 260°C
4.2.11	EtO-	ciclohexilo	Me	-	-
4.2.12	EtO-	ciclohexilo	H	-	$MH^+ = 450$ t = 11,05
4.2.13	MeO-	Et	Me	-	RMN
4.2.14	MeO-	Et	H	-	RMN
4.2.15	MeO-	nHex	Me	-	$MH^+ = 453$ t = 11,9

4.2.16	MeO-	nHex	H	-	$MH^+ = 439$ t = 11,0
4.2.17	EtO-	nBu	Me	-	$MH^+ = 439$ t = 12,1
4.2.18	EtO-	nBu	H	-	$MH^+ = 425$ t = 8,6

RMN: Preparación 4.2.8.: 1,2 ppm: t: 3H; 1,6 ppm: t: 3H; 1,7 ppm: s: 9H; 2,7 ppm: m: 2H ; 4,2 ppm: q: 2H ; 7,0-7,2 ppm: m: 2H; 7,8 ppm: s: 1H; 8,0-8,3 ppm: m: 5H; 12,9 ppm: s.a.: 1H.

RMN: Preparación 4.2.13.: 1,2 ppm: t: 3H; 2,6 ppm: q: 2H; 3,9 ppm: s: 6H; 7,0-7,2 ppm: m: 2H; 7,7 ppm: s: 1H; 8,0-8,4 ppm: m: 5H; 12,8 ppm: s.a.: 1H.

RMN: Preparación 4.2.14.: 1,2 ppm: t: 3H; 2,7 ppm: q: 2H; 3,9 ppm: s: 3H; 7,0-7,2 ppm: m: 2H; 7,7 ppm: s: 1H; 8,0-8,4 ppm: m: 5H; 12,6-13 ppm: s.a.: 1H; 13,2-13,5 ppm: s.a.: 1H.

Preparación 4.3.1

N-(4-(5-Butil-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il)-4-(2-cloroetil) benzamida.

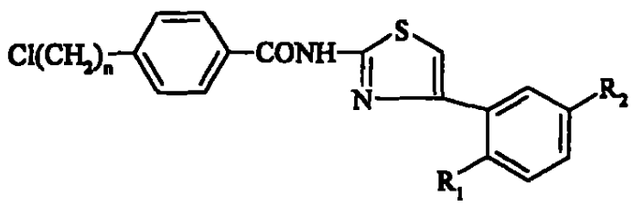
(XXIX): $_{R1}$ = 2-OMe; R_2 = 5-nBu; R'_3 = 4-$(CH_2)_2Cl$

Se prepara una mezcla que contiene 3 g de aminotiazol de la Preparación 1.2, 10 ml de CH_3CN, 2,54 g de ácido 4-(2-cloroetil)benzoico, 1,11 ml de NEt_3 y 6,1 g de BOP y se deja bajo agitación durante 48 horas. Se diluye el medio reaccionante por medio de AcOEt, luego se lo lava con una solución saturada de Na_2CO_3

(2 veces) y con una solución saturada de NaCl, luego se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a seco. Después de triturar en EtOH, se elimina el insoluble formado por filtración, luego se concentra el filtrado a seco, para dar 7,7 g del compuesto esperado.este último se purifica por cromatografía sobre sílice, y se procede a la elución por medio de un gradiente tolueno/ciclohexano (9/1; v/v) hasta llegar a tolueno puro.

Procediendo tal como se ha descripto anteriormente, se preparan los compuestos de la fórmula (XXIX) descriptos en el siguiente cuadro.

CUADRO 4



(XXIX)

Preparaciones n°	n	R_1	R_2	Caracterización
4.3.1	2	MeO-	nBu	RMN
4.3.2	2	MeO-	Et	RMN
4.3.3	2	MeO-	nPrO	MH^+ = 431,2 t = 9,91
4.3.4	1	MeO-	nBu	-
4.3.5	1	MeO-	Et	F = 141°C

RMN: Preparación 4.3.1.: 0,85 ppm: t: 3H; 1,05-1,6 ppm: m: 4H; 2,5-2,6 ppm: m: 2H; 3,0 ppm: m: 2H; 3,8-4,0 ppm: m: 5H; 7,0 ppm: m: 2H; 7,4-7,6 ppm: d: 2H; 7,7 ppm: s: 1H; 8,0 ppm: m: 3H; 12,6 ppm: s.a.: 1H.

RMN: Preparación 4.3.2.: 1,2 ppm: t: 3H; 2,7 ppm: q: 2H; 3,2 ppm: t: 2H; -4,0 ppm: m: 5H; 7,0-7,2 ppm: m: 2H; 7,6 ppm: d: 2H; 7,8 ppm: s: 1H; 8,0-8,3 ppm: m: 3H; 12,7 ppm: s.a.: 1H.

Preparación 4.4.1

N-(4-(5-Butil-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il)-4-(3-oxopropil)benzamida.

R_1 = 2-OMe; R_2 = 5-nBu; R'_3 = 4-$(CH_2)_2CHO$

A) N-(-4-(5-Butil-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il)-4- yodobenzamida.

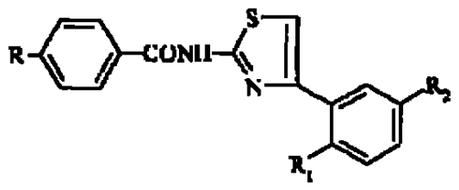
Se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 8 horas una mezcla que contiene 6,62 g de aminotiazol de la Preparación 1.2, 75 ml de CH_3CN, 7,53 g de ácido 4-yodobenzoico, 4,2 ml de NEt_3 y 13,45 g de BOP. Se filtra el producto formado, después se enjuaga con CH_3CN. Se vuelve a disolver el precipitado en DCM, se lava por medio de una solución de NaOH al 7% (2 veces), luego se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora. Paralelamente, se evapora el filtrado en CH_3CN, se retoma con DCM, después se lava 4 veces con una solución de NaOH al 7% y se seca sobre $MgSO_4$. Se obtiene así en total 16,81 g del compuesto esperado. MH^+ = 492; t = 12,01 minutos.

B) N-(4-(5-Butil-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il)-4-(3-oxopropil)benzamida.

Se colocan bajo nitrógeno 2 g del compuesto de la etapa precedente en 15 ml de DMF con 0,79 g de tamiz molecular 4Å, 0,42 ml de alcohol alílico, 1,31 g de bromuro de tetra-(nbutyl)amonio secado y 0,85 g de $NaHCO_3$ secado. Después de 2 horas bajo agitación a temperatura ambiente, se agregan 50 mg de Pd $(OAc)_2$ y se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 20 horas, bajo nitrógeno seco. Se filtra sobre Célite®, se enjuaga con DMF, luego se agrega agua y éter. Después de la decantación, se extrae nuevamente 3 veces con éter. Se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora al vacío. Se obtienen 2 g del compuesto esperado.

Procediendo tal como se ha descripto anteriormente, se preparan los compuestos de fórmula (XXVII) y sus precursores yodados tales como los descriptos en la etapa A de la preparación anterior.

CUADRO 5



(XXVII) . R = $-(CH_2)_2CHO$

(XXVII bis) : R = I

Preparaciones n°	R_1	R_2	R	Caracterización
	OMe	nBu	I	MH^+ = 493,2 t = 12,01
4.4.1	OMe	nBu	$-(CH_2)_2CHO$	-
	OEt	Et	I	F = 180°C
4.4.2	OEt	Et	$-(CH_2)_2CHO$	-
	OMe	Et	I	MH^+ = 465,1 t = 11,35
4.4.3	OMe	Et	$-(CH_2)_2CHO$	-

Preparación 4.5

Clorhidrato de N-(4-(2-Metoxi-5-propoxifenil)-1,3-tiazol-2-il)-N'-(2-oxoetil)tereftalamida

(XXXIVbis), HCl: R_1 =2-OMe; R_2= 5-OnPr; R'_3 =4-$CONHCH_2CHO$

A) N-(-2,2-Dimetoxietil)-N'-(4-(2-metoxi-5-propoxifenil)- 1,3-tiazol-2-il)tereftalamida.

Se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 3 horas y media, una mezcla que contiene 2,6 g del compuesto de la Preparación 4.2.3, 30 ml de CH_3CN, 1,61 ml de NEt_3, 0,53 ml de dimetilacetal de aminoacetaldehído y 2,56 g de BOP. Después de la filtración, se lava con CH_3CN, luego con DCM. Se evapora el filtrado, se tritura el residuo con CH_3CN, se filtra, y se obtienen 2 g del compuesto esperado.

B) Clorhidrato de N-(4-(2-Metoxi-5-propoxifenil)-1,3- tiazol- 2-il)-N'-(2-oxoetil)tereftalamida.

Se coloca bajo nitrógeno seco 0,2 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 2 ml de dioxano, se calienta a reflujo para disolver y se enfría a TA, luego se agregan 3 ml de HCl 4M en dioxano, y se deja bajo agitación 7 horas. Se filtra bajo nitrógeno el precipitado formado para obtener 0,15 g del compuesto esperado.

Preparación 4.6

4-(2-Hidroxietoxi)-N-(4-(2-metoxi-5-propoxifenil)-1,3-tiazol-2-il)benzamida.

(XVIII): R_1 = 2-OMe; R_2= 5-OnPr; R'_3 =4-$O(CH_2)_2OH$.

A) 4-(2-(Tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etoxi)benzoato de metilo.

Se calienta a 100 °C una mezcla que contiene 40 g de 4-hidroxibenzoato de metilo y 90,84 g de K_2CO_3 en 400 ml de DMF y se agregan lentamente 71,47 g de 2-(2-bromoetoxi) tetrahidro-2*H*-pirano, luego se mantiene el calentamiento durante 8 horas. Se filtra el mineral, se enjuaga con DMF. Se evapora el filtrado al vacío, luego se retoma con DCM, se lava 3 veces con agua, se seca sobre $MgSO_4$ luego se evapora. Se obtienen 77,66 g del compuesto esperado.

B) Ácido 4-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etoxi)benzoico.

Se deja bajo agitación a TA, bajo nitrógeno seco, durante un día, una mezcla que contiene 77,66 g del producto de la etapa precedente en 400 ml de MeOH y 135 ml de NaOH 5M. Se evapora el medio reaccionante, luego se retoma con agua y pH = 5 por adición de HCl. Se filtra, luego se enjuaga con agua. El filtrado se extrae 2 veces con DCM, luego se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora. Se obtienen 72 g del compuesto esperado.

C) N-(4-(2-metoxi-5-propoxifenil)-1,3-tiazol-2-il)-4-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)etoxi)benzamida.

(XVII): R'_3 = 4-$O(CH_2)_2$-OTHP.

Se deja bajo agitación a TA durante 4 días, una mezcla que contiene 3,83 g del compuesto de la Preparación 1.1, 30 ml de CH_3CN, 4,63 g de ácido obtenido en la etapa precedente, 7,69 g de BOP y 2,4 ml de NEt_3. Se filtra el precipitado formado, se enjuaga

con CH_3CN y se seca sobre P_2O_5 a 60 °C. Se obtienen 5,5 g del compuesto esperado, F = 114 °C.

D) 4-(2-Hidroxietoxi)-N-(4-(2-metoxi-5-propoxifenil)-1,3-tiazol-2-il) benzamida.

Se colocan 5,41 g del compuesto de la etapa precedente en 25 ml de HCl 4M en dioxano, y se deja bajo agitación durante 30 minutos. Se filtra el precipitado formado, luego se lo enjuaga con dioxano y con éter, y se seca sobre P_2O_5 a 60 °C. Se obtienen 4,6 g del compuesto esperado.

Preparación 4.7

N-(4-(2-metoxi-5-propoxifenil)-1,3-tiazol-2-il)-4-(2-oxoetoxi)benzamida.

(XIV): R_1 = OMe; R_2 = OnPr; R'_3 = 4-OCH_2CHO.

A) 4-(2,2-Dietoxietoxi)-N-(4-(2-metoxi-5-propoxifenil)- 1,3-tiazol-2-il) benzamida.

Se deja bajo agitación durante 3 días una mezcla que contiene 4,56 g del compuesto de la Preparación 1.1, 5,26 g del derivado de ácido benzoico de la Preparación 3.1 en 40 ml de CH_3CN con 9,16 g de BOP y 2,9 ml de NEt_3. Después de la evaporación, se retoma con DCM, luego se lava 3 veces con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice, y se procede a la elución por medio de una mezcla tolueno/AcOEt (95/5; v/v). Se retoma con éter, se filtra, se enjuaga y luego se seca a 60 °C sobre P_2O_5 para obtener 6,12 g del compuesto esperado. F = 107

°C.

B) N-(4-(2-Metoxi-5-propoxifenil)-1,3-tiazol-2-il)-4-(2-oxoetoxi)benzamida.

Se colocan 1,52 g del compuesto de la etapa precedente en 3,8 ml de ácido fórmico y se calienta a 50 °C durante 3 horas. Después de que vuelve a temperatura ambiente, se agrega agua, luego se filtra, se enjuaga con agua y se seca a 60 °C sobre P_2O_5. Se obtiene 1,25 g del compuesto esperado.

Preparación 4.7 bis

N-(4-(2-metoxi-5-propoxifenil)-1,3-tiazol-2-il)-4-(2-oxoetoxi)benzamida.

Se enfría a -60 °C bajo nitrógeno seco, una mezcla que contiene 0,4 g del compuesto de la Preparación 4.6 en 0,36 ml de DMSO y 5 ml de DCM, y se deja bajo agitación durante 2 horas. Se agrega 0,83 ml de NEt_3 y se deja que la temperatura vuelva a TA. El mineral se filtra, y luego se enjuaga con DCM. Se lava el filtrado con agua, con una solución de Na_2CO_3 al 10%, luego 2 veces con una solución saturada de NaCl. Se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora. Se obtiene 0,39 g del compuesto esperado.

Preparación 4.8

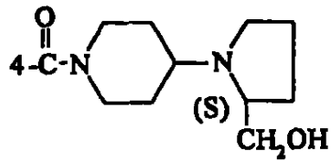
2-(4-(((4-(2-Metoxi-5-propoxifenil)-1,3-tiazol-2-il)amino) carbonil) fenoxi)etil metanosulfonato.

Se prepara una mezcla que contiene 0,4 g del compuesto de la Preparación 4.6 en 5 ml de DCM, 0,28 ml de NEt_3 y 120 □l de

CH_3SO_2Cl. Se deja bajo agitación durante 1 hora y media, y se enfría en un baño de hielo. Se filtra el insoluble que se enjuaga con DCM. Se lava el filtrado 3 veces con agua. Se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtra, se enjuaga con DCM y se evapora para obtener 0,38 g del compuesto esperado.

EJEMPLO 1 Compuesto: 65

N-[4-(5-butil-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-((4-[2- (S)-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il)carbonil)benzamida

(I) : R_1 = 2-OMe ; R_2 = 5-nBu ; R_3 = f2 = 

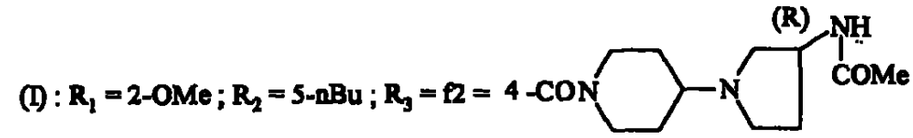
Se coloca bajo agitación durante 30 minutos una solución que contiene 82 mg del compuesto de la Preparación 4.1.1 y 45 mg de (S) prolinol en 2 ml de DCM y 5 gotas de CH_3CO_2H, luego se agrega 100 mg de $NaBH(OAc)_3$ y se deja bajo agitación durante 12 horas. Se diluye el medio por medio de 200 ml de AcOEt, luego se lava 2 veces con Na_2CO_3, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora. Le producto obtenido se agita por ultrasonido en presencia de 5 ml de éter, luego se filtra para dar 70 mg del compuesto esperado. F = 199 °C.

Espectro de RMN: 0,85 ppm: t: 3H; 1,1-2 ppm: m: 12H; 2,2-4,6 ppm: m: 15H; 6,8-7,2 ppm: dd: 2H; 7,45 ppm: d: 2H; 7,65 ppm: s: 1H;

7,95 ppm: s: 1H ; 8,1 ppm: d: 2H; 12,6 ppm: sa: 1H.

EJEMPLO 2: Compuesto 120

4-((4-[3-(R)-(acetilamino)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il)carbonil)-N-[4-(5-butil-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]benzamida.

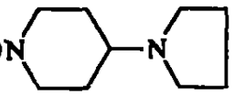


Se coloca bajo nitrógeno seco, una mezcla que contiene 0,25 g del compuesto de la Preparación 4.1.1, 0,13 g de (3R) 3-acetamidopirrolidina y 2 ml de DCM y se agita 15 minutos, luego se agrega 0,22 g de $NaBH(OAc)_3$ y 8 gotas de AcOH y se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 3 horas 50 minutos. Se agrega una solución de Na_2CO_3 al 10% y AcOEt. Después de la decantación, se lava la fase orgánica con Na_2CO_3 al 10%, luego se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora. El residuo se tritura con éter, luego se filtra, se enjuaga con éter y se seca a 60 °C sobre P_2O_5. Se obtiene 0,25 g del compuesto esperado. F > 200°C desc.

Espectro de RMN: 0,85 ppm: t: 3H; 1-2,1 ppm: m: 13H; 2,1-4,5 ppm: m: 15H; 6,8-7,2 ppm: dd: 1H; 7,45 ppm: d: 2H; 7,65 ppm: s: 1H; 7,85 ppm: d: 1H; 8,15 ppm: d: 2H; 12,65 ppm: sa: 1H.

EJEMPLO 3: Compuesto 107

Diclorhidrato de N-[4-(5-butil-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-((4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il) carbonil)benzamida

(I), 2HCl : R_1 = 2-OMe ; R_2 = 5-nBu ; R_3 = f2 = 

Se deja bajo agitación a temperatura ambiente, durante 9 días, una mezcla que contiene 0,6 g del compuesto de la Preparación 4.2.1, 6 ml de CH_3CN, 0,31 ml de etildiisopropilamina, 0,27 g de 4-(pirrolidin-1-il)piperidina en 2 ml de CH_3CN y 0,78 g de BOP. Después de la evaporación de los solventes, se retoma el medio con AcOEt, luego se lava con una solución acuosa de Na_2CO_3 al 10% (3 veces), luego con una solución saturada de NaCl, después se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora al vacío. El residuo se cromatografía sobre sílice, y se procede a la elución por medio de DCM/MeOH (100/3;v/v) para obtener 0,43 g de base, F = 128 °C, MH^+ = 547,4; t = 6,83.

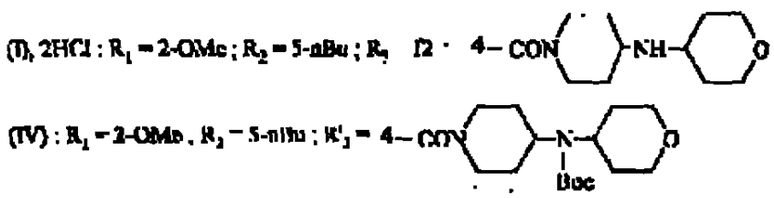
La base obtenida se retoma con DCM, luego se agrega éter clorhídrico. Se obtiene 0,44 g del compuesto esperado después de filtrar y secar.

Espectro de RMN: 0,85 ppm: t: 3H; 1,05-2 ppm: m: 12H; 2,25 ppm: m: 1H; 2,5 ppm: t: 2H; 2,8-4,40 ppm: m: 12H; 6,95 ppm: d: 1H; 7,05 ppm: d de d: 1H; 7,5 ppm: d: 2H; 7,65 ppm: s: 1H; 7,95 ppm: d:

1H; 8,15 ppm: d: 1H;12,55 ppm: sa: 1H.

EJEMPLO 4: Compuesto 68

Diclorhidrato de N-[4-(5-butil-2-metoxifenil)- 1,3-tiazol-2-il]-4-((4-(tetrahidro- 2*H*-piran-4-ilamino) piperidin-1-il)carbonil)benzamida.



Se colocan 0,3 g del compuesto de la Preparación 4.2.1 en 3 ml de CH_3CN y se agregan 153 µl de etildiisopropilamina, 0,25 g de amina de la Preparación 2.1, y 0,39 g de BOP. Se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante una noche, luego se filtra, se enjuaga con éter y se seca sobre P_2O_5 a 60 °C. Se obtiene 0,36 g del compuesto esperado. F = 152 °C.

B)

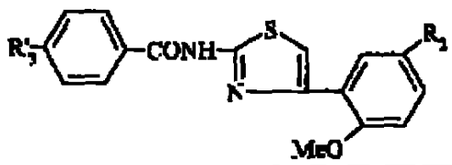
Se colocan 0,35 g del compuesto de la etapa precedente en 3 ml de HCl 4M en dioxano, y se deja 35 minutos bajo agitación a temperatura ambiente. Se agrega éter, se filtra, se lava con éter, luego se seca sobre P_2O_5 a 60 °C. Se obtienen 0,32 g del compuesto esperado. F = 181 °C.

Espectro de RMN: 0,85 ppm: t: 3H; 1,25 ppm: sext: 2H; 1,15-1,90 ppm: m: 10H; 2,5 ppm: t: 2H; 2,65-4,70 ppm: m: 15H; 6,95 ppm: d:

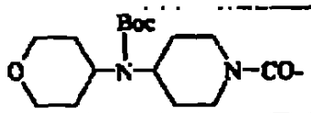
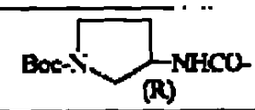
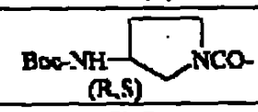
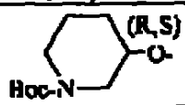
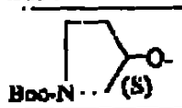
1H; 7,05 ppm: dd: 1H; 7,45 ppm: d: 2H; 7,65 ppm: s: 1H; 7,95 ppm: d: 1H; 8,1 ppm: d: 2H; 9,3 ppm: sa: 1H; 12,65 ppm: sa: 1H.

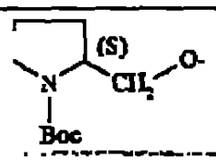
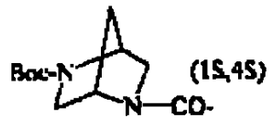
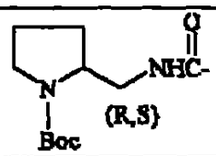
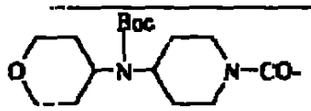
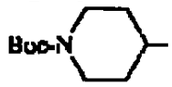
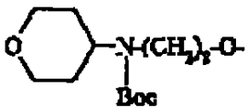
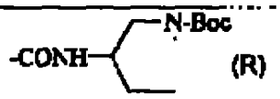
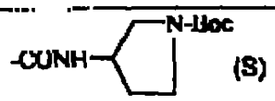
A partir de los compuestos intermediarios descriptos en el siguiente cuadro, se opera de acuerdo con el Ejemplo 4, etapa B por tratamiento en medio ácido, para preparar compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención.

CUADRO 6



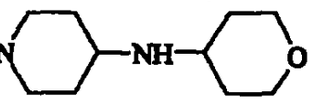
(IV)

Preparaciones	R_2	R'_3	Caracterización
5.1	-nBu		F = 152°C
5.2	-Et	Boc-NH-$(CH_2)_2$-NHCO-	F = 221°C
5.3	-OnPr		MH^+ = 581,4 t = 10,12
5.4	-OnPr		MH^+ = 581,4 t = 9,74
5.5	-nBu		MH^+ = 566,4 t = 12,11
5.6	-nBu		MH^+ = 552,5 t = 11,84

5.7	-nBu		MH = 566,5 t = 12,37
5.8	-nBu		MH$^+$ = 591,4 t = 10,63 F = 115°C
5.9	-nBu		F = 98°C
5.10	ciclopentilo		F = 180°C
5.11	-nBu		F = 82°C
5.12	-nPr		MH$^+$ = 596,3 t = 10,74
5.13	-nBu		MH$^+$ = 579 t = 10,6
5.14	-nBu		MH$^+$ = 579 t = 10,6

EJEMPLO 4 bis: Compuesto 68

Diclorhidrato de N-[4-(5-butil-2-metoxifenil)-1,3- tiazol-2-il]-4-((4-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino) piperidin-1-il)carbonil)benzamida.

(I), 2HCl : R_1 = 2-OMe ; R_2 = 5-nBu ; R_3 = 4-CON 

A)

Se coloca bajo agitación a temperatura ambiente, durante 48

(R,S)

(I) : R_1 = 2-OCH_3 ; R_2 = 5-nBu ; R_3 = b = 4-$(CH_2)_2$-N(NH-COMe) (R,S)

horas,

una mezcla que contiene 370 mg del compuesto de la Preparación 1.2, 3 ml de CH_3CN, 378 mg de BOP y 151 mg del compuesto de la Preparación 3.2. Se diluye el medio reaccionante por medio de AcOEt, luego se lava 3 veces con una solución acuosa de Na_2CO_3 al 10%, luego 3 veces con una solución acuosa de NaCl. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, luego se concentra a seco. Se retoma por medio de éter isopropílico, luego se filtra y se seca, para obtener 325 mg del compuesto esperado. F = 152 °C.

B)

Se colocan bajo agitación, durante 1 hora, 320 mg del compuesto de la etapa precedente en 3 ml de HCl 4M en dioxano. Se agrega éter, se filtra, luego se lava el sólido con éter, y se seca para obtener 259 mg del compuesto esperado. F = 181 °C.

EJEMPLO 5: Compuesto 161

4-[3-(3-(acetilamino)pirrolidin-1-il)propanoil] -*N*-[4-

(

5

(I)- R_1 = 2-OCH_3 ; R_2 = 5-nBu ; R_3 = b = 4-$(CH_2)_2$-N(NH-COMe) (R,S)

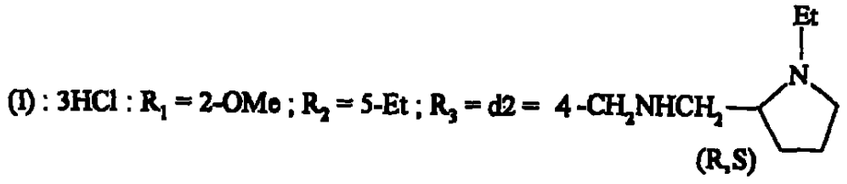
b

util-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]benzamida.

Se coloca bajo agitación a 50 °C durante 2 días, una mezcla que contiene 0,3 g del compuesto de la Preparación 4.3.1, 0,12 g de KI, 0,06 g de $NaHCO_3$ en 3 ml de DMF y 897,3 mg de pirrolidin-3-acetamida. El medio se concentra a seco, luego se retoma con DCM. La fase orgánica se lava 2 veces con una solución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a seco. El producto cristaliza en presencia de MTBE. Después de filtrar y secar, se obtienen 0,02 g del compuesto esperado, F = 112 °C.

Ejemplo 6: Compuesto 185

Trichlorhidrato de *N*-[4-(5-etil-2-metoxifenil)-1,3- tiazol-2-il]-4-[*N*-((1-etilpirrolidin-2-il)metil)glicil] benzamida



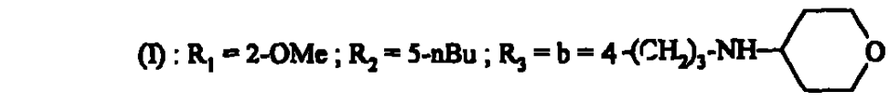
Se calienta a reflujo, durante 5 horas y media, una mezcla que contiene 0,25 g del compuesto de la Preparación 4.3.5 en 3 ml de CH_3CN y 0,21 g de 2-aminometil-1- etilpirrolidina en 1 ml de CH_3CN.

Después de una noche bajo agitación a temperatura ambiente, se evapora, se retoma con DCM, luego se lava 3 veces con agua, luego se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice, y se procede a la elución por medio de DCM/MeOH (100/5; v/v).

El compuesto obtenido se retoma con DCM, se agrega éter clorhídrico, luego se filtra el precipitado formado y se enjuaga con éter. Se seca sobre P_2O_5 a 60 °C para obtener 0,17 g del compuesto esperado, F = 163 °C (desc.).

EJEMPLO 7: Compuesto 182

N-[4-(5-butil-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-[3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)propil]benzamida

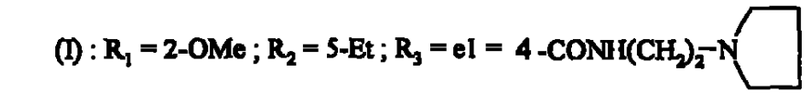


Se coloca bajo nitrógeno una mezcla que contiene 0,38 g del compuesto de la Preparación 4.4.1 en 3 ml de DCM y 0,15 g de 4-aminotetrahidropirano en 1 ml de DCM. Después de 15 minutos de agitación, se agregan 0,31 g de $NaBH(OAc)_3$ y se mantiene la agitación durante 6 horas. Se agrega una solución de Na_2CO_3 al 10%, y AcOEt, luego se decanta, se lava con una solución de Na_2CO_3 al 10%, luego se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice, y se procede a la elución por medio de DCM/MeOH (100/4; v/v). Se obtienen 0,11 g del compuesto

esperado.

EJEMPLO 8: Compuesto 95

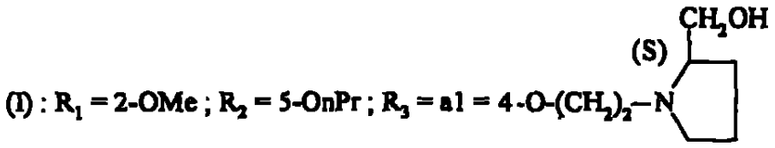
N-[4-(5-etil-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-N'-(2-pirrolidin-1-iletil)tereftalamida



Se deja bajo agitación a temperatura ambiente, durante 2 días, una mezcla que contiene 0,3 g del compuesto de la Preparación 4.2.14, 3 ml de CH_3CN, 0,25 ml de etildiisopropilamina, 98 mg de 1-(2-aminoetil)pirrolidina en 2 ml de CH_3CN, 0,38 g de BOP y 1 ml de DMF. Se filtra, se enjuaga con CH_3CN, luego se seca a 60 °C sobre P_2O_5. Se obtienen 0,22 g del compuesto esperado. F = 170 °C.

EJEMPLO 9: Compuesto 9

4-[2-(2-(S)-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etoxi]- *N*-[4- (2-metoxi-5-propoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]benzamida.



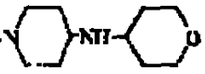
Se deja bajo agitación durante 18 horas, una mezcla que contiene 0,2 g de la Preparación 4.7, 3 ml de DCM, 112 µl de (S)-(+)-2-pirrolidinemetanol, 0,2 g de $NaBH(OAc)_3$ y 5 gotas de CH_3CO_2H. Se agrega al medio reaccionante una solución saturada de Na_2CO_3,

agua, DCM, luego se decanta. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora. Se purifica por cromatografía sobre sílice, y se procede a la elución por medio de una mezcla DCM/MeOH (100/2,v/v). Se obtienen 100 mg del compuesto esperado.

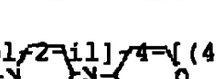
MH^+ = 511; t = 5,72 minutos

$[.]^{20}_D$ = -11,2° (c = 0,848, DMSO)

EJEMPLO 10: Compuesto 183



(I): R_1 2-OMe, R_2 5-nBu, R_3 = b - 4-CH_2-



(IV): R_1 = 2-OMe; R_2 = 5-nBu, R'_1 4-CH_2-

A)

N-[4-(5-butil-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]-4-[(4- tetrahidro-2*H*-piran-4-ilamino)piperidin-1-il]metil] benzamida.

Se calienta a reflujo durante una hora, una mezcla que contiene 0,25 g del compuesto de la Preparación 4.3.4 y 0,34 g del compuesto de la Preparación 2.1 en 1 ml de CH_3CN. Se filtra, se enjuaga con CH_3CN, luego con éter, y se seca a 60 °C sobre P_2O_5. Se obtienen 0,35 g del compuesto esperado.

B)

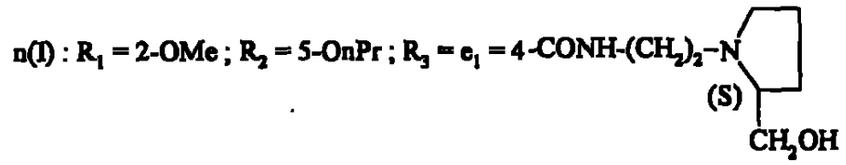
Se colocan 0,34 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 3 ml de HCl/dioxano 4M y deja 5 horas bajo agitación a temperatura ambiente. Se agrega agua, se filtra, luego se enjuaga con éter y se seca sobre P_2O_5 a 60 °C. Se retoma con una mezcla

AcOEt/Na_2CO_3 al 10%. Después de la decantación, se lava con Na_2CO_3 al 10%, luego con agua y se seca sobre $MgSO_4$, luego se evapora. Se purifica por cromatografía sobre sílice, y se procede a la elución por medio de DCM/MeOH (90/3; v/v). Se obtienen 93 mg del compuesto esperado.

MH^+ = 562, t = 5,8 minutos.

EJEMPLO 11: Compuesto 17

N-[2-(2-(S)-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etil]-*N'*-[4-(2-metoxi-5-propoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]tereftalamida.

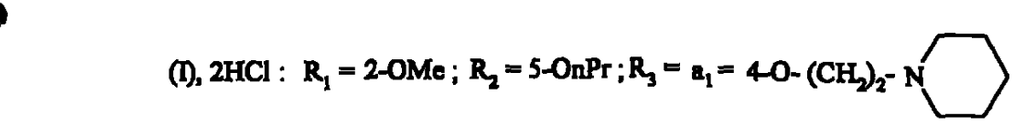


Se mezcla bajo nitrógeno seco, 0,13 g del compuesto de la Preparación 4.5 en 2 ml de DCM con 54 mg de (S)-(+)-2-pirrolidinemetanol. Después de 15 minutos de agitación, se agregan 107 mg de $NaBH(OAc)_3$ y 5 gotas de AcOH, luego se mantiene la agitación durante 4 horas. Se agrega al medio reaccionante una solución saturada de Na_2CO_3, agua y DCM, luego se decanta. Se extrae nuevamente con DCM, luego se lava 2 veces con una solución saturada de NaCl. Las fases orgánicas se reúnen y se secan con $MgSO_4$. Después de la evaporación parcial, se agrega CH_3CN y éter, se filtra el precipitado formado y se seca a 45 °C sobre P_2O_5. Se

obtienen 57 mg del compuesto esperado en forma sólida. F = 168 °C (desc.).

EJEMPLO 12: Compuesto 14 bis

Diclorhidrato de N-(4-(2-metoxi-5-propoxifenil)-1,3- tiazol-2-il)-4-(2-piperidin-1-iletoxi)benzamida.



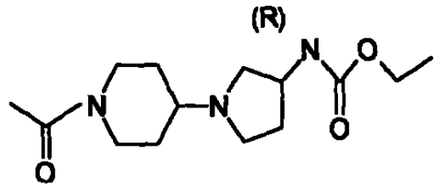
Se calienta a 80 °C durante 2 horas 40 minutos, una mezcla que contiene 0,19 g del compuesto de la Preparación 4.8, 62 mg de K_2CO_3 y 38 mg de piperidina en 3 ml de DMF. Se deja que vuelva a TA, luego se agrega DCM y agua. El medio reaccionante se lava con agua, luego con una solución diluida de NaOH. Se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora. El residuo se cromatografía sobre sílice, y se procede a la elución por medio de DCM/MeOH (100/2; v/v). Se retoma con DCM, luego se agrega éter clorhídrico, se filtra y se enjuaga con éter. Después de secar con P_2O_5 a 60 °C, se obtienen 54 mg del compuesto esperado.

Espectro de RMN: Compuesto 14 bis: 0,97 ppm: t: 3H; 1,2-2,0 ppm: m: 8H; 2,9-3,1 ppm: m: 2H; 3,4-3,6 ppm: m: 4H; 3,8-4,0 ppm: m: 5H; 4,49 ppm: t: 2H; 6,88 ppm: dd: 1H; 7,02 ppm: d: 1H; 7,13 ppm: d: 2H; 7,74 ppm: s: 1H ; 7,77 ppm: d: 1H; 8,17 ppm: d: 2H; 10,4 ppm: sa: 1H; 12,5 ppm: sa: 1H.

EJEMPLO 13: Compuesto N° 186

Éster etílico (1-(1(4-(4-(5-Butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil)-piperidin-4-il)-pirrolidin-3-il)-del ácido carbámico

(I) R_1 = 2-OMe, R_2 = 5-nBu, R_3 = f2 =



A) Éster *terbutílico* (1-(1-(4-(4-(5-Butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil)-piperidin-4-il)-pirrolidin-3-il)-del ácido carbámico.

A una solución de 0,4 g del compuesto de la preparación 4.1.1 en 3 ml de dicloroetano, se agregan 0,3 g de (3R)-3-(*terbutoxicarbonilamino*)pirrolidina, seguidos de 0,35 g de $NaHB(Oac)_3$. Se agregan 3 gotas de ácido acético en el medio reaccionante que luego se agita a TA durante 2h. Se hidroliza el medio por adición de agua, luego se diluye en diclorometano y se lava 3 veces con soda 1 M. La fase orgánica se lava con una solución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$, luego se evapora para dar 0,37 g del compuesto esperado. El bruto así obtenido, puede utilizarse tal cual en la etapa siguiente.

F = 104 °C para una fracción de bruto purificada por cromatografía flash.

B) 4-(4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-carbonil) -N-(4-(5-butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-benzamida.

Se agregan a 0 °C a una solución de 2,7 g del compuesto N° 151 disuelto en 9 ml de diclorometano, 3 ml de ácido trifluoroacético. Se deja que el medio vuelva a TA. Después de 2 h a TA, el medio se evapora, luego se retoma tres veces con diclorometano y se evapora. El aceite obtenido se retoma con diclorometano, luego se trata con una solución de Na_2CO_3 al 10%. La fase orgánica se lava con una solución de Na_2CO_3 al 10%, luego con una solución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora para dar 2,18 g de un sólido beige. La base libre se purifica por trituración en una mezcla diclorometano/metanol, para dar 1,9 g del producto esperado.

El clorhidrato se obtiene por adición lenta de una solución 2M de ácido clorhídrico en éter a una solución de la base libre en una mezcla cloroformo/metanol. La suspensión se evapora, luego se seca al vacío, para dar 2 g de clorhidrato. F = 188 °C.

C) Éster etílico (1-(1-(4-(4-(5-Butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil)-piperidin-4-il)-

pirrolidin-3-il)-del ácido carbámico.

Se agregan a una solución de 2 g del compuesto N° 152 en su forma básica, en 7 ml de diclorometano 0,46 g de etilcloroformato. Se enfría el medio a 0 °C. Se agrega luego, gota a gota, 0,7 g de diisopropiletilamina. Se agita el medio hasta que vuelve a TA. Se hidroliza el medio con agua, luego se diluye en diclorometano. La fase orgánica se lava con una solución de soda molar, luego con agua, luego con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y luego se evapora. El bruto se purifica por cromatografía flash, para dar 1,7 g del producto esperado.

F = 126 °C.

El sólido obtenido se disuelve en diclorometano, luego se salifica por adición lenta de una solución 2M de ácido clorhídrico en éter. Después de la evaporación, se recoge 1,72 g de chlorhidrato.

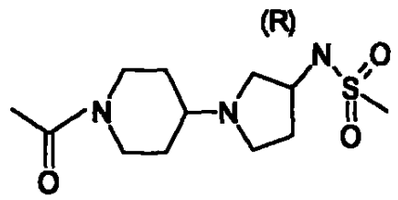
F = 178 °C

EJEMPLO 14: Compuesto N° 187

N-(4-(5-butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(3-metanosulfonilamino-pirrolidin-1-il)-piperidin-1- carbonil)-

benzamida.

(I) R_1 = 2-OMe, R_2 = 5-nBu, R_3 = f2 =



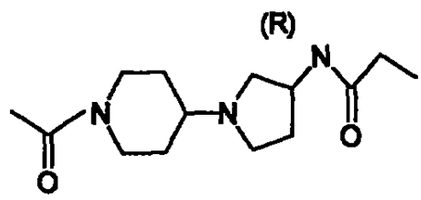
Se agregan a una solución de 0,14 g del compuesto nº 152 en su forma básica en 2 ml de una mezcla 1/1 de acetato de etilo y de DMF, 57 mg de cloruro de metano sulfonilo y 0,14 ml de trietilamina. Después de 24 h a TA, el medio se filtra, luego se evapora y se retoma con acetato de etilo. La fase orgánica se lava dos veces con una solución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora. El bruto se purifica por cromatografía flash, para dar 65 mg de un sólido blanco.

F = 125 °C.

EJEMPLO 15: Compuesto Nº 153

N-(4-(5-butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(3-propionilamino-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-carbonil)-benzamida.

(I) R_1 = 2-OMe, R_2 = 5-nBu, R_3 = f2 =

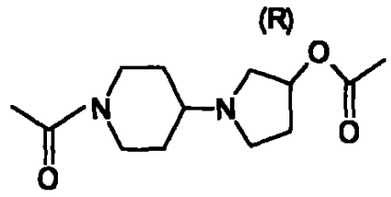


Se agregan a una solución en 0,5 ml de acetato de etilo y de 0,1 g del compuesto N° 152 en su forma básica, 0,04 g de anhídrido propiónico y 0,05 ml de trietilamina. Después de 2 h a TA, el medio se diluye en diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, con una solución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora. El bruto se purifica por cromatografía flash, para dar 67 mg de un sólido blanco.
F = 128 °C

EJEMPLO 16: Compuesto N° 188

Éster 1-(1-(4-(4-(5-Butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil)-benzoil)-piperidin-4-il)-pirrolidin-3-il del ácido acético.

(I) R_1 = 2-OMe, R_2 = 5-nBu, R_3 = f2 =



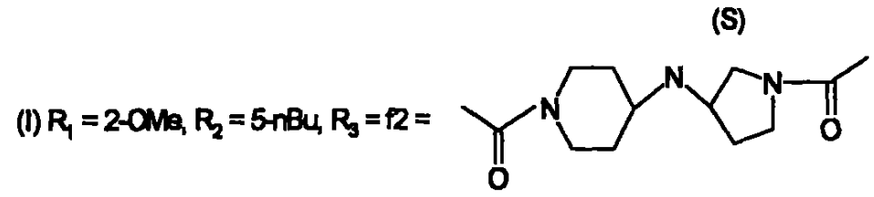
Se agregan a una solución de 0,2 g del compuesto N° 66 en solución en 1 ml de diclorometano, 73 mg de anhídrido acético. Después de 2 h a TA, se vuelven a agregar 73 mg de anhídrido acético y se deja bajo agitación 12 h a TA. El

medio se diluye en diclorometano. La fase orgánica se lava 3 veces con una solución de Na_2CO_3 al 10%, luego con agua, luego con una solución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora, para dar 194 mg de un sólido blanco.

F = 99 °C.

EJEMPLO 17: Compuesto N° 189

4-(4-(1-Acetil-pirrolidin-3-ilamino)-piperidin-1- carbonil)-N-4-(5-butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)- benzamida.



A) Éster terbutílico del ácido 3-(1-(4-(4-(5-Butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil)-benzoil)-piperidin-4-ilamino)-pirrolidin-1-carboxílico

Se agita durante 30 min a TA una solución de 0,23 g de (S)-3-amino-1-N-Boc-pirrolidina y de 0,5 g del compuesto de la preparación 4.1.1 en 2 ml de diclorometano. Se agregan

0,43 g de $NaHB(OAc)_3$ a la mezcla reaccionante y 8 gotas de ácido acético. Luego, se agita el medio reaccionante a TA durante 4 h. Se hidroliza el medio por adición de agua, luego se diluye en diclorometano y se lava 3 veces con soda molar. La fase orgánica se lava con una solución saturada de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y luego se evapora, para dar 0,65 g del compuesto esperado. El bruto así obtenido, puede utilizarse tal cual en la etapa siguiente.

MH^+ = 662 a t = 7,3 mn.

B) N-4-(5-butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)-4-(4-(pirrolidin-3- ilamino)-piperidin-1- carbonil)-benzamida

Se agregan a una solución de 0,61 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en 2 ml de diclorometano, 2 ml de éter clorhídrico. Después de 4 h 30 a TA, el medio se evapora. El bruto se tritura en éter, se filtra, se enjuaga con éter y se seca, para dar 0,51 g del compuesto esperado.

MH^+ = 562 a t = 5,83 mn.

C) 4-(4-(1-Acetil-pirrolidin-3-ilamino)-piperidin-1-carbonil)-N-4-(5-butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il)- benzamida

"101"

Se trata una suspensión de 0,5 g del compuesto obtenido en la etapa precedente en una mezcla diclorometano / acetato de etilo, por medio de una solución de Na_2CO_3 al 10%. Después de la decantación, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, luego con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secan con $MgSO_4$ y luego se evaporan.

Se recuperan así 0,37 g de base libre que se pone en solución en 2 ml de diclorometano. Se agregan 0,062 ml de anhídrido acético y se agita durante 3 h 30 min a TA. El medio se evapora, luego se cromatografía sobre sílice, para dar 0,3 g del producto esperado.

MH^+ = 604 a 6,68 mn.

Los cuadros que siguen, ilustran las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos conformes a la invención. En esos cuadros:

- en la columna "sal", "-" representa un compuesto en forma de base libre, mientras que "HCl" representa un compuesto en forma de clorhidrato;
- Me, Et, nPr, iPr, nBu, iBu, tBu, nHex representan respectivamente los grupos metilo, etilo, n-propilo,

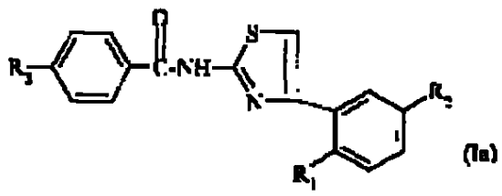
*iso*propilo, n-butilo; *iso*butilo, *ter*butilo, n-hexilo;

- Ph y Bn representan respectivamente les grupos fenilo y bencilo.

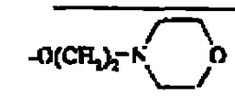
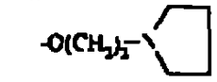
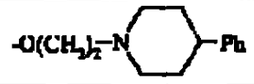
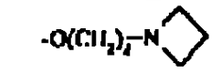
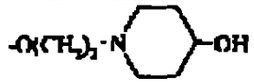
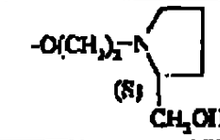
- THP representa tetrahidropiran-4-ilo.

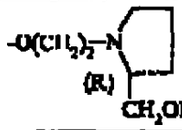
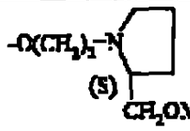
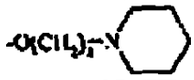
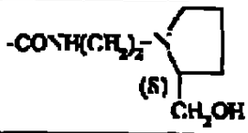
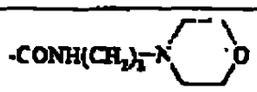
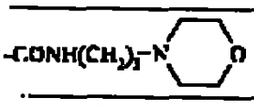
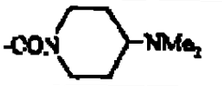
Los compuestos se caracterizan, ya sea por su espectro de resonancia magnética nuclear (RMN), colocado al final del cuadro, ya sea por su punto de fusión (F), ya sea por su espectro de masa: MH^+ y tiempo de retención (t), expresado en minutos.

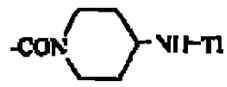
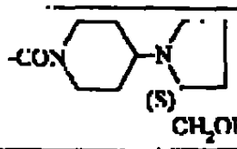
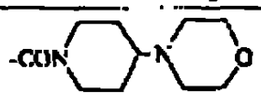
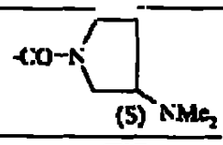
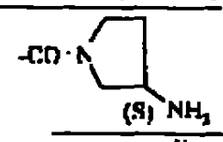
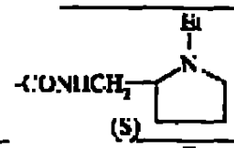
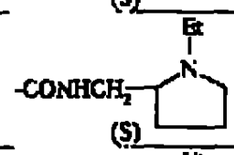
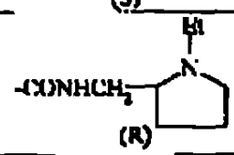
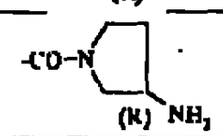
Cuadro 7

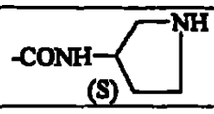
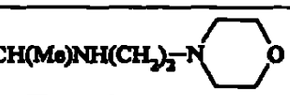
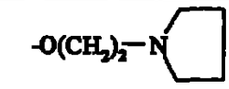
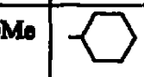
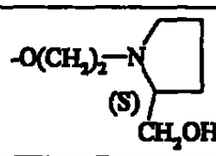


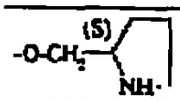
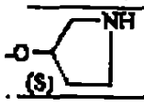
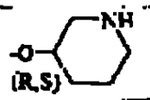
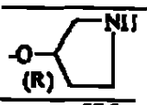
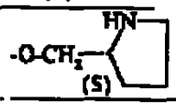
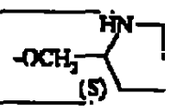
(Ia)

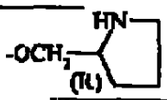
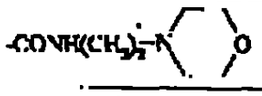
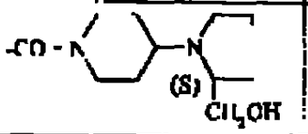
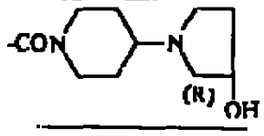
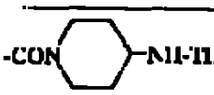
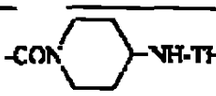
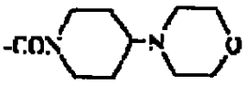
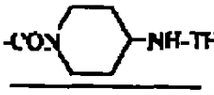
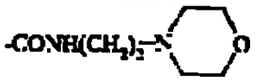
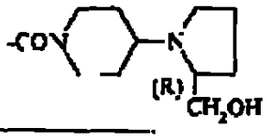
Compuestos nº	R_1	R_2	R_3	Sal	Caracterización
1	-OMe	-OnPr	$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	RMN
2	-OMe	-OnPr		2HCl	MH^+ = 498,4 t = 6,64
3	-OMe	-OnPr	$-O(CH_2)_2NH(CH_2)_2OH$	-	MH^+ = 472,4 t = 6,45
4	-OMe	-OnPr		2HCl	MH^+ = 482,3 t = 5,87
5	-OMe	-OnPr	$-O(CH_2)_2NHiPr$	2HCl	MH^+ = 470,2 t = 5,84
6	-OMe	-OnPr		2HCl	MH^+ = 572,5 t = 7,59
7	-OMe	-OnPr		-	MH^+ = 468,4 t = 5,73
8	-OMe	-OnPr		-	MH^+ = 512,4 t = 5,64
9	-OMe	-OnPr		-	MH^+ = 512,4 t = 5,72

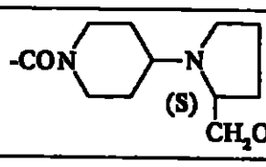
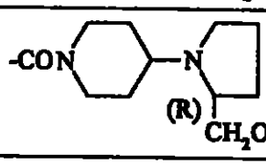
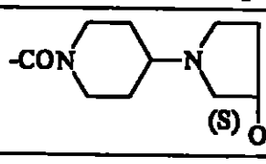
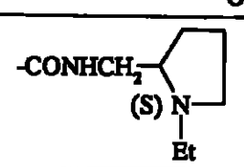
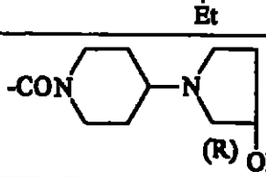
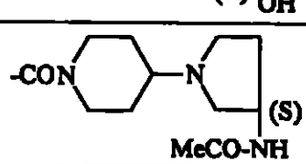
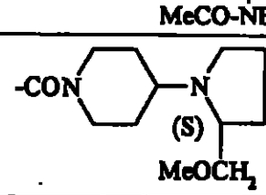
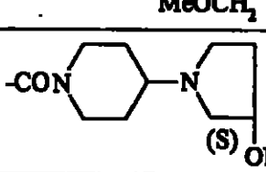
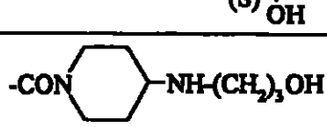
10	-OMe	-OnPr		2HCl	$MH^+ = 512,3$ t = 5,71
11	-OMe	-OnPr	-O(CH$_2$)$_2$NH-THP	2HCl	MH^+ 512,3 t = 5,75
12	-OEt	-OEt	-O(CH$_2$)$_2$NEt$_2$	2HCl	$MH^+ = 484,4$ t = 5,94
13	-OMe	-OnPr		2HCl	F = 122°C (desc.) $MH^+ = 525,5$ t = 6,84
14	-SEt	-nBu	-O(CH$_2$)$_2$NEt$_2$	2HCl	$MH^+ = 512,5$ t = 7,64
14 bis	-OMe	-OnPr		2HCl	RMN
15	-OMe	-OnPr	-CONH(CH$_2$)$_2$NEt$_2$	-	F = 204°C $MH^+ = 511,4$ t = 5,70
16	-OMe	-OnPr	-CONH(CH$_2$)$_3$NEt$_2$	-	$MH^+ = 525,3$ t = 5,73
17	-OMe	-OnPr		-	F = 168°C MH$^+$ 539,1 t 5,68
18	-OMe	-OnPr		-	F = 166°C $MH^+ = 523,3$ t = 5,86
19	-OMe	-OnPr		2HCl	$MH^+ = 525,5$ t = 6,55
20	-OMe	-OnPr		2HCl	$MH^+ = 539,5$ t = 6,55
21	-OMe	-OnPr		-	$MH^+ = 523,3$ t = 5,56

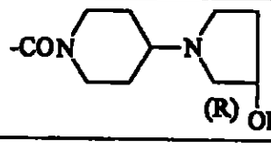
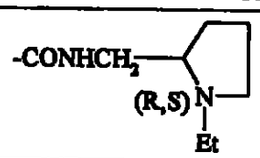
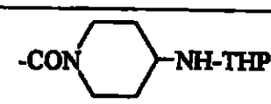
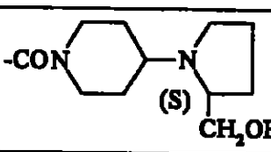
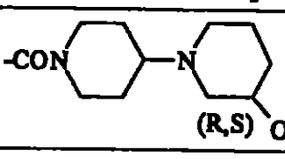
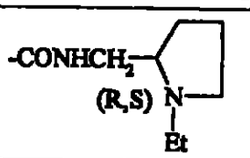
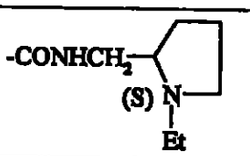
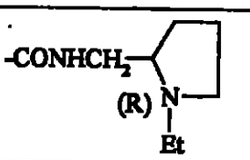
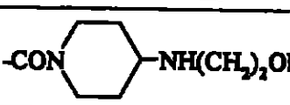
22	-OMe	-OnPr		$2CF_3$-CO_2H	$MH^+ = 481,5$ t = 6,28
23	-OMe	-OnPr		-	F = 153°C $MH^+ = 579,5$ t = 6,32
24	-OMe	-OnPr		-	F = 205°C $MH^+ = 579,5$ t = 6,31
25	-OMe	-OnPr		-	F = 205°C
26	-OMe	-OnPr		-	F = 178°C
27	-OMe	-OnPr		$2CF_3$-CO_2H	$MH^+ = 481,2$ t = 6,30
28	-OMe	-OnPr		-	F = 152°C $MH^+ = 523,4$ t = 6,52
29	-OMe	-OnPr		2HCl	$MH^+ = 523,3$ t = 6,58
30	-OMe	-OnPr		-	F = 150°C $MH^+ = 523,4$ t = 6,52
31	-OMe	-OnPr		$2CF_3$-CO_2H	$MH^+ = 481,5$ t = 6,10

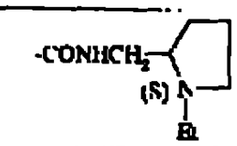
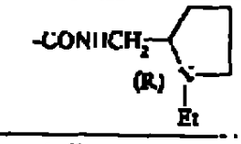
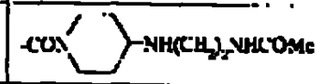
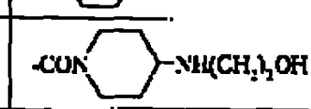
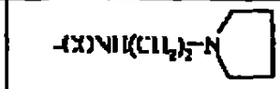
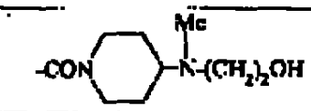
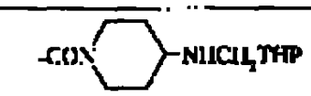
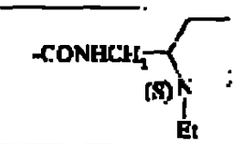
32	-OMe	-OnPr		-	MH^+ = 481,4 t = 6,25
33	-OMe	-OnPr	$-(CH_2)_2-NEt_2$	$2(HO_2C-CO_2H)$	RMN
34	-OMe	-OnPr		-	F = 141°C
35	-OMe	-nBu	$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	MH^+ = 482,4 t = 6,46
36	-OMe	-nPr	$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	MH^+ = 468,3 t = 6,17
37	-OMe	-OEt	$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	MH^+ = 454,2 t = 5,84
38	-OMe	-nPr		-	MH^+ = 466,3 t = 6,12
39	-OMe	-nPr	$-O(CH_2)_2NH$-THP	$2CF_3-CO_2H$	MH^+ = 496,3 t = 6,03
40	-OMe	-nPr	$-O(CH_2)_2NMe$-THP	-	MH^+ = 510,4 t = 6,13
41	-OMe	-iPr	$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	MH^+ = 468,4 t = 6,16
42	-OMe	-Ph	$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	MH^+ = 502,2 t = 7,16
43	-OMe		$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	MH^+ = 508,5 t = 7,41
44	-OEt	-Et	$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	F = 180°C MH^+ = 468,4 t = 6,89
45	-OMe	$-CF_3$	$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	MH^+ = 494,5 t = 6,68
46	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 510,4 t = 7,11

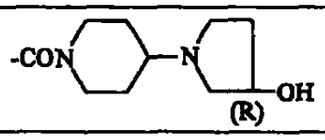
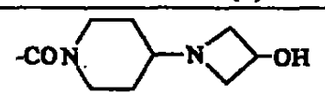
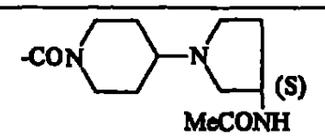
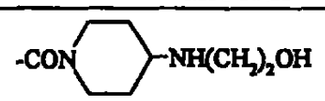
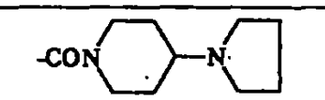
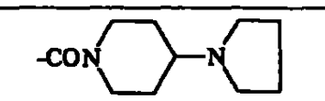
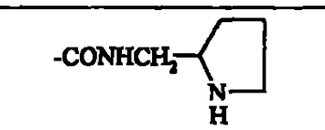
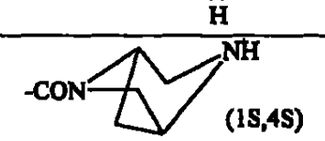
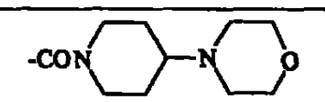
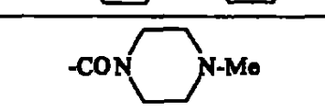
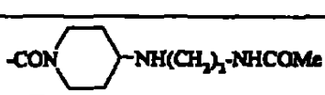
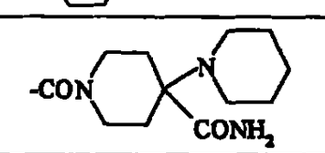
47	-OMe		$-O(CH_2)_2NH$-THP	2HCl	$MH^+ = 536,4$ t = 7,31
48	-OEt	*ter*-pentile	$-O(CH_2)_2NEt_2$	-	F = 116°C $MH^+ = 510,5$ t 7,60
49	-OMe	-secBu	$-O(CH_2)_2NH_2$	2HCl	F = 150-156°C $MH^+ = 482,5$ t = 7,24
50	-OMe	-terBu	$-O(CH_2)_2NH_2$	2HCl	F = 149-151°C $MH^+ = 482,4$ t 6,05
51	-OMe	-nBu		2HCl	$MH^+ = 466,3$ t = 7,09
52	-OMe	-nBu		2HCl	$MH^+ = 452,4$ t = 7,01
53	-OMe		$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	$MH^+ = 494,4$ t = 7,27
54	-OMe	-nBu		2HCl	$MH^+ = 466,4$ t = 7,12
55	-OMe	$-CHEt_2$	$-O(CH_2)_2NH_2$	2HCl	$MH^+ = 496,4$ t = 7,29
56	-OMe	-nBu		2HCl	$MH^+ = 452,4$ t = 6,98
57	-OMe			2HCl	$MH^+ = 492,4$ t = 7,33
58	-OMe	-CH-(nPr)$_2$	$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	$MH^+ = 524,4$ t = 7,84
59	$-CH_2-$	-nBu	$-O(CH_2)_2NEt_2$	2HCl	$MH^+ = 522,4$ t = 7,81
60	-OEt			2HCl	$MH^+ = 506,3$ t = 7,53

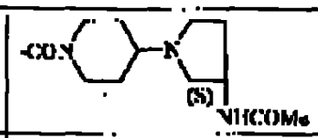
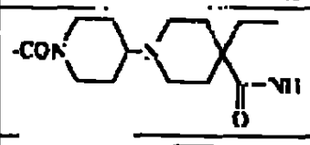
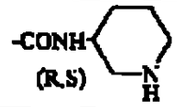
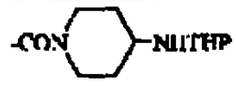
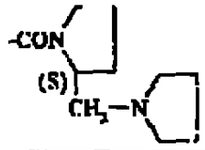
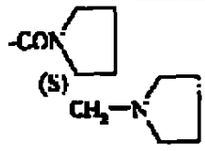
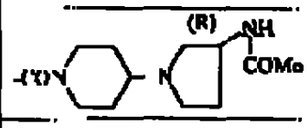
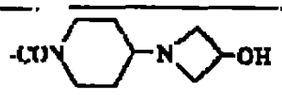
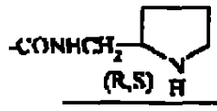
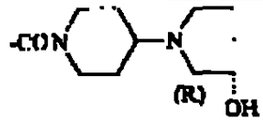
61	-OMe	-nBu		2HCl	MH$^+$ = 466,3 t = 6,93
62	-OEt	-nBu	-O(CH$_2$)$_2$NEt$_2$	2HCl	MH$^+$ = 496,3 t = 7,56
63	-OnPr	-nBu	-O(CH$_2$)$_2$NEt$_2$	2HCl	MH$^+$ 510,3 t = 7,90
64	-OMe	-nBu		-	MH$^+$ = 523,3 t = 6,22
65	-OMe	-nBu		-	F = 199°C MH$^+$ = 577,5 t = 6,83
66	-OMe	-nBu		-	MH$^+$ = 563,3 t = 6,84
67	-OMe	-nBu		-	F 160°C desc. MH$^+$ = 577,5 t = 6,84 : RMN
68	-OMe	-nBu		2HCl	F = 181-189°C desc. MH$^+$ = 577,5 t = 6,80
69	-OMe	-Et		-	RMN
70	-OMe	-Et		-	RMN
71	-OMe	-Et		-	F = 208°C MH$^+$ = 494 t = 6,39
72	-OMe	-Et		-	MH$^+$ = 549,5 t = 6,35

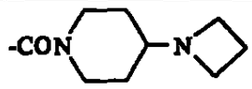
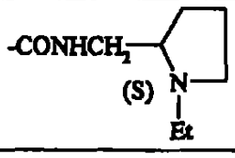
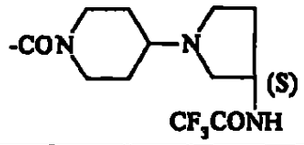
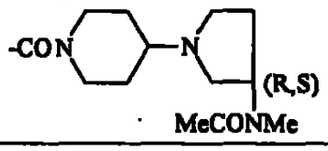
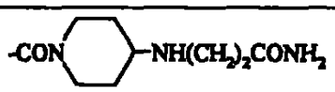
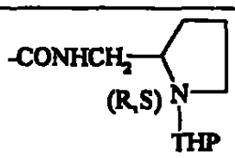
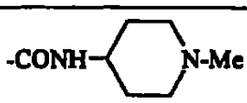
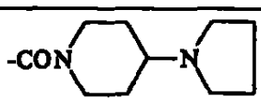
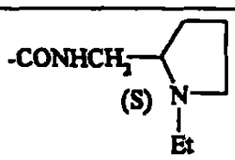
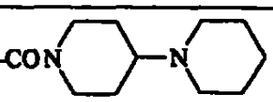
73	-OMe	-Et		-	$MH^+ = 549,5$ t = 6,35
74	-OMe	-nBu		-	F = 190°C $MH^+ = 577,5$ t = 6,98
75	-OMe	-Et		-	F ≃ 140°C $MH^+ = 535,4$ t = 6,27
76	-OMe	-Et		-	F = 90°C $MH^+ = 493,4$ t = 6,45
77	-OMe	-Et		-	F ≃ 143°C $MH^+ = 535,4$ t = 6,22
78	-OMe	-Et		-	F = 225°C $MH^+ = 576,4$ t = 6,16
79	-OMe	-Et		-	F = 165°C $MH^+ = 563,4$ t = 6,42
80	-OMe	-nBu		-	F ≃ 129°C $MH^+ = 563,5$ t = 6,68
81	-OMe	-nBu		-	F = 140°C $MH^+ = 551,5$ t = 6,73

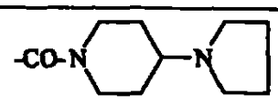
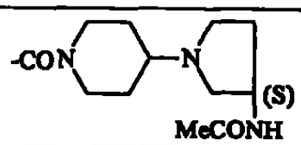
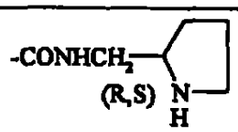
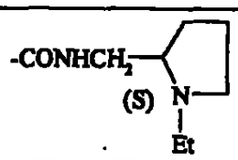
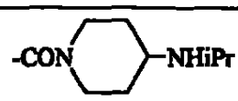
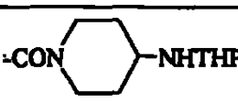
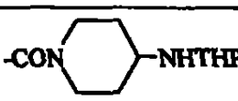
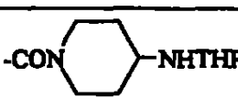
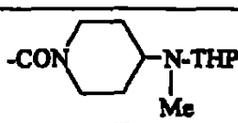
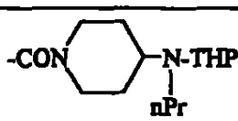
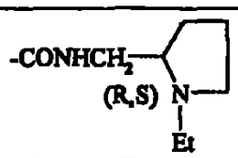
82	-OMe	-Me		-	F ≃ 155°C MH^+ = 521,4 t = 5,87
83	-OMe	-nBu		-	F ≃ 76°C MH^+ = 521,4 t = 7,13
84	-OMe	-Me		-	F = 198°C MH^+ = 535,5 t = 5,96
85	-OMe	-Me		-	F = 160°C MH^+ = 535,5 t = 5,93
86	-OMe	-nBu		-	F = 170°C MH^+ = 577,5 t = 6,80
87	-OMe	-nPr		-	F = 158°C MH^+ = 507,5 t = 6,76
88	-OMe	-nPr		-	F = 102°C MH^+ = 507,4 t = 6,68
89	-OMe	-nPr		-	F = 160°C MH^+ = 507,4 t = 6,79
90	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 537,5 t = 6,67

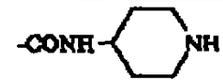
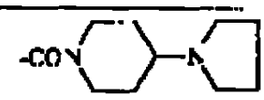
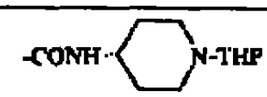
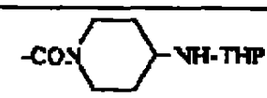
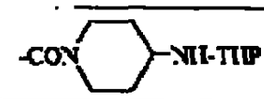
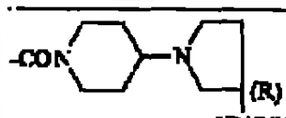
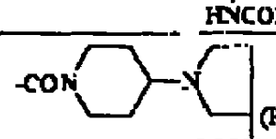
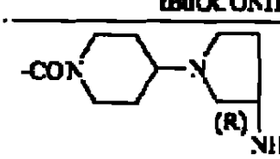
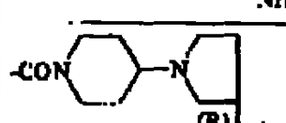
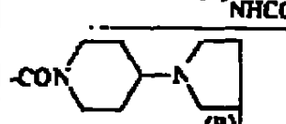
91	-OMe	-nBu		-	F = 208°C MH$^+$ = 521.5 t 7,30
92	-OMe	-nBu		-	F = 132°C MH$^+$ = 521,3 t = 7,04
93	-OMe	-Et		-	MH$^+$ = 550.4 t = 6,30
94	-OMe	-Et		-	MH$^+$ = 509,4 t = 6,28
95	-OMe	-Et		-	F = 170°C MH$^+$ = 479,5 t 6,44
96	-OMe	-Et	-CONH(CH$_2$)$_2$NH$_2$	2HCl	MH$^+$ = 425,4 t = 6,32
97	-OMe	-Et	-CONH(CH$_2$)$_2$NH$_2$	2HCl	F = 130°C(desc. MH$^+$ 481,4 t = 6,55
98	-OMe	-Et		-	F = 146°C MH$^+$ = 523,5 t = 6,29
99	-OMe	-Et	-CONH(CH$_2$)$_2$NHCOMe	-	F > 260°C MH$^+$ = 467,4 t = 8,04
100	-OMe	-nBu		-	F = 177°C MH$^+$ = 591,4 t = 5,95
101	-OMe	-Et		2HCl	MH$^+$ = 493,5 t 6,59

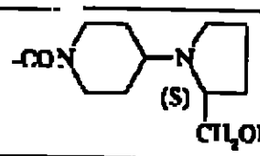
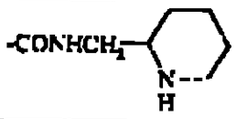
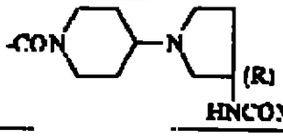
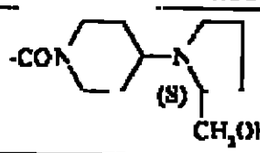
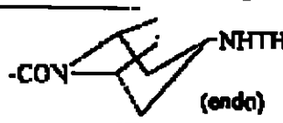
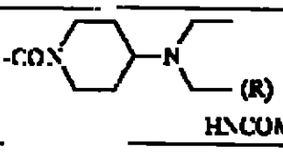
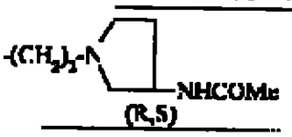
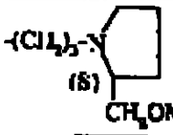
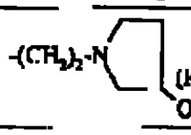
102	-OMe	-Et		2HCl	F = 187°C MH^+ = 535,4 t = 6,12
103	-OMe	-nBu		2HCl	MH^+ = 549,5 t = 6,75
104	-OMe	-nBu		-	F = 207°C MH^+ = 604,4 t = 6,74
105	-OMe	-nBu		2HCl	MH^+ = 537,4 t = 6,69
106	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 547,4 t = 6,83
107	-OMe	-nBu		2HCl	MH^+ = 547,3 t = 6,93
108	-OMe	-nBu		2HCl	F = 196°C MH^+ = 493,3 t = 6,84
109	-OMe	-nBu		2HCl	F = 192°C MH^+ = 492,4 t = 6,65
110	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 563,3 t = 6,84
111	-OMe	-nBu		-	F = 180°C MH^+ = 494,3 t = 6,80
112	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 578,4 t = 6,80
113	-OMe	-nBu		-	F = 150°C MH^+ = 604,4 t = 6,91

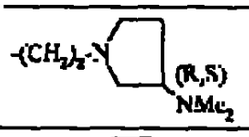
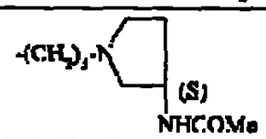
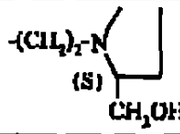
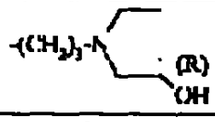
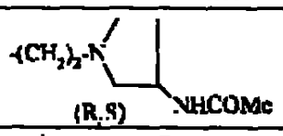
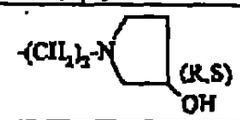
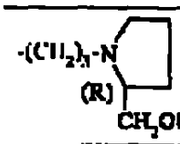
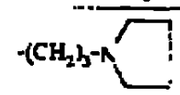
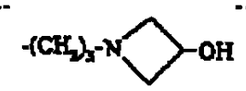
114	-OEt	-Et		-	F = 153°C MH$^+$ = 590,4 t = 6,41
115	-OMe	-nBu		-	MH$^+$ = 630,4 t = 6,74
116	-OEt	-Et		2HCl	F = 171°C MH$^+$ = 479,4 t = 6,57
117	-OEt	-Et		-	F = 171°C MH$^+$ = 563,4 t = 6,50
118	-OMe	-nBu		-	MH$^+$ = 547,4 t = 7,18
119	-OEt	-Et		2HCl	MH$^+$ = 533,4 t = 6,75
130	-OMe	-nBu		-	F = 200°C dec. MH$^+$ = 604,5 t = 6,65
121	-OEt	-Et		-	F = 136°C MH$^+$ = 535,3 t = 6,37
122	-OEt	-Et		2HCl	F = 145°C MH$^+$ = 479,3 t = 6,52
123	-OEt	-Et		-	F = 114°C MH$^+$ = 549,3 t = 6,34

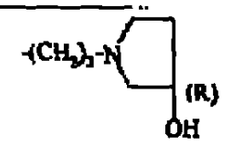
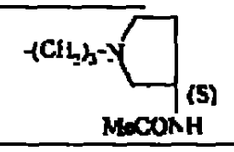
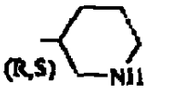
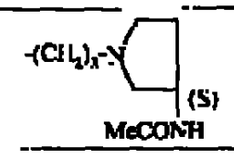
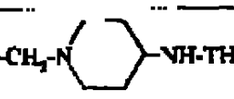
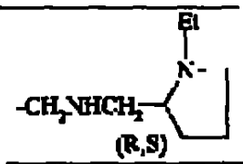
124	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 533,4 t = 6,91
125	-OEt	-Et		2HCl	F = 136°C MH^+ = 507,4 t = 6,75
126	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 658,3 t = 7,14
127	-OMe	-nBu		2HCl	MH^+ = 618,4 t = 6,79
128	-OMe	-nBu		2HCl	MH^+ = 564,6 t = 6,69
129	-OEt	-Et		-	F = 170°C MH^+ = 563,4 t = 6,74
130	-OMe	-nBu		-	F = 222°C MH^+ = 507,3 t = 6,80
131	-OEt			-	F = 143°C MH^+ = 487,5 t = 7,53
132	-OEt			-	F = 97°C MH^+ = 561,4 t = 7,74
133	-OMe	-nBu		-	F = 188°C MH^+ = 561,4 t = 6,99

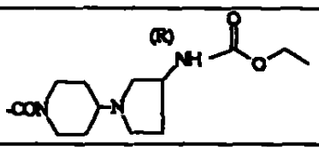
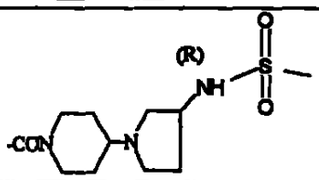
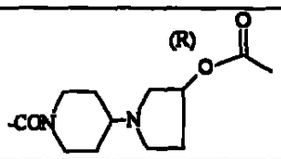
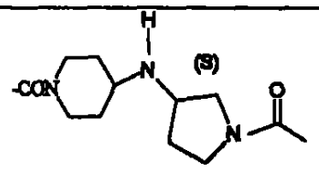
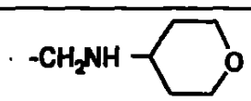
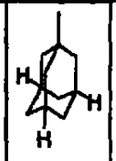
134	-OMe			-	F = 192°C MH^+ = 573,4 t = 7,16
135	-OEt	-Et		2HCl	MH^+ = 590,3 t = 6,49
136	-OMe			2HCl	MH^+ = 519,3 t = 7,03
137	-OMe			-	F = 104°C MH^+ = 547,3 t = 7,18
138	-OMe	-nBu		2HCl	MH^+ = 494,3 t = 6,96
139	-OEt			2HCl	MH^+ = 617,3 t = 7,32
140	-OMe			2HCl	MH^+ = 603,3 t = 7,03
141	-OMe	-nPr		-	MH^+ = 563,4 t = 6,42
142	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 591,3 t = 6,84
143	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 619,4 t = 7,07
144	-OMe			-	F = 134°C MH^+ = 533,3 t = 7,03

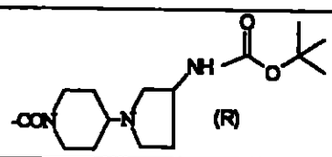
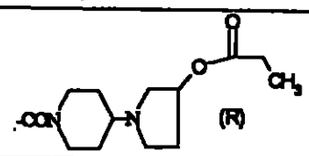
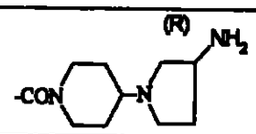
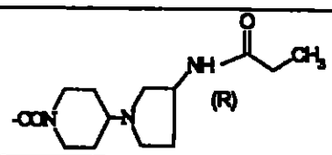
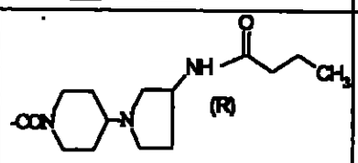
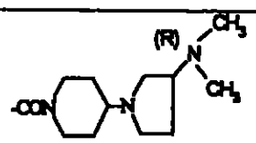
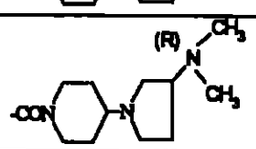
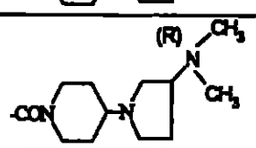
145	-OMe	-nBu		2HCl	$MH^+ = 493,3$ t = 6,81
146	-OMe	-nPr		-	F = 163°C $MH^+ = 533,3$ t = 6,56
147	-OMe	-nBu		-	F ≃ 170°C $MH^+ = 577,3$ t = 6,82
148	-OMe			2HCl	F ≃ 180°C $MH^+ = 589,3$ t = 6,76
149	-OMe	-nHex		2HCl	$MH^+ = 605,3$ t = 7,35
150	-OMe			-	F = 164°C desc. $MH^+ = 630,4$ t = 6,97
151	-OMe	-nBu		-	F = 104°C $MH^+ = 662,3$ t = 7,33
152	-OMe	-nBu		3HCl	F = 188°C $MH^+ = 561,9$ t = 5,82
153	-OMe	-nBu		-	F = 128°C $MH^+ = 618,3$ t = 6,84
154	-OMe	-nBu		-	F = 148°C $MH^+ = 590,3$ t = 6,73

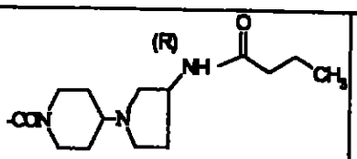
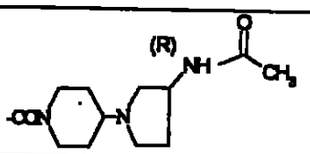
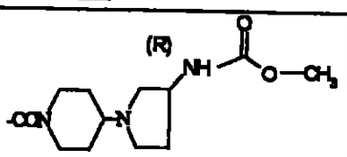
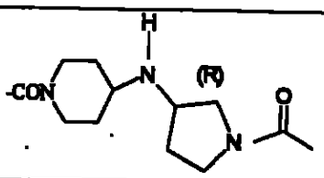
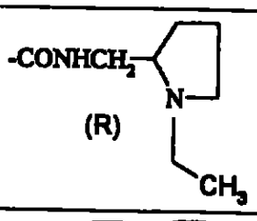
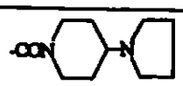
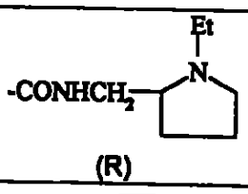
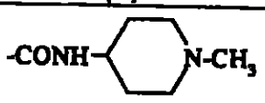
155	-OMe			2HCl	MH^+ = 603,3 t = 7,08
156	-OMe	-nBu		-	F = 182°C MH^+ = 507,4 t = 6,89
157	-OMe	-nPr		-	F = 230°C MH^+ 590,3 t = 6,39
158	-OMe	-nPr		-	F = 226°C MH^+ = 563,2 t = 6,51
159	-OMe	-nBu		-	F = 94°C desc. MH^+ = 603,3 t 6,86
160	-OMe			-	F = 148°C MH^+ = 616,3 t = 6,66
161	-OMe	-nBu		-	F = 112°C MH^+ = 521,4 t = 6,98
162	-OMe	-Et	$-(CH_2)_3NEt_2$	2HCl	MH^+ = 452,5 t = 6,76
163	-OMe	-Et		-	MH^+ = 494,5 t = 6,95
164	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 480,4 t = 7,18

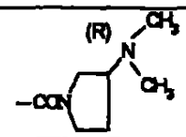
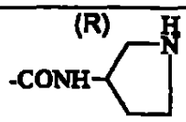
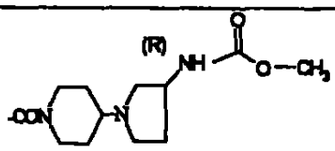
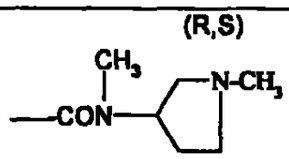
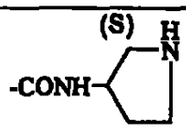
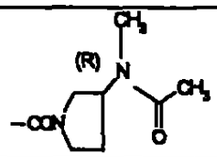
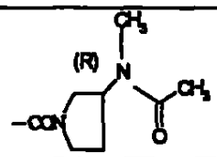
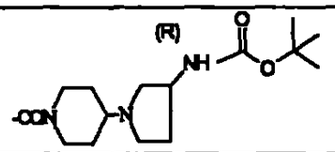
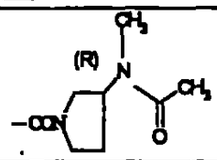
165	-OMe	-nBu		-	$MH^+ = 507,5$ t = 6,25
166	-OMe	-Et		-	$MH^+ = 507,6$ t = 6,62
167	-OMe	-nBu		-	$MH^+ = 494,4$ t = 7,76
168	-OMe	-Et		-	$MH^+ = 466,4$ t = 6,57
169	-OMe	-Et		-	$MH^+ = 493,5$ t = 6,93
170	-OMe	-Et		-	$MH^+ = 452,4$ t = 6,94
171	-OMe	-Et	$-(CH_2)_3NH(CH_2)_2OH$	-	F = 140°C desc. $MH^+ = 440,4$ t = 7,11
172	-OMe	-Et	$-(CH_2)_3NH$-THP	2HCl	$MH^+ = 480,5$ t = 6,54
173	-OMe	-Et		-	$MH^+ = 480,4$ t = 6,49
174	-OMe	-Et		2HCl	$MH^+ = 450,5$ t = 6,54
175	-OMe	-Et		2HCl	$MH^+ = 452,4$ t = 6,35

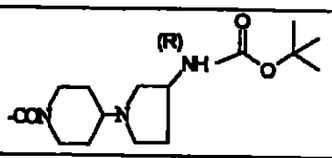
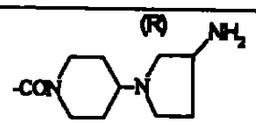
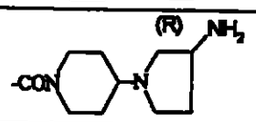
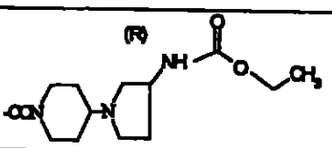
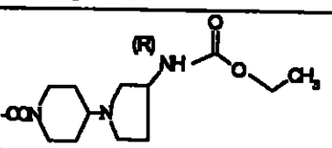
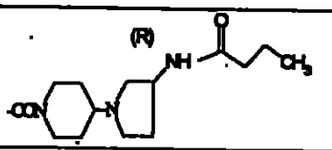
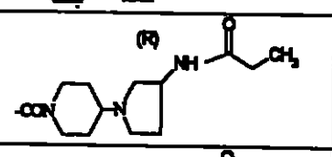
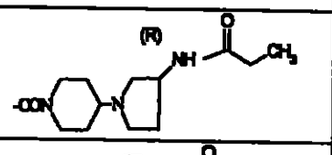
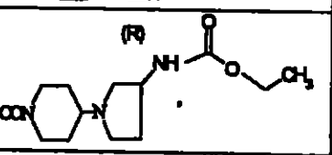
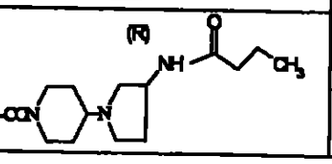
176	-OMe	-nBu		2HCl	F = 173°C MH^+ = 450,4 t = 7,18
177	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 480,4 t = 7,13
178	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 494,4 t = 7,04
179	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 535,4 t = 6,99
180	-OMe	-nBu		2HCl	F = 220°C MH^+ = 450,4 t = 7,19
181	-OEt	-Et		-	MH^+ = 521,4 t = 6,63
182	-OMe	-nBu		-	F = 150°C MH^+ = 508,4 t = 7,10
183	-OMe	-nBu		-	F = 80°C desc. MH^+ = 563,4 t = 5,80
184	-OMe	-nBu		-	F = 80°C desc. MH^+ = 577,3 t = 5,94
185	-OMe	-Et		2HCl	F = 163°C desc. MH^+ = 479,4 t = 6,14

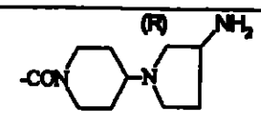
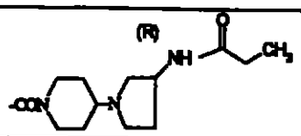
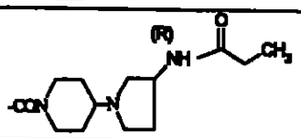
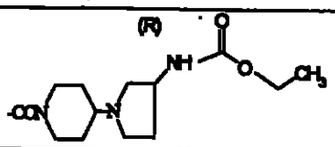
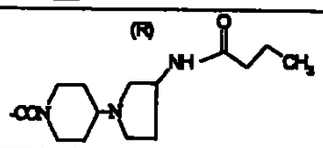
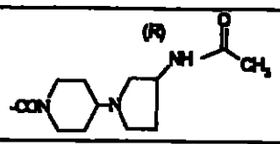
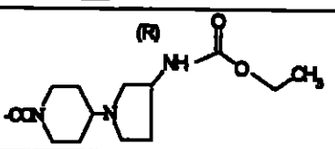
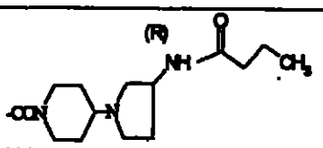
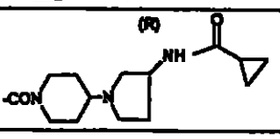
186	-OMe	-nBu		HCl	F = 178°C MH^+ = 634 t = 7,03
187	-OMe	-nBu		-	F = 125°C MH^+ = 640 t = 6,88
188	-OMe	-nBu		-	F = 99°C MH^+ = 605 t = 6,92
189	-OMe	-nBu		-	MH^+ = 604 t = 6,68
190	-OMe	-OnPr		-	F = 210°C
191	-OMe	-F	$-O(CH_2)_2NEt_2$	HCl	F = 228°C
192	-OMe	-nHex	$-O(CH_2)_2NEt_2$	HCl	MH^+ = 510 t = 7,73
193	-OEt	-nHex	$-O(CH_2)_2NEt_2$	HCl	F = 182°C MH^+ = 524 t = 8,05
194	-OMe		$-O(CH_2)_2NEt_2$	HCl	MH^+ = 560 t = 7,93
195	-OEt	-nPr	$-O(CH_2)_2NEt_2$	-	MH^+ = 482 t = 7,11

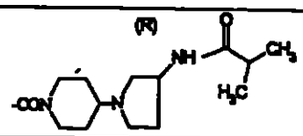
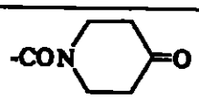
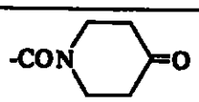
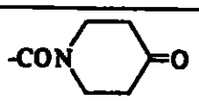
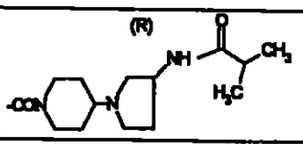
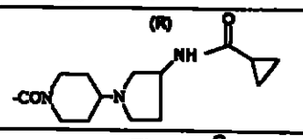
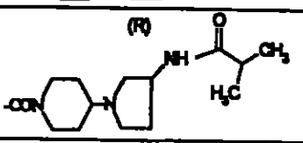
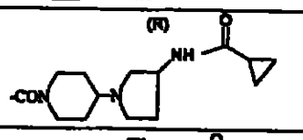
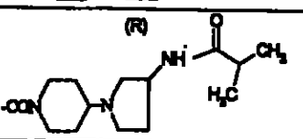
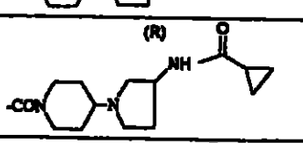
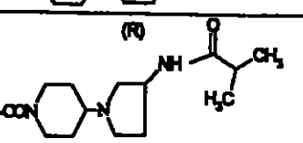
196	-OMe	$-CF_2CF_3$	$-O(CH_2)_2NEt_2$	-	$MH^+ = 544$ t = 6,79
197	-OMe			-	$MH^+ = 688$ t = 7,53
198	-OMe	-nBu		-	F = 158°C $MH^+ = 619$ t = 7,09
199	-OMe			-	$MH^+ = 588$ t = 6,06
200	-OMe			-	$MH^+ = 643$ t = 7,06
201	-OMe	-nBu		-	$MH^+ = 632$ t = 7,01
202	-OMe			-	$MH^+ = 602$ t = 5,94
203	-OMe	-nPr		-	$MH^+ = 576$ t = 5,64
204	-OMe	-nBu		-	$MH^+ = 590$ t = 5,91

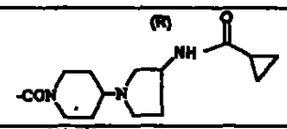
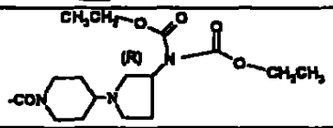
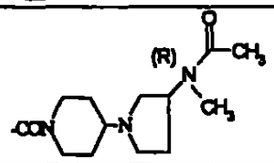
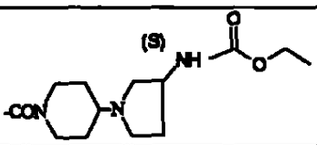
205	-OMe			-	$MH^+ = 658$ t = 7,28
206	-OEt			-	F = 156°C $MH^+ = 644$ t = 7,33
207	-OMe			-	F = 121°C $MH^+ = 646$ t = 7,24
208	-OMe	-nBu		-	F = 158°C $MH^+ = 604$ t = 6,78
209	-OEt			-	$MH^+ = 561$ t = 7,77
210	-OEt	-Et		-	F = 125°C $MH^+ = 533$ t = 6,53
211	-OEt	-Et		-	F = 151°C $MH^+ = 507$ t = 6,75
212	-OEt	-Et		-	F = 230°C $MH^+ = 493$ t = 6,69

213	-OMe	-nBu		-	F = 97°C MH^+ = 507 t = 6,76
214	-OMe	-nBu		-	F = 230°C MH^+ = 479 t = 6,84
215	-OMe	-nBu		-	F = 112°C MH^+ = 620 t = 6,89
216	-OMe	-nBu		-	F = 195°C MH^+ = 507 t = 6,23
217	-OMe	-nBu		-	F = 221°C MH^+ = 479 t = 6,79
218	-OMe	-nBu		-	F = 142°C MH^+ = 535 t = 9,04
219	-OMe			-	F = 190°C MH^+ = 561 t = 9,8
220	-OMe			-	F = 172°C MH^+ = 674 t = 7,38
221	-OMe	-nHex		-	F = 124°C MH^+ = 563 t = 9,96

222	-OEt			-	F = 176°C MH^+ = 702 t = 7,98
223	-OMe			-	F = 189°C MH^+ = 574 t = 5,16
224	-OEt			-	F = 161°C MH^+ = 602 t = 6,39
225	-OMe			-	F = 144°C MH^+ = 660 t = 7,37
226	-OEt			-	F = 136°C MH^+ = 674 t = 7,59
227	-OEt			-	F = 131°C MH^+ = 672 t = 7,52
228	-OEt			-	F = 152°C MH^+ = 658 t = 7,47
229	-OMe			-	F = 163°C MH^+ = 630 t = 7,16
230	-OMe			-	F = 136°C MH^+ = 646 t = 7,09
231	-OMe			-	F = 182°C MH^+ = 643 t = 7,29

232	-OEt	-nBu		-	F = 138°C MH^+ = 576 t = 6,06
233	-OEt	-nBu		-	F = 126°C MH^+ = 632 t = 7,12
234	-OEt			-	MH^+ = 644 t = 7,33
235	-OEt			-	MH^+ = 660 t = 7,51
236	-OEt			-	F = 105°C MH^+ = 658 t = 7,27
237	-OEt			-	F = 121°C MH^+ = 630 t = 7,04
238	-OEt	-nBu		-	F = 102°C MH^+ = 648 t = 7,48
239	-OEt	-nBu		-	F = 129°C MH^+ = 646 t = 7,42
240	-OMe	-nBu		-	F = 124°C MH^+ = 630 t = 7,59

241	-OMe	-nBu		-	F = 135°C MH^+ = 632 t = 7,62
242 (4.1.2.)	-OMe	-OnPr		-	F = 196°C
243 (4.1.6.)	-OMe			-	F = 186°C
244 (4.1.7.)	-OEt			-	F = 236°C
245	-OMe			-	F = 154°C
246	-OMe			-	F = 158°C
247	-OEt	-nBu		-	F = 116°C
248	-OEt	-nBu		-	F = 118°C
249	-OEt			-	F = 135°C
250	-OEt			-	F = 141°C
251	-OMe	-nBu		-	F = 119°C

252	-OMe	-nBu		-	F = 109°C
253	-OMe	-nBu		HCl	F = 148°C
254	-OMe	-nBu		-	F = 118°C
255	-OMe	-nBu		HCl	F = 176°C

Espectro de RMN: Compuesto 1: 0,98 ppm: t: 3H; 1,24 ppm: t: 6H; 1,72 ppm: sext: 2H; 3,1_3,3 ppm: m: 4H; 3,4_3,6 ppm: m: 2H; 3,8_4,0 ppm: m: 5H; 4,50 ppm: t: 2H; 6,87 ppm: d.d: 1H; 7,04 ppm: d: 1H; 7,16 ppm: d: 2H; 7,7_7,8 ppm: m: 2H; 8,16 ppm: d: 2H; 10,6 ppm: sa: 1H; 12,5 ppm: sa: 1H.

Espectro de RMN: Compuesto 33: 1,00 ppm: t: 3H; 1,26 ppm: t: 6H; 1,74 ppm: sext: 2H; 2,9_3,5 ppm: m: 8H; 3,8_4,0 ppm: m: 5H; 6,88 ppm: d.d: 1H; 7,04 ppm: d: 1H; 7,5 ppm: d: 2H; 7,7_7,8 ppm: m: 2H; 8,14 ppm: d: 2H.

Espectro de RMN: Compuesto 67: 0,80 ppm: t: 3H; 0,95_1,95 ppm: m: 12H; 2,45 ppm: t: 2H; 2,55_4,4 ppm: m: 13H; 6,95 ppm:

d: 1H; 7,05 ppm: d de d: 1H; 7,45 ppm: d: 2H; 7,65 ppm: s: 1H; 7,90 ppm: s: 1H; 8,1 ppm: d: 2H.

Espectro de RMN: Compuesto 69: 1,1 ppm: t: 3H; 1,15_1,90 ppm: m: 4H; 2,20_4,50 ppm: m: 17H; 6,95 ppm: d: 1H; 7,05 ppm: dd: 1H; 7,45 ppm: d: 2H; 7,60 ppm: s: 1H; 7,95 ppm: s: 1H; 8,1 ppm: d: 2H; 12,65 ppm: sa: 1H.

Espectro de RMN: Compuesto 70: 0,85_1,95 ppm: m: 11H; 2,30_4,4 ppm: m: 15H; 6,95 ppm: d: 1H; 7,05 ppm: dd: 1H; 7,40 ppm: d: 2H; 7,60 ppm: s: 1H; 7,90 ppm: s: 1H; 8,1 ppm: d: 2H.

Los compuestos de acuerdo con la invención han sido objeto de pruebas farmacológicas que permiten determinar su efecto modulador de la actividad de los receptores de quimioquinas.

Las quimioquinas son proteínas de bajo peso molecular que pertenecen a la familia de las citoquinas proinflamatorias y están implicadas en el quimiotactismo de los leucocitos y de las células endoteliales. Las quimioquinas controlan numerosos procesos biológicos y están asociadas a los desórdenes inflamatorios que aparecen durante los estados de estrés, cuando hay heridas o infecciones; la modulación de los efectos de las quimioquinas permite prevenir o tratar patologías tales como el asma, la artritis, las alergias, las enfermedades autoinmunes, la ateroesclerosis o la angiogénesis (C.D. Paavola et al., J. Biol. Chem., 1998, 273, (50), 33157-33165).

Entre las quimioquinas, se distingue la hMCP-1 (del inglés *human Monocyte Chemotactic Protein*) que pertenece al grupo de las CC quimioquinas y cuyas acciones son mediadas por el receptor CCR2b.

Se ha medido la actividad inhibidora de los compuestos de acuerdo con la invención sobre células que expresan el receptor CCR2b humano. La concentración de agonista natural hMCP-1 que inhibe el 50% (CI_{50}) de la actividad del receptor CCR2b es de 0,57 nM. Los compuestos de acuerdo con la

invención presentan una CI_{50} generalmente inferior a 0,1 µM.

Por ejemplo, el compuesto n° 12 ha presentado una CI_{50} de 0,081 µM;

el compuesto n° 244 ha presentado una CI_{50} de 0,088 µM;

el compuesto n° 203 ha presentado una CI_{50} de 0,093 µM.

También se ha medido la inhibición del quimiotactismo sobre células monocitarias THP-1 humanas (comercializadas por DSMZ - Alemania) utilizando una técnica adaptada de aquella descripta por A. Albini et al., Cancer Res., 1987, 47, 3239-3245. En esas condiciones el hMCP-1 presenta una CI_{50} de 6 nM. Los compuestos de acuerdo con la invención presentan una CI_{50} generalmente inferior a 1 µM.

La inhibición del quimiotactismo por los compuestos de acuerdo con la invención es el signo de su actividad antagonista sobre los receptores de las quimioquinas y en particular del CCR2b.

Surge, por lo tanto, que los compuestos de acuerdo con la invención son antagonistas del efecto de las quimioquinas, en particular del hMCP-1.

También se ha medido la actividad inhibidora de los compuestos de acuerdo con la invención sobre las PBMC (*Peripheral Blood Mononuclear Cells*) infectadas por el virus VIH-1 Bal, de acuerdo con una técnica adaptada de aquella

descripta por V. Dolle et col., J. Med. Chem., 2000, 43, 3949, 3962. De acuerdo con esta técnica, los PBMC se infectan con VIH-1 Bal, luego se agregan al medio de cultivo los compuestos que se desea probar durante 5 días. Al término de esta exposición, se mide en el sobrenadante el porcentaje de transcriptasa reversa que se correlaciona con el nivel de replicación viral en las células.

En esas condiciones, el AZT, molécula de referencia que inhibe la replicación viral presenta una CI_{50} inferior a 0,1 µM. Los compuestos conformes a la invención presentan también CI_{50} generalmente inferiores a 0,1µM. Por ejemplo, el compuesto n°104 ha mostrado una CI_{50} de 0,063 µM.

Por lo tanto, los compuestos conformes a la invención pueden utilizarse para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos antagonistas del efecto de las quimioquinas.

Por lo tanto, de acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de esta última, con un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato.

Esos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, en especial, en la prevención y el tratamiento de diferentes patologías tales como:

- las enfermedades y los síndromes inmunoinflamatorios

agudos y crónicos tales como la aterosclerosis, las restenosis, las enfermedades pulmonares crónicas, en particular COPD (del inglés *chronic obstructive pulmonary disease*); el síndrome de insuficiencia respiratoria; la hiperactividad bronquial; las colitis; la silicosis; las patologías fibrosas, las fibrosis pulmonares, las fibrosis quísticas; las infecciones virales o bacterianas, el SIDA, la meningitis, la malaria, la lepra, la tuberculosis, el herpes, las infecciones por citomegalovirus; los choques sépticos, la septicemia, los choques endotóxicos; los rechazos de injertos; las patologías óseas tales como la osteoporosis, las osteoartritis; las conjuntivitis; las dermatitis atípicas o de contacto; los eczemas; las glomerulonefritis; las pancreatitis; las colitis ulcerosas, las enfermedades autoinmunes como la poliartritis reumatoide, la esclerosis en placas, la esclerosis amiotrófica lateral, la enfermedad de Crohn, el lupus eritematoso, la esclerodermia, la psoriasis; la enfermedad de Parkinson; la enfermedad de Alzheimer; la diabetes; la caquexia; la obesidad;

- el tratamiento del dolor, en particular neuropático e inflamatorio;

- las enfermedades alérgicas tales como las enfermedades respiratorias alérgicas, el asma, las rinitis, la hipersensibilidad pulmonar, la hipersensibilidad retardada;

- las enfermedades y los desórdenes en los cuales están

implicados los procesos angiogénicos tales como los cánceres (angiogénesis intratumoral), las enfermedades retinianas (degeneración macular relacionada con la edad: DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'age)).

- las patologías cardíacas: choque hemodinámico; las isquemias cardíacas; los ataques de reinfusión posisquémica; el infarto de miocardio, la trombosis coronaria, la insuficiencia cardíaca, la angina de pecho.

De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto de acuerdo con la invención. Esas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o solvato de dicho compuesto, así como al menos, un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dichos excipientes se eligen de acuerdo con la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el hombre de oficio.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) antedicho, o su sal, solvato

o hidrato eventual, puede ser administrado 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 enfermedades antedichos.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas de gelatina blandas o duras, los polvos, los gránulos y las soluciones 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 de acuerdo con la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

A título de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto de acuerdo con la invención en forma de comprimido, puede comprender los componentes siguientes:

Compuesto de acuerdo con la invención	50,0Cmg
Manitol	223,75Cmg
Croscaramelosa sódica	6,0Cmg
Almidón de maíz	15,0 mg

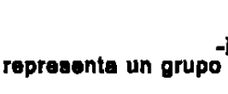
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,25Cmg
Estearato de magnesio	3,0 mg

Por vía oral, la dosis de principio activo administrada por día puede alcanzar 0,1 a 1000 mg/kg, en una o varias tomas.

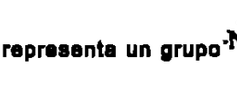
Pueden haber casos particulares en los cuales sean apropiadas dosificaciones más elevadas o más bajas; dichas dosificaciones no sales del marco de la invención. De acuerdo con la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente será determinada por el médico de acuerdo con el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

La presente invención, de acuerdo con otro de sus aspectos, se refiere también a un método de tratamiento de las patologías antes indicadas que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o hidratos o solvatos.

- B representa un grupo  ;

- D representa un grupo  ;

- E representa un grupo  ;

- G representa un grupo  ;

- R_5 y R_6 representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6), alilo, alk(C_2-C_4) -O-alquilo(C_1-C_4), alk(C_2-C_4)-OH, alk(C_1-C_3)-CON(R_4)$_2$, alk(C_2-C_3)-NHCO-alquilo(C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquilmetilo(C_3-C_7), -CO-alquilo(C_1-C_4), pirrolidinilo eventualmente substituido por un grupo -CO-alquilo(C_1-C_4), bencilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiranilmetilo, dimetiltetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrofurilmetilo;
- o R_5 y R_6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre: aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, perhidroazepinilo, morfolinilo, piperazinilo, tropanilo, quinuclidinilo, 2-

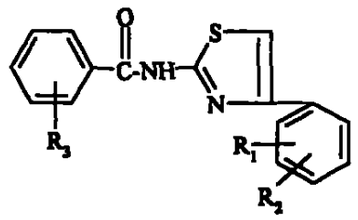
azabiciclo[2,2,1]heptanilo, 2-azabiciclo [2,2,2]octanilo, dichos radicales heterocíclicos están no substituidos o substituidos por un grupo fenilo, halogenofenilo, trifluorometilfenilo, trifluorometilo, hidroxi, metoxi, hidroximetilo, metoximetilo, formamido, trifluoroacetilamino, un grupo $-NR_4R_7$, tetrahidropiran-4-ilamino, $-CON(R_4)_2$, $-CONR_4R'_4$, $-CH_2CON(R_4)_2$, alquilo(C_1-C_4)-$CONR_4$-, cicloalquilo(C_3-C_8)-$CONR_4$-, alquilo(C_1-C_4)-$OCONR_4$-, cicloalquilo(C_3-C_8)-$OCONR_4$-, (alquilo(C_1-C_4)-OCO-)$_2N$-, alquilo(C_1-C_4)-COO-; o substituidos por uno o varios grupos metilo;

- R'_4 representa un grupo $(CH_2)_s$ unido al átomo de carbono portador de $-CONR_4R'_4$;
- R_7 representa un átomo de hidrógeno, un alquilo(C_1-C_4), un grupo $-SO_2CH_3$ o R_4 y R_7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos constituyen un radical pirrolidinilo o piperidinilo;
- p representa 1, 2, 3, 4 ó 5;
- q representa 0, 1 ó 2;
- r representa 1 ó 2;
- s representa 2 ó 3;
- p + q es inferior o igual a 5;
- p + r es inferior o igual a 5;
- alk representa un alquileno;

a condición de que R_1 y R_2 no sean simultáneamente un

átomo de hidrógeno, en estado de base o de sal de adición con un ácido, así como también en estado de hidrato o de solvato.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 que responden a la fórmula (I'):



(I')

en la cual:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), trifluoroetilo, hidroxilo, alcoxi(C_1-C_4), trifluorometoxi, trifluoroetoxi, cicloalquiloxi(C_3-C_8), aliloxi, ciclopropilmetoxi, alquiltio(C_1-C_4);
- R_2 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_8), trifluoroetilo, perfluoroalquilo (C_1-C_4), cicloalquilo(C_3-C_{10}), fenilo, alcoxi(C_1-C_8), trifluorometoxi, trifluoroetoxi, aliloxi, cicloalquilmetoxi(C_3-C_8), cicloalquiloxi(C_3-C_8), cicloalquilmetilo(C_3-C_8);
- R_3 representa un grupo elegido entre:

a) a1) -O-alk(C_2-C_4)-A;

a2) -O-alk(C_1-C_4)-B;

a3) -O-E;

b) -alk(C_1-C_4)-A;

c) -B;

d) d1) -alk(C_1-C_4)-NR_4-alk(C_2-C_3)-A;

d2) -alk(C_1-C_4)-NR_4-alk(C_1-C_3)-B;

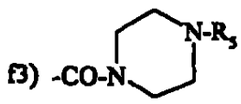
e) e1) -$CONR_4$-alk(C_2-C_4)-A;

e2) -$CONR_4$-alk(C_1-C_4)-B;

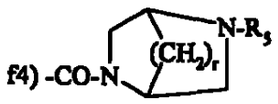
e3) -$CONR_4$-E;

f) f1) -CO-D-alk(C_1-C_2)-A;

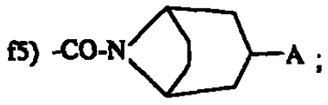
f2) -CO-G-A;

f3) 

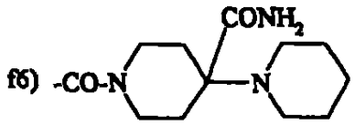
;

f4) 

;

f5) 

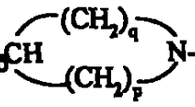
;

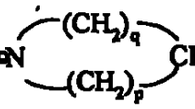
f6) 

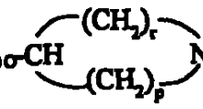
;

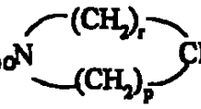
- R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4);

- A representa un grupo NR_5R_6;

- B representa un grupo  ;

- D representa un grupo  ;

- E representa un grupo  ;

- G representa un grupo  ;

- R_5 y R_6 representan cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6), alilo, alk(C_2-C_4)-O-alquilo(C_1-C_4), alk(C_2-C_4)-OH, alk(C_1-C_3)-CON(R_4)$_2$, alk(C_2-C_3)-NHCO-alquilo(C_1-C_4), cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquilmetilo(C_3-C_7), bencilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiranilmetilo, dimetiltetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrofurilmetilo;

- o R_5 y R_6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos constituyen un radical heterocíclico elegido entre: aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, perhidroazepinilo, morfolinilo,

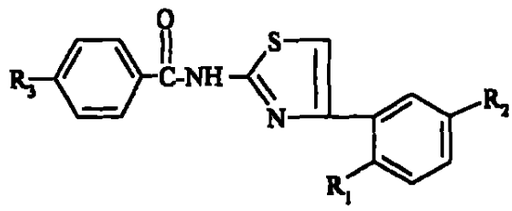
piperazinilo, tropanilo, quinuclidinilo, 2-azabiciclo[2,2,1]heptanilo, 2-azabiciclo[2,2,2] octanilo, dichos radicales heterocíclicos están no substituidos o substituidos por un grupo fenilo, halógenofenilo, trifluorometilfenilo, trifluorometilo, hidroxi, metoxi, hidroximetilo, metoximetilo, formamido, trifluoroacetilamino, un grupo $-NR_4R_7$, tetrahidropiran-4-ilamino , $-CON(R_4)_2$, $-CONR_4R'_4$, $-CH_2CON(R_4)_2$, alquilo(C_1-C_4)-$CONR_4$-, alquilo(C_1-C_4)-$OCONR_4$-, alquilo(C_1-C_4)-COO-; o substituidos por uno o varios grupos metilo;

- R'_4 representa un grupo $(CH_2)_s$ unido al átomo de carbono portador de $-CONR_4R'_4$;
- R_7 representa un átomo de hidrógeno, un alquilo(C_1-C_4), o R_4 y R_7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos constituyen un radical pirrolidinilo o piperidinilo;
- p representa 1, 2, 3, 4 ó 5;
- q representa 0, 1 ó 2;
- r representa 1 ó 2;
- s representa 2 ó 3;
- p + q es inferior o igual a 5;
- p + r es inferior o igual a 5;
- alk representa un alquileno;

a condición de que R_1 y R_2 no sean simultáneamente un átomo de hidrógeno, en estado de base o de sal de

adición con un ácido, así como también en estado de hidrato o de solvato.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 de fórmula:



(Ia)

en la cual R_1, R_2, R_3 son tal como se han definido para (I), en estado de base o de sal de adición con un ácido, así como también en estado de hidrato o de solvato.

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, de fórmula (Ia) en la cual:

- R_1 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), trifluorometilo hidroxilo, alcoxi(C_1-C_4), cicloalquiloxi(C_3-C_8), aliloxi, ciclopropilmetoxi, alquiltio(C_1-C_4); y/o
- R_2 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_8), cicloalquilo(C_3-C_{10}), fenilo, alcoxi(C_1-C_8), aliloxi, cicloalquilmetoxi(C_3-C_8), cicloalquiloxi(C_3-C_8), cicloalquilmetilo(C_3-C_8); y/o
- R_3 representa un grupo elegido entre los grupos a), b), c), d), e), f), tal como se los ha definido para (I) en la reivindicación 1.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4, de fórmula (Ia) en la cual:

   - R_1 representa un grupo alcoxi(C_1-C_4), ciclopropilmetoxi o alquiltio(C_1-C_4); y/o

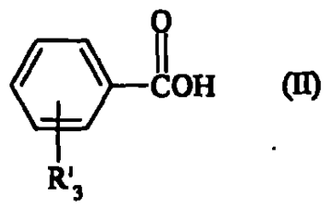
   - R_2 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_8), trifluorometilo, cicloalquilo(C_3-C_{10}) o alcoxi(C_1-C_8); y/o

   - R_3 representa un grupo f2 o e2

   en estado de base o de sal de adición con un ácido; así como también en estado de hidrato o de solvato.

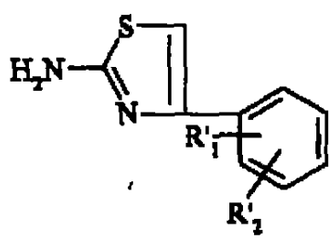
6. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizado porque:

   se trata un derivado funcional de un ácido de fórmula:



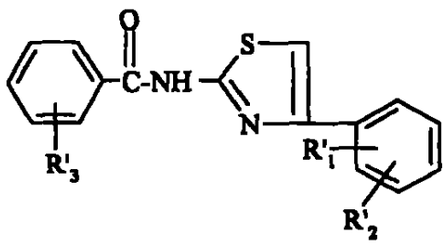
(II)

en la cual R'_3 representa R_3 tal como se ha definido anteriormente para (I) o un precursor de R_3, por un derivado de 2-aminotiazol de fórmula:



(III)

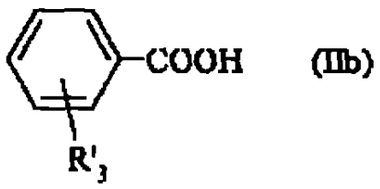
en la cual R'_1 y R'_2 representan respectivamente R_1 y R_2 o precursores de R_1 y R_2 tal como se los ha definido para (I); luego, dado el caso, se transforma el compuesto así obtenido de fórmula:



(IV)

en la cual R'_1, R'_2 y R'_3 son respectivamente R_1, R_2 o R_3 precursores de R_1, R_2 y R_3, en un compuesto de fórmula (I).

7. Compuestos de fórmula:



(IIb)

en la cual R'_3 representa R_3 elegido entre:

un grupo b): alk(C_1_C_4)_A

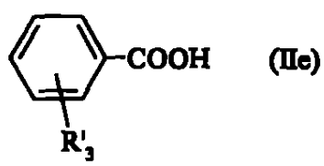
o c): B

en la cual los grupos A y B son tal como se han definido para

(I), a condición de que cuando alk(C_1_C_4) representa un metileno, B sea diferente de piperidinilo; o R'_3 representa un precursor de R_3, en especial, un grupo en el cual las funciones amina y/o hidroxilo eventualmente presentes están protegidas;

así como sus ésteres alifáticos (C_1_C_4) o sus ésteres bencílicos no substituidos o substituidos en el fenilo por un grupo metoxi.

8. Compuestos de fórmula:

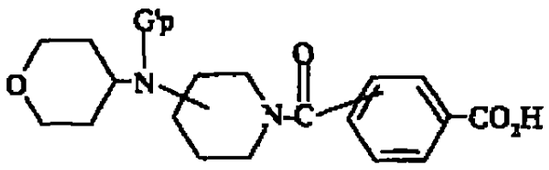


(IIe)

en la cual R'_3 representa R_3 elegido entre un grupo e2), e3), f1), f2), f3), f4), f5), f6) tal como se han definido para (I); o R'3 representa un grupo precursor de R_3, en especial, un grupo en el cual las funciones amina y/o hidroxilo eventualmente presentes están protegidas;

así como sus ésteres alifáticos (C_1_C_4) o bencílicos no substituidos o substituidos en el fenilo por un grupo metoxi.

9. Ácidos de fórmula:

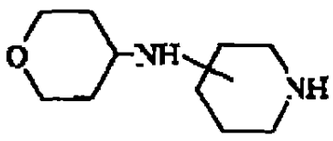


(XXXXV) o (XXXXIII)

en la cual G'p representa hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno tal como: Boc, Fmoc, benciloxicarbonilo, bencilo o alcanoilo(C_1_C_4),

así como sus ésteres alquílicos (C_1_C_4) de fórmula (XXXXIV) o sus ésteres bencílicos no substituidos o substituidos en el fenilo por un grupo metoxi.

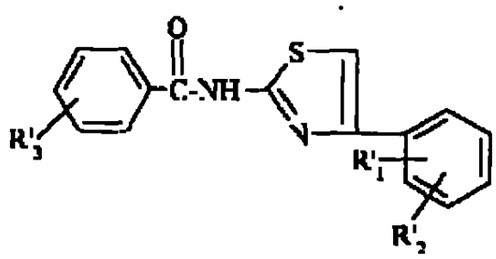
10. Compuesto de fórmula:



(XXXXVIIIbis)

en la cual las funciones amina son libres o están protegidas por un grupo protector, tal como por ejemplo un grupo Fmoc, bencilo, terbutoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o alcanoilo(C_1_C_4).

11. Compuestos de fórmula:



(IV)

en la cual:

_ R'_1 y R'_2 representan respectivamente R_1 o R_2 o precursores de R_1 y R_2 tal como se ha definido para los compuestos de fórmula (I);

_ R'_3 representa un grupo elegido entre:

. _OPg, siendo Pg un grupo protector tal como *terbutilo*, benzoilo o arilsulfonilo (fenilsulfonilo, tolilsulfonilo o naftilsulfonilo);

. _O_alk(C_1_C_3)_Q, siendo Q un grupo dimetoximetilo, dietoximetilo o formilo;

. _O_alk(C_2_C_4)_OX, donde X representa un átomo de hidrógeno, un grupo tetrahidropiranilo o un grupo SO_2R', y R' es un grupo metilo o tolilo;

. _alk(C_1_C_3)_Q;

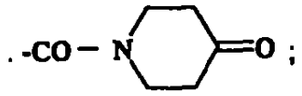
. _alk(C_1_C_4)_Hal, donde Hal representa un átomo de

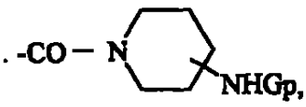
halógeno;

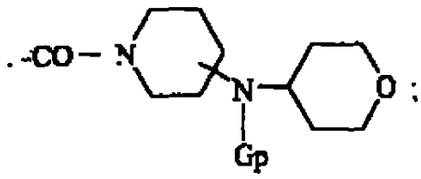
. _I;

. _COOH; _COOR con R que representa un átomo de hidrógeno, un alquilo(C_1_C_4), o un bencilo no substituido o substituido en el fenilo por un grupo metoxi;

. _CONH_alk(C_1_C_3)_Q;







. a) a1) _O_alk(C_2_C_4)_A';

a2) _O_alk(C_1_C_4)_B';

a3) _O_E';

. b) _alk(C_1_C_4)_A';

. c) _B';

. d) d1) _alk(C_1_C_4)_NR_4_alk(C_2_C_3)_A';

d2) _alk(C_1_C_4)_NR_4_alk(C_1_C_3)_B';

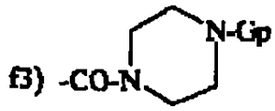
. e) e1) _$CONR_4$_alk(C_2_C_4)_A';

e2) _$CONR_4$_alk(C_1_C_4)_B';

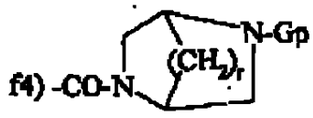
e3) _$CONR_4$_E';

. f) f1) _CO_D_alk(C_1_C_2)_A';

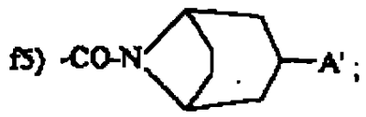
f2) _CO_G_A';

f3) 

;

f4) 

;

f5) 

;

en la cual:

_ A', B', E' representan respectivamente los grupos A, B, E tal como se han definido para (I) en los cuales R_5 es reemplazado por Gp;

_ Gp representa un grupo protector de nitrógeno tal como: Boc, Fmoc, alcanoilo(C_1_C_4), benciloxicarbonilo o bencilo.

12. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 11 de fórmula (IV) en la cual:

_ R'_1 está en posición _2 del fenilo y es tal como se ha definido R_1 para (I);

_ R'_2 está en posición _5, del fenilo y es tal como se ha definido R_2 para (I);

_ R'_3 está en posición _4 del otro grupo fenilo y es tal como se ha definido en la reivindicación 10.

13. Medicamento, **caracterizado** porque comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal de adición de ese compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

14. Composición farmacéutica, **caracterizada** porque comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de ese compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Utilización de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y a la prevención de cualquier enfermedad en la que estén

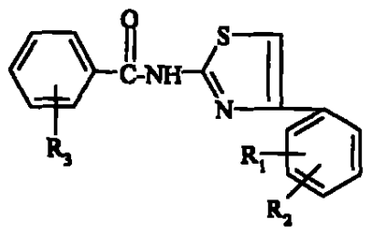
implicadas las quimioquinas.

16. Utilización de acuerdo con la reivindicación 15 para la prevención y el tratamiento de las enfermedades y de los síndromes inmunoinflamatorios agudos o crónicos tales como la aterosclerosis, de las enfermedades alérgicas así como de las enfermedades en las cuales estén implicados los procesos angiogénicos.

17. Utilización de acuerdo con la reivindicación 15 para la prevención y el tratamiento de las enfermedades virales o bacterianas, las patologías cardíacas, la obesidad.

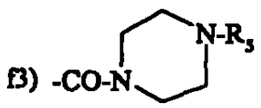
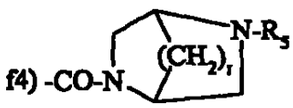
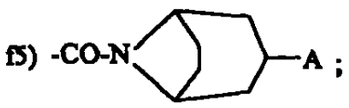
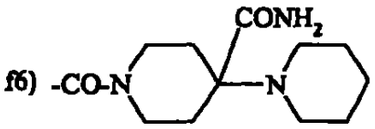
RESUMEN

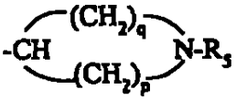
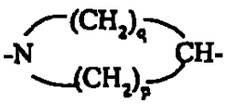
La invención se refiere a derivados de 2-acilamino-4-feniltiazol de fórmula general (I):



(I)

Procedimiento de preparación y su aplicación en terapéutica.

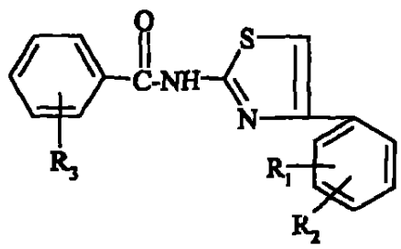
- R_3 représente un groupe choisi parmi :
  - a) a1) -O-(C_2-C_4)alk-A ;
    a2) -O-(C_1-C_4)alk-B ;
    a3) -O-E ;
  - b) -(C_1-C_4)alk-A ;
  - c) -B ;
  - d) d1) -(C_1-C_4)alk-NR_4-(C_2-C_3)alk-A ;
    d2) -(C_1-C_4)alk-NR_4-(C_1-C_3)alk-B ;
  - e) e1) -$CONR_4$-(C_2-C_4)alk-A ;
    e2) -$CONR_4$-(C_1-C_4)alk-B ;
    e3) -$CONR_4$-E ;
  - f) f1) -CO-D-(C_1-C_2)alk-A ;
    f2) -CO-G-A ;
    f3)  ;
    f4)  ;
    f5)  ;
    f6)  ;

- R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle ;
- A représente un groupe NR_5R_6 ;
- B représente un groupe  ;
- D représente un groupe  ;

RECTIFIED SHEET (RULE 91) ISA/EP

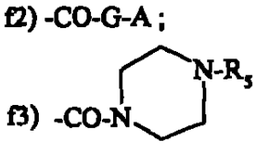
REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule (I) :



(I)

dans laquelle :

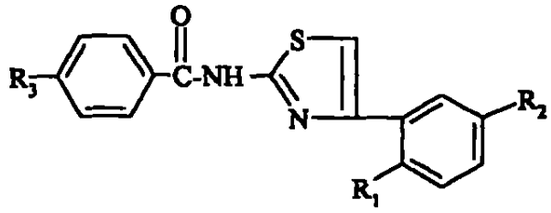
- R_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe $(C_1\text{-}C_4)$alkyle, trifluoroéthyle, hydroxyle, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxy, trifluorométhoxy, trifluoroéthoxy, $(C_3\text{-}C_8)$ cycloalkyloxy, allyloxy, cyclopropylméthoxy, $(C_1\text{-}C_4)$alkylthio ;
- R_2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe $(C_1\text{-}C_8)$alkyle, trifluoroéthyle, perfluoro$(C_1\text{-}C_4)$alkyle, $(C_3\text{-}C_{10})$cycloalkyle, phényle, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxy, trifluorométhoxy, trifluoroéthoxy, allyloxy, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkylméthoxy, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkyloxy, $(C_3\text{-}C_8)$cycloalkylméthyle ;
- R_3 représente un groupe choisi parmi :
  - a) a1) -O-$(C_2\text{-}C_4)$alk-A ;
    a2) -O-$(C_1\text{-}C_4)$alk-B ;
    a3) -O-E ;
  - b) -$(C_1\text{-}C_4)$alk-A ;
  - c) -B ;
  - d) d1) -$(C_1\text{-}C_4)$alk-NR_4-$(C_2\text{-}C_3)$alk-A ;
    d2) -$(C_1\text{-}C_4)$alk-NR_4-$(C_1\text{-}C_3)$alk-B ;
  - e) e1) -$CONR_4$-$(C_2\text{-}C_4)$alk-A ;
    e2) -$CONR_4$-$(C_1\text{-}C_4)$alk-B ;
    e3) -$CONR_4$-E ;
  - f) f1) -CO-D-$(C_1\text{-}C_2)$alk-A ;
    f2) -CO-G-A ;
    f3)  ;

RECTIFIED SHEET (RULE 91) ISA/EP

- r représente 1 ou 2 ;
- s représente 2 ou 3 ;
- p + q étant inférieur ou égal à 5 ;
- p + r étant inférieur ou égal à 5 ;
- alk représente un alkylène ;

à la condition que R_1 et R_2 ne soient pas simultanément un atome d'hydrogène, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

3. Composés selon la revendication 1 ou 2 de formule :



(Ia)

dans laquelle R_1, R_2, R_3 sont tels que définis pour (I), à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

4. Composés selon la revendication 3, de formule (Ia) dans laquelle :
- R_1 représente un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_4)alkyle, hydroxyle, (C_1-C_4)alcoxy, (C_3-C_8)cycloalkyloxy, allyloxy, cyclopropylméthoxy, (C_1-C_4)alkylthio ; et/ou
- R_2 représente un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_8)alkyle, trifluorométhyle, (C_3-C_{10})cyclo-alkyle, phényle, (C_1-C_8)alcoxy, allyloxy, (C_3-C_8)cycloalkylméthoxy, (C_3-C_8)cycloalkyloxy, (C_3-C_8)cycloalkylméthyle ; et/ou
- R_3 représente un groupe choisi parmi les groupes a), b), c), d), e), f), tels que définis pour (I) à la revendication 1.

5. Composés selon la revendication 4, de formule (Ia) dans laquelle :
- R_1 représente un groupe (C_1-C_4)alcoxy, cyclopropylméthoxy ou (C_1-C_4)alkylthio ; et/ou
- R_2 représente un atome d'halogène, un groupe (C_1-C_8)alkyle, trifluorométhyle, (C_3-C_{10})cycloalkyle ou (C_1-C_8)alcoxy ; et/ou
- R_3 représente un groupe f2 ou e2

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

6. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que :

RECTIFIED SHEET (RULE 91) ISA/EP

. c) -B' ;

. d) d1) -(C_1-C_4)alk-NR_4-(C_2-C_3)alk-A' ;

d2) -(C_1-C_4)alk-NR_4-(C_1-C_3)alk-B' ;

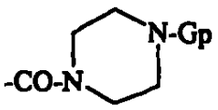
. e) e1) -$CONR_4$-(C_2-C_4)alk-A' ;

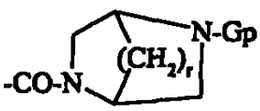
e2) -$CONR_4$-(C_1-C_4)alk-B' ;

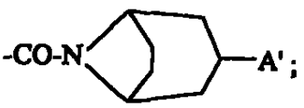
e3) -$CONR_4$-E' ;

. f) f1) -CO-D-(C_1-C_2)alk-A' ;

f2) -CO-G-A' ;

f3)  ;

f4)  ;

f5) 

dans laquelle :

- A', B', E' représentent respectivement les groupes A, B, E tels que définis pour (I) dans lesquels R_5 est remplacé par Gp ;
- Gp représente un groupe protecteur de l'azote choisi parmi : Boc, Fmoc, (C_1-C_4)alcanoyle, benzyloxycarbonyle ou benzyle.

12. Composés selon la revendication 11 de formule (IV) dans laquelle :
- R'_1 est en position -2 du phényle et est tel que R_1 défini pour (I) ;
- R'_2 est en position -5, du phényle et est tel que R_2 défini pour (I) ;
- R'_3 est en position -4 de l'autre groupe phényle et est tel que défini à la revendication 11.

13. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).

14. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

RECTIFIED SHEET (RULE 91) ISA/EP

aliloxi, ciclopropilmetoxi, alquiltio(C_1-C_4);

- R_2 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_8), trifluoroetilo, perfluoroalquilo(C_1-C_4), cicloalquilo(C_3-C_{10}), fenilo, alcoxi(C_1-C_8), trifluorometoxi, trifluoroetoxi, aliloxi, cicloalquilmetoxi(C_3-C_8), cicloalquiloxi(C_3-C_8), cicloalquilmetilo(C_3-C_8);

- R3 representa un grupo elegido entre:

a) a1) -O-alk(C_2-C_4)-A;

a2) -O-alk(C_1-C_4)-B;

a3) -O-E;

b) -alk(C_1-C_4)-A;

c) -B;

d) d1) -alk(C_1-C_4)-NR_4-alk(C_2-C_3)-A;

d2) -alk(C_1-C_4)-NR_4-alk(C_1-C_3)-B;

e) e1) -$CONR_4$-alk(C_2-C_4)-A;

e2) -$CONR_4$-alk(C_1-C_4)-B;

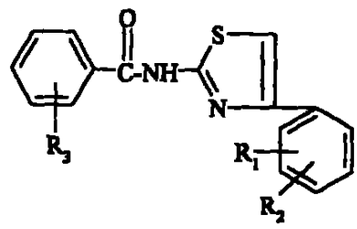
e3) -$CONR_4$-E;

f) f1) -CO-D-alk(C_1-C_2)-A;

f2) -CO-G-A;

REIVINDICACIONES

1. Compuestos que responden a la fórmula (I):



(I)

en la cual:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), trifluoroetilo, hidroxilo, alcoxi(C_1-C_4), trifluorometoxi, trifluoroetoxi, cicloalquiloxi(C_3-C_8), aliloxi, ciclopropilmetoxi, alquiltio(C_1-C_4);
- R_2 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_8), trifluoroetilo, perfluoroalquilo (C_1-C_4), cicloalquilo(C_3-C_{10}), fenilo, alcoxi(C_1-C_8), trifluorometoxi, trifluoroetoxi, aliloxi, cicloalquilmetoxi(C_3-C_8), cicloalquiloxi(C_3-C_8), cicloalquilmetilo(C_3-C_8);
- R_3 representa un grupo elegido entre:

a) a1) -O-alk(C_2-C_4)-A;
   a2) -O-alk(C_1-C_4)-B;
   a3) -O-E;

b) -alk(C_1-C_4)-A;

c) -B;

d) d1) -alk(C_1-C_4)-NR_4-alk(C_2-C_3)-A;

d2) -alk(C_1-C_4)-NR_4-alk(C_1-C_3)-B;

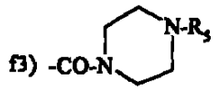
e) e1) -$CONR_4$-alk(C_2-C_4)-A;

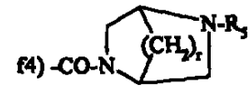
e2) -$CONR_4$-alk(C_1-C_4)-B;

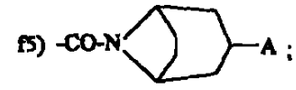
e3) -$CONR_4$-E;

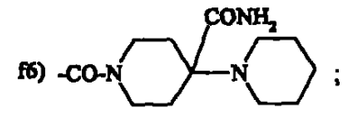
f) f1) -CO-D-alk(C_1-C_2)-A;

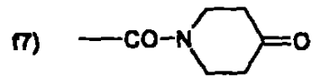
f2) -CO-G-A;

f3)  ;

f4)  ;

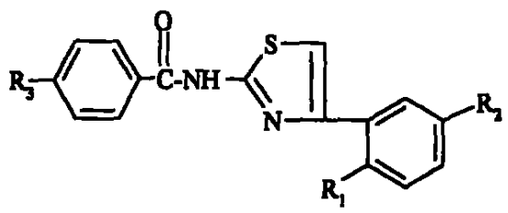
f5)  ;

f6)  ;

f7)  ;

adición con un ácido, así como también en estado de hidrato o de solvato.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 de fórmula:



(Ia)

en la cual R_1, R_2, R_3 son tal como se han definido para (I), en estado de base o de sal de adición con un ácido, así como también en estado de hidrato o de solvato.

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, de fórmula (Ia) en la cual:

- R_1 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4), hidroxilo, alcoxi(C_1-C_4), cicloalquiloxi(C_3-C_8), aliloxi, ciclopropilmetoxi, alquiltio(C_1-C_4); y/o

- R_2 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_8), trifluorometilo, cicloalquilo(C_3-C_{10}), fenilo, alcoxi(C_1-C_8), aliloxi, cicloalquilmetoxi(C_3-C_8), cicloalquiloxi(C_3-C_8), cicloalquilmetilo(C_3-C_8); y/o

- R_3 representa un grupo elegido entre los grupos a), b), c), d), e), f), tal como se los ha definido para (I) en la reivindicación 1.

12. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 11 de fórmula (IV) en la cual:

_ R'_1 está en posición _2 del fenilo y es tal como se ha definido R_1 para (I);

_ R'_2 está en posición _5, del fenilo y es tal como se ha definido R_2 para (I);

_ R'_3 está en posición _4 del otro grupo fenilo y es tal como se ha definido en la reivindicación 11.

13. Medicamento, **caracterizado** porque comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal de adición de ese compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

14. Composición farmacéutica, **caracterizada** porque comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de ese compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Utilización de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la

225

La demande d'examen préliminaire international doit être présentée directement à l'administration chargée de l'examen préliminaire international qui est compétente ou, si plusieurs administrations sont compétentes, à l'une d'entre elles, au choix du déposant. Le déposant peut indiquer le nom complet ou le code à deux lettres de cette administration au-dessus de la ligne qui suit :

IPEA/ EP

PCT

CHAPITRE II

DEMANDE D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

selon l'article 31 du Traité de coopération en matière de brevets :
Le soussigné requiert que la demande internationale spécifiée ci-après fasse l'objet d'un examen préliminaire international conformément au Traité de coopération en matière de brevets.

Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

Administration chargée de l'examen préliminaire international	Date de réception de la demande d'examen préliminaire international

Cadre n° I IDENTIFICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE

Référence du dossier du déposant ou du mandataire: SSL0120/PM

Demande internationale n°	Date du dépôt international *(jour/mois/année)*	Date de priorité (la plus ancienne) *(jour/mois/année)*
PCT/FR2004/000981	22/04/2004	25/04/2003

Titre de l'invention
DERIVES DE 2-ACYLAMINO-4-PHENYLTHIAZOLE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN TANT QU'ANTAGONISTES DES CHIMIOKINES.

Cadre n° II DÉPOSANT(S)

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)*

sanofi-aventis
174 avenue de France
FR - 75013 PARIS

n° de téléphone

n° de télécopieur

n° de téléimprimeur

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité (nom de l'État) :	Domicile (nom de l'État) :
FR	FR

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)*

CARAYON Pierre
430 rue Jean Thuile
FR - 34090 MONTPELLIER

Nationalité (nom de l'État) :	Domicile (nom de l'État) :
FR	FR

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)*

CASELLAS Pierre
10 rue Carl Von Linné
FR - 34090 MONTPELLIER

Nationalité (nom de l'État) :	Domicile (nom de l'État) :
FR	FR

[X] D'autres déposants sont indiqués sur une feuille annexe.

Feuille n° ...2..

Demande internationale n°
PCT/FR2004/000981

Suite du cadre n° II DÉPOSANT(S)

Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la demande d'examen préliminaire international.

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)*

FLOUTARD Daniel
5 allée des Cigales
FR - 34980 COMBAILLAUX

Nationalité (nom de l'État) :	Domicile (nom de l'État) :
FR	FR

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)*

FRAISSE Pierre
76 rue Serge Lifar
FR - 34080 MONTPELLIER

Nationalité (nom de l'État) :	Domicile (nom de l'État) :
FR	FR

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)*

JEGHAM Samir
206 rue des Asphodelles
FR - 34980 MONTFERRIER-SUR-LEZ

Nationalité (nom de l'État) :	Domicile (nom de l'État) :
TN	FR

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)*

LABEEUW Bernard
22 rue Paul Eluard
FR - 34080 MONTPELLIER

Nationalité (nom de l'État) :	Domicile (nom de l'État) :
FR	FR

☐ D'autres déposants sont indiqués sur une autre feuille annexe.

227

Feuille n° 3

Demande internationale n°
PCT/FR2004/000981

Cadre n° III MANDATAIRE OU REPRÉSENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

La personne indiquée ci-dessous est [X] mandataire [ ] représentant commun

et [X] a été désignée à une date antérieure; elle représente aussi le ou les déposants pour l'examen préliminaire international.

[ ] est désignée par la présente; toute désignation antérieure de mandataires ou d'un représentant commun est de ce fait révoquée.

[ ] est désignée par la présente, spécialement pour la procédure devant l'administration chargée de l'examen préliminaire international, en sus du ou des mandataires ou du représentant commun désignés antérieurement.

Nom et adresse : *(Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, dénomination officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)*

MONAIN Patrice
sanofi-aventis
174 avenue de France
FR - 75013 PARIS

n° de téléphone
+ 33 1 55 71 63 60

n° de télécopieur
+ 33 1 55 71 61 20

n° de téléimprimeur

n° sous lequel le mandataire est inscrit auprès de l'office

[ ] **Adresse pour la correspondance** : cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est ou n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.

Cadre n° IV BASE DE L'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Déclaration concernant les modifications :*

1. Le déposant souhaite que l'examen préliminaire international commence sur la base suivante :

[ ] la demande internationale telle qu'elle a été déposée initialement

la description
[ ] telle qu'elle a été déposée initialement
[ ] telle qu'elle a été modifiée en vertu de l'article 34

les revendications
[ ] telles qu'elles ont été déposées initialement
[ ] telles qu'elles ont été modifiées en vertu de l'article 19 (avec, le cas échéant, la déclaration jointe aux modifications)
[ ] telles qu'elles ont été modifiées en vertu de l'article 34

les dessins
[ ] tels qu'ils ont été déposés initialement
[ ] tels qu'ils ont été modifiés en vertu de l'article 34

2. [ ] Le déposant souhaite que les modifications apportées aux revendications en vertu de l'article 19 soient considérées comme écartées.

3. [ ] Le déposant souhaite que le commencement de l'examen préliminaire international soit différé jusqu'à l'expiration du délai applicable en vertu de la règle 69.1.d).

4. [ ] Le déposant demande expressément que l'examen préliminaire international soit entrepris avant l'expiration du délai applicable en vertu de la règle 54*bis*.1.a).

* Lorsque aucune case n'est cochée, l'examen préliminaire international commencera sur la base de la demande internationale telle qu'elle a été déposée initialement ou, si l'administration chargée de l'examen préliminaire international reçoit copie des modifications apportées aux revendications en vertu de l'article 19 ou des modifications apportées à la demande internationale en vertu de l'article 34 avant d'avoir commencé à rédiger une opinion écrite ou le rapport d'examen préliminaire international, sur la base de la demande internationale ainsi modifiée.

Langue : l'examen préliminaire international sera effectué en FRANCAIS, **qui est**

[X] la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée.

[ ] la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale.

[X] la langue de publication de la demande internationale.

[ ] la langue de la traduction (qui sera) remise aux fins de l'examen préliminaire international.

Cadre n° V ÉLECTION D'ÉTATS

Le dépôt de la présente demande d'examen préliminaire international vaut élection de tous les États contractants qui sont désignés et qui sont liés par le chapitre II du PCT.

228

Feuille n° ...4...

Demande internationale n°
PCT/FR2004/000981

Cadre n° VI BORDEREAU

Aux fins de l'examen préliminaire international, les éléments suivants, établis dans la langue indiquée au cadre n° IV, sont joints à la présente demande d'examen :

			Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international	
			reçu	non reçu
1. traduction de la demande internationale	:	feuilles	☐	☐
2. modifications selon l'article 34	:	feuilles	☐	☐
3. copie (ou, si elle est exigée, traduction) des modifications selon l'article 19	:	feuilles	☐	☐
4. copie (ou, si elle est exigée, traduction) de la déclaration selon l'article 19	:	feuilles	☐	☐
5. lettre	:	feuilles	☐	☐
6. autres pièces *(préciser)*	:	feuilles	☐	☐

Le ou les éléments cochés ci-après sont aussi joints à la demande d'examen préliminaire international :

1. ☒ feuille de calcul des taxes
2. ☐ original du pouvoir distinct
3. ☐ original du pouvoir général
4. ☐ copie du pouvoir général; le cas échéant, numéro de référence :
5. ☐ explication de l'absence d'une signature
6. ☐ listage des séquences sous forme déchiffrable par ordinateur
7. ☐ tableaux relatifs au listage des séquences sous forme déchiffrable par ordinateur
8. ☐ autres éléments *(préciser)* :

Cadre n° VII SIGNATURE DU DÉPOSANT, DU MANDATAIRE OU DU REPRÉSENTANT COMMUN

À côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et, si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la demande d'examen préliminaire international, à quel titre l'intéressé signe.

MONAIN Patrice

Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

1. Date effective de réception de la DEMANDE D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL :

2. Date modifiée de réception de la demande d'examen préliminaire international, en cas de CORRECTIONS apportées en vertu de la règle 60.1.b) :

3. ☐ La demande d'examen préliminaire international a été reçue PLUS DE 19 mois après la date de priorité et le point 4 ou 5 n'est pas applicable.
   ☐ Le déposant a été informé en conséquence.
4. ☐ La demande d'examen préliminaire international a été reçue DANS LE DÉLAI de 19 mois à compter de la date de priorité, prorogé en vertu de la règle 80.5.
5. ☐ Bien que la demande d'examen préliminaire international ait été reçue plus de 19 mois après la date de priorité, le retard à l'arrivée est EXCUSÉ en vertu de la règle 82.
6. ☐ La demande d'examen préliminaire international a été reçue APRÈS l'expiration du délai en vertu de la règle 54*bis*.1.a) et le point 7 ou 8 n'est pas applicable.
7. ☐ La demande d'examen préliminaire international a été reçue DANS LE DÉLAI en vertu de la règle 54*bis*.1.a), prorogé en vertu de la règle 80.5.
8. ☐ Bien que la demande d'examen préliminaire international ait été reçue après l'expiration du délai en vertu de la règle 54*bis*.1.a), le retard à l'arrivée est EXCUSÉ en vertu de la règle 82.

Réservé au Bureau international

Demande d'examen préliminaire international reçue de l'administration chargée de l'examen préliminaire international le :

229

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE À DONNER	voir le formulaire PCT/ISA/220 et, le cas échéant, le point 5 ci-après.
SSL0120/PM		
Demande internationale n°	Date du dépôt international *(jour/mois/année)*	(Date de priorité (la plus ancienne) *(jour/mois/année)*
PCT/FR2004/000981	22/04/2004	25/04/2003
Déposant		
SANOFI-AVENTIS		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 7 feuilles.

[X] Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. **Base du rapport**
   a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

      [ ] La recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration chargée de la recherche internationale (règle 23.1(b)).

   b. [ ] En ce qui concerne la ou les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale, (le cas échéant), voir le cadre n° I.

2. [X] **Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche** (voir le cadre n° II).

3. [ ] **Il y a absence d'unité de l'invention** (voir le cadre n° III).

4. En ce qui concerne le **titre**,

   [ ] le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

   [X] le texte a été établi par l'administration chargée de la recherche internationale et a la teneur suivante:

   DERIVES DE 2-ACYLAMINO-4-PHENYLTHIAZOLE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION EN TANT QU'ANTAGONISTES DES CHIMIOKINES

5. En ce qui concerne l'**abrégé**,

   [X] le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

   [ ] le texte, reproduit dans le cadre n° IV, a été établi par l'administration chargée de la recherche internationale conformément à la règle 38.2(b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration chargée de la recherche internationale dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. En ce qui concerne les **dessins**,

   a. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la figure n° _____

      [ ] proposée par le déposant.

      [ ] proposée par l'administration chargée de la recherche internationale, parce que le déposant n'a pas proposé de figure.

      [ ] proposée par l'administration chargée de la recherche internationale, parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

   b. [ ] Aucune des figures n'est publiée avec l'abrégé.

230

RAPP RT DE RECHERCHE INTERNATI NALE

Demande internationale No
PCT/FR2004/000981

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D417/12 C07D277/46 C07D417/14 C07D487/08 C07D471/10
C07D451/02 A61K31/427 A61P29/00 A61P37/08 A61P35/00
A61P9/10

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)
CIB 7 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 réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 001 727 A (FABRE, PIERRE, S. A., FR.) 30 mai 1979 (1979-05-30) revendications 1,5,6; exemples 7,8,15	1-6, 11-17
Y	LOMBARDINO, JOSEPH G. ET AL: "Potent antiinflammatory N-heterocyclic 3-carboxamides of 4-hydroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazine 1,1-dioxide" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 16(5), 493-6, 1973, XP000938875 exemple 3; tableau II	1-6, 11-17
Y	WO 02/051397 A (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD., JAPAN) 4 juillet 2002 (2002-07-04) revendications 7-10; exemple 141 & EP 1 344 525 A 17 septembre 2003 (2003-09-17)	1-6, 11-17

-/—

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] 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

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
3 novembre 2004	15/11/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Schuemacher, A

3

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (janvier 2004)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATI NALE

Demande Internationale No
PCT/FR2004/000981

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 02/066460 A (PERRY MATTHEW ; BROUGH STEPHEN (GB); MCINALLY THOMAS (GB); SPRINGTHORP) 29 août 2002 (2002-08-29) compounds (Ie) on p.7;revendications 1,6	1-6, 11-17
A	US 2002/119980 A1 (SANTELLA JOSEPH B ET AL) 29 août 2002 (2002-08-29) tableaux 1,45,46,48	1-6, 11-17
Y	WO 02/081449 A (NOVARTIS A.-G., SWITZ.;NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.) 17 octobre 2002 (2002-10-17) exemple 19; tableau 1	1-6,8, 11-17
Y	WO 02/18335 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN;TORAY INDUSTRIES, INC.) 7 mars 2002 (2002-03-07) exemples 2A-2C	8
X	SAGI, KAZUYUKI ET AL: "Rational Design, Synthesis, and Structure-Activity Relationships of Novel Factor Xa Inhibitors: (2-Substituted-4-amidinophenyl)pyruvic and propionic Acids" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 46(10), 1845-1857 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2003, XP002303208 compound 18b on p.1852	8
X	US 5 656 642 A (FUJIOKA, TAKAFUMI ET AL) 12 août 1997 (1997-08-12) colonne 205; exemple 398; tableau 11	8
X	EP 0 638 553 A1 (DR. KARL THOMAE GMBH, GERMANY) 15 février 1995 (1995-02-15) page 25; exemple XXVII	8
X	PEARSON A J ET AL: "PREPARATION OF FUNCTIONALIZED P-PHENYLENEDIAMINE DERIVATIVES USING ARENE-IRON CHEMISTRY" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, vol. 61, no. 4, 1996, pages 1297-1305, XP002938137 ISSN: 0022-3263 page 1299; figure 2	8
X	DATABASE BEILSTEIN 'Online! BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002303209 Database accession no. 15473-90-2 (RN) acide p-(4-aminobutyl)-benzoique	7

-/—

3

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR2004/000981

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
	& J. PHARM. SCI., vol. 56, 1967, pages 38-42, _____	
X	DATABASE BEILSTEIN 'Online! BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002303210 Database accession no. 8555931 (RN), 7129024(RN) p.650, Schema 1 , compounds 44b, 4c and 4g; acide 4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzoique ; acide 4-pyrrolidinylmethyl-benzoique; acide 4-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-benzoique & J.MED.CHEM., vol. 43, 2 avril 2000 (2000-04-02), pages 649-663, _____	7
X	FR 2 296 497 A (ASSELIN ROBERT) 30 juillet 1976 (1976-07-30) exemple 1 _____	7
X	BLICKE F F ET AL: "Basic-alkyl Esters of p-(Aminoalkyl)-benzoic Acids" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 65, no. 12, 22 décembre 1943 (1943-12-22), pages 2281-2284, XP002130313 ISSN: 0002-7863 acide p-(3-aminopropyl) benzoique page 2283, colonne 1 _____	7
X	DD 55 034 A (H.-G. KAZMIROWSKI) 5 avril 1967 (1967-04-05) acide p-(aminomethyl)benzoique _____	7
E	JP 2004 256429 A (SANKYO CO., LTD., JAPAN) 16 septembre 2004 (2004-09-16) exemple 3b _____	8

3

Demande internationale n°
PCT/FR2004/000981

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Cadre II Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. [X] Les revendications n°s
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

Bien que les revendications 16 et 17 concernent une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit/a la composition.

2. [ ] Les revendications n°s
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:

3. [ ] Les revendications n°s
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre III Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. [ ] Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. [ ] Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

3. [ ] Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s

4. [ ] Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s

Remarque quant à la réserve

[ ] Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant

[ ] Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No
PCT/FR2004/000981

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP 0001727	A	02-05-1979	FR	2406634 A1	18-05-1979
			CA	1132574 A1	28-09-1982
			DE	2861318 D1	14-01-1982
			EP	0001727 A2	02-05-1979
			ES	474229 A1	01-04-1979
			IL	55770 A	28-02-1982
			IT	1108491 B	09-12-1985
			JP	1352893 C	11-12-1986
			JP	54061172 A	17-05-1979
			JP	61016275 B	28-04-1986
			US	4225610 A	30-09-1980
WO 02051397	A	04-07-2002	CA	2432713 A1	04-07-2002
			CN	1481238 T	10-03-2004
			EP	1344525 A1	17-09-2003
			WO	02051397 A1	04-07-2002
			JP	2002249473 A	06-09-2002
			US	2004048891 A1	11-03-2004
EP 1344525	A	17-09-2003	CA	2432713 A1	04-07-2002
			EP	1344525 A1	17-09-2003
			US	2004048891 A1	11-03-2004
			CN	1481238 T	10-03-2004
			WO	02051397 A1	04-07-2002
			JP	2002249473 A	06-09-2002
WO 02066460	A	29-08-2002	AT	276246 T	15-10-2004
			DE	60201259 D1	21-10-2004
			EP	1363902 A1	26-11-2003
			JP	2004518742 T	24-06-2004
			WO	02066460 A1	29-08-2002
			US	2004102483 A1	27-05-2004
US 2002119980	A1	29-08-2002	US	6331545 B1	18-12-2001
			US	2004186097 A1	23-09-2004
			AU	2056800 A	03-07-2000
			CA	2347912 A1	22-06-2000
			EP	1140834 A1	10-10-2001
			WO	0035877 A1	22-06-2000
WO 02081449	A	17-10-2002	BR	0208741 A	22-06-2004
			CA	2439241 A1	17-10-2002
			CZ	20032723 A3	17-12-2003
			WO	02081449 A1	17-10-2002
			EP	1379504 A1	14-01-2004
			HU	0303724 A2	01-03-2004
			JP	2004525174 T	19-08-2004
			NO	20034324 A	26-09-2003
			SK	12422003 A3	04-05-2004
			US	2004142920 A1	22-07-2004
WO 0218335	A	07-03-2002	AU	8018701 A	13-03-2002
			WO	0218335 A1	07-03-2002
US 5656642	A	12-08-1997	AT	219766 T	15-07-2002
			AU	674207 B2	12-12-1996
			AU	6292894 A	24-10-1994
			CA	2136999 A1	13-10-1994

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No
PCT/FR2004/000981

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
US 5656642	A		CN	1104412 A ,B	28-06-1995
			DE	69430861 D1	01-08-2002
			DE	69430861 T2	23-01-2003
			DK	650476 T3	22-07-2002
			EP	0650476 A1	03-05-1995
			ES	2179071 T3	16-01-2003
			HK	1003708 A1	27-09-2002
			WO	9422826 A1	13-10-1994
			JP	2825755 B2	18-11-1998
			JP	6340627 A	13-12-1994
			KR	238346 B1	02-03-2000
			PT	650476 T	29-11-2002
			US	6136826 A	24-10-2000
			US	5760058 A	02-06-1998
EP 0638553	A1	15-02-1995	DE	4326344 A1	09-02-1995
			CA	2129374 A1	06-02-1995
			JP	7179424 A	18-07-1995
FR 2296497	A	30-07-1976	FR	2296497 A1	30-07-1976
DD 55034	A		AUCUN		
JP 2004256429	A	16-09-2004	AUCUN		

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

REÇU LE 16 NOV. 2004

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGEE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE

Destinataire

SANOFI-SYNTHELABO
A l'att. de Monain, Patrice
174 Avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE ET DE L'OPINION ÉCRITE DE L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE OU DE LA DÉCLARATION

(règle 44.1 du PCT)

REPONSE DUE < 25.02.2005

[TITRE MODIFIÉ]

Référence du dossier du déposant ou du mandataire SSL0120/PM	Date d'expédition (jour/mois/année) 15/11/2004 **POUR SUITE À DONNER** voir les paragraphes 1 et 4 ci-après
Demande internationale n° PCT/FR2004/000981	Date du dépôt international (jour/mois/année) 22/04/2004
Déposant SANOFI-AVENTIS	

1. [x] Il est notifié au déposant que le rapport de recherche internationale a été établi et lui est transmis ci-joint.

   Dépôt de modifications et d'une déclaration selon l'article 19 :
   Le déposant peut, s'il le souhaite, modifier les revendications de la demande internationale (voir la règle 46):

   Quand? Le délai dans lequel les modifications doivent être déposées est de deux mois à compter de la date de transmission du rapport de recherche internationale.

   Où? Directement auprès du Bureau international de l'OMPI, 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse, n° de télécopieur: +41 22 740 14 35

   Pour des instructions plus détaillées, voir les notes sur la feuille d'accompagnement.

2. [ ] Il est notifié au déposant qu'il ne sera pas établi de rapport de recherche internationale et la déclaration à cet effet, prévue à l'article 17.2)a), ainsi que l'opinion écrite de l'administration chargée de la recherche internationale sont transmises par le présent formulaire.

3. [ ] **En ce qui concerne la réserve** pouvant être formulée, conformément à la règle 40.2, à l'égard du paiement d'une ou de plusieurs taxes additionnelles, il est notifié au déposant que

   [ ] la réserve ainsi que la décision y relative ont été transmises au Bureau international en même temps que la requête du déposant tendant à ce que le texte de la réserve et celui de la décision en question soient notifiés aux offices désignés.

   [ ] la réserve n'a encore fait l'objet d'aucune décision; dès qu'une décision aura été prise, le déposant en sera avisé.

4. **Rappels**

Peu après l'expiration d'un délai de 18 mois à compter de la date de priorité, la demande internationale sera publiée par le Bureau international. Si le déposant souhaite éviter ou différer la publication, il doit faire parvenir au Bureau international une déclaration de retrait de la demande internationale, ou de la revendication de priorité, conformément aux règles 90*bis*.1 et 90*bis*.3, respectivement, avant l'achèvement de la préparation technique de la publication internationale.

Le déposant a la possibilité de présenter des observations de manière informelle au Bureau international sur l'opinion écrite de l'administration chargée de la recherche internationale. Le Bureau international enverra aux offices désignés une copie de ces observations, à moins qu'un rapport d'examen préliminaire international ait été établi ou doive être établi. Ces observations seraient également mises à la disposition des tiers mais pas avant l'expiration d'un délai de 30 mois à compter de la date de priorité.

Dans un délai de 19 mois à compter de la date de priorité, mais seulement en ce qui concerne certains offices désignés, le déposant doit présenter une demande d'examen préliminaire international s'il souhaite que l'ouverture de la phase nationale soit reportée à 30 mois à compter de la date de priorité (ou même au-delà dans certains offices); si tel n'est pas le cas, le déposant doit accomplir, dans un délai de 20 mois à compter de la date de priorité, les démarches prescrites pour l'ouverture de la phase nationale auprès de ces offices désignés.

En ce qui concerne d'autres offices désignés, le délai de 30 mois (ou plus) s'appliquera même si aucune demande d'examen préliminaire international n'est présentée dans le délai de 19 mois.

Voir l'annexe du formulaire PCT/IB/301 et, pour plus de précisions quant aux délais applicables, office par office, voir les chapitres nationaux dans le volume II du *Guide du déposant du PCT* et le site Internet de l'OMPI.

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, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Dominique Hundt

NOTES RELATIVES AU FORMULAIRE PCT/ISA/220

Les présentes notes sont destinées à donner les instructions essentielles concernant le dépôt de modifications selon l'article 19. Les notes sont fondées sur les exigences du Traité de coopération en matière de brevets (PCT), du règlement d'exécution et des instructions administratives du PCT. En cas de divergence entre les présentes notes et ces exigences, ce sont ces dernières qui priment. Pour de plus amples renseignements, on peut aussi consulter le Guide du déposant du PCT, qui est une publication de l'OMPI.

Dans les présentes notes, les termes "article", "règle" et "instruction" renvoient aux dispositions du traité, de son règlement d'exécution et des instructions administratives du PCT, respectivement.

INSTRUCTIONS CONCERNANT LES MODIFICATIONS SELON L'ARTICLE 19

Après réception du rapport de recherche internationale, le déposant a la possibilité de modifier une fois les revendications de la demande internationale. On notera cependant que, comme toutes les parties de la demande internationale (revendications, description et dessins) peuvent être modifiées au cours de la procédure d'examen préliminaire international, il n'est généralement pas nécessaire de déposer de modifications des revendications selon l'article 19 sauf, par exemple, au cas où le déposant souhaite que ces dernières soient publiées aux fins d'une protection provisoire ou à une autre raison de modifier les revendications avant la publication internationale. En outre, il convient de rappeler que l'obtention d'une protection provisoire n'est possible que dans certains Etats.

Quelles parties de la demande internationale peuvent être modifiées?

Selon l'article 19, les revendications exclusivement.

Durant la phase internationale, les revendications peuvent aussi être modifiées (ou modifiées à nouveau) selon l'article 34 auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international. La description et les dessins ne peuvent être modifiés que selon l'article 34 auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international.

Lors de l'ouverture de la phase nationale, toutes les parties de la demande internationale peuvent être modifiées selon l'article 28 ou, le cas échéant, selon l'article 41.

Quand? Dans un délai de deux mois à compter de la date de transmission du rapport de recherche internationale ou de 16 mois à compter de la date de priorité, selon l'échéance la plus tardive. Il convient cependant de noter que les modifications seront réputées avoir été reçues en temps voulu si elles parviennent au Bureau international après l'expiration du délai applicable mais avant l'achèvement de la préparation technique de la publication internationale (règle 46.1).

Où ne pas déposer les modifications?

Les modifications ne peuvent être déposées qu'auprès du Bureau international; elles ne peuvent être déposées ni auprès de l'office récepteur ni auprès de l'administration chargée de la recherche internationale (règle 46.2).

Lorsqu'une demande d'examen préliminaire international a été/est déposée, voir plus loin.

Comment? Soit en supprimant entièrement une ou plusieurs revendications, soit en ajoutant une ou plusieurs revendications nouvelles ou encore en modifiant le texte d'une ou de plusieurs des revendications telles que déposées.

Une feuille de remplacement doit être remise pour chaque feuille des revendications qui, en raison d'une ou de plusieurs modifications, diffère de la feuille initialement déposée.

Toutes les revendications figurant sur une feuille de remplacement doivent être numérotées en chiffres arabes. Si une revendication est supprimée, il n'est pas obligatoire de renuméroter les autres revendications. Chaque fois que des revendications sont renumérotées, elles doivent l'être de façon continue (instruction 205.b)).

Les modifications doivent être effectuées dans la langue dans laquelle la demande internationale est publiée.

Quels documents doivent/peuvent accompagner les modifications?

Lettre (Instruction 205.b)):

Les modifications doivent être accompagnées d'une lettre.

La lettre ne sera pas publiée avec la demande internationale et les revendications modifiées. Elle ne doit pas être confondue avec la "déclaration selon l'article 19.1)" (voir plus loin sous "Déclaration selon l'article 19.1)").

La lettre doit être rédigée en anglais ou en français, au choix du déposant. Cependant, si la langue de la demande internationale est l'anglais, la lettre doit être rédigée en anglais; si la langue de la demande internationale est le français, la lettre doit être rédigée en français.

BMSDOCID: <XS____ISA220NOFRP4_1_>

NOTES RELATIVES AU FORMULAIRE PCT/ISA/220 (suite)

La lettre doit indiquer les différences existant entre les revendications telles que déposées et les revendications telles que modifiées. Elle doit indiquer en particulier, pour chaque revendication figurant dans la demande internationale (étant entendu que des indications identiques concernant plusieurs revendications peuvent être groupées), si

i) la revendication n'est pas modifiée;

ii) la revendication est supprimée;

iii) la revendication est nouvelle;

iv) la revendication remplace une ou plusieurs revendications telles que déposées;

v) la revendication est le résultat de la division d'une revendication telle que déposée.

Les exemples suivants illustrent la manière dont les modifications doivent être expliquées dans la lettre d'accompagnement:

1. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 48 et qu'à la suite d'une modification de certaines revendications il s'élève à 51]:
"Revendications 1 à 15 remplacées par les revendications modifiées portant les mêmes numéros; revendications 30, 33 et 35 pas modifiées; nouvelles revendications 49 à 51 ajoutées."

2. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 15 et qu'à la suite d'une modification de toutes les revendications il s'élève à 11]:
Revendications 1 à 15 remplacées par les revendications modifiées 1 à 11."

3. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 14 et que les modifications consistent à supprimer certaines revendications et à en ajouter de nouvelles]:
"Revendications 1 à 6 et 14 pas modifiées; revendications 7 à 13 supprimées; nouvelles revendications 15,16 et 17 ajoutées." ou
"Revendications 7 à 13 supprimées; nouvelles revendications 15, 16 et 17 ajoutées; toutes les autres revendications pas modifiées."

4. [Lorsque plusieurs sortes de modifications sont faites]:
"Revendications 1-10 pas modifiées; revendications 11 à 13, 18 et 19 supprimées; revendications 14, 15 et 16 remplacées par la revendication modifiée 14; revendication 17 divisée en revendications modifiées 15, 16 et 17; nouvelles revendications 20 et 21 ajoutées."

"Déclaration selon l'article 19.1)" (Règle 46.4)

Les modifications peuvent être accompagnées d'une déclaration expliquant les modifications et précisant l'incidence que ces dernières peuvent avoir sur la description et sur les dessins (qui ne peuvent pas être modifiés selon l'article 19.1)).

La déclaration sera publiée avec la demande internationale et les revendications modifiées.

Elle doit être rédigée dans la langue dans laquelle la demande internationale est publiée.

Elle doit être succincte (ne pas dépasser 500 mots si elle est établie ou traduite en anglais).

Elle ne doit pas être contenue avec la lettre expliquant les différences existant entre les revendications telles que déposées et les revendications telles que modifiées, et ne la remplace pas. Elle doit figurer sur une feuille distincte et doit être munie d'un titre permettant de l'identifier comme telle, constitué de préférence des mots "Déclaration selon l'article 19.1)"

Elle ne doit contenir aucun commentaire dénigrant relatif au rapport de recherche internationale ou à la pertinence des citations que ce dernier contient. Elle ne peut se référer à des citations se rapportant à une revendication donnée et contenues dans le rapport de recherche internationale qu'en relation avec une modification de cette revendication.

Conséquence du fait qu'une demande d'examen préliminaire international ait déjà été présentée

Si, au moment du dépôt de modifications effectuées en vertu de l'article 19, une demande d'examen préliminaire international a déjà été présentée, le déposant doit de préférence, lors du dépôt des modifications auprès du Bureau international, déposer également une copie de ces modifications auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 62.2a), première phrase).

Conséquences au regard de la traduction de la demande internationale lors de l'ouverture de la phase nationale

L'attention du déposant est appelée sur le fait qu'il peut avoir à remettre aux offices désignés ou élus, lors de l'ouverture de la phase nationale, une traduction des revendications telles que modifiées en vertu de l'article 19 au lieu de la traduction des revendications telles que déposées ou en plus de celle-ci.

Pour plus de précisions sur les exigences de chaque office désigné ou élu, voir le volume II du Guide du déposant du PCT.

BINSDOCID: <XB____ISA220NOFRP4_I_>

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

239

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE

Destinataire :

voir le formulaire PCT/ISA/220

PCT

OPINION ÉCRITE DE L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE

(règle 43*bis*.1 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire voir le formulaire PCT/ISA/220	**POUR SUITE À DONNER** Voir le point 2 ci-dessous

Date d'expédition (*jour/mois/année*) voir le formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille)

Demande internationale No.	Date du dépôt international (*jour/mois/année*)	Date de priorité (*jour/mois/année*)
PCT/FR2004/000981	22.04.2004	25.04.2003

Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB
C07D417/12, C07D277/46, C07D417/14, C07D487/08, C07D471/10, C07D451/02, A61K31/427, A61P29/00,

Déposant
SANOFI-SYNTHELABO

1. La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- ☒ Cadre n° I Base de l'opinion
- ☒ Cadre n° II Priorité
- ☒ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention
- ☒ Cadre n° V Déclaration motivée selon la règle 43*bis*.1(a)(i) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- ☒ Cadre n° VI Certains documents cités
- ☐ Cadre n° VII Irrégularités dans la demande internationale
- ☐ Cadre n° VIII Observations relatives à la demande internationale

2. **SUITE À DONNER**

Si une demande d'examen préliminaire internationale est présentée, la présente opinion sera considérée comme une opinion écrite de l'administration chargée de l'examen préliminaire international, sauf dans le cas où le déposant a choisi une administration différente de la présente administration aux fins de l'examen préliminaire international et que l'administration considérée a notifié au Bureau international, selon la règle 66.1bis.b), qu'elle n'entend pas considérer comme les siennes les opinions écrites de la présente administration chargée de la recherche internationale.

Si, comme cela est indiqué ci-dessus, la présente opinion écrite est considérée comme l'opinion écrite de l'administration chargée de l'examen préliminaire international, le déposant est invité à soumettre à l'administration chargée de l'examen préliminaire international une réponse écrite, avec le cas échéant des modifications, avant l'expiration d'un délai de 3 mois à compter de la date d'envoi du formulaire PCT/ISA/220 ou avant l'expiration d'un délai de 22 mois à compter de la date de priorité, le délai expirant le dernier devant être appliqué.

Pour plus de détails sur les possibilités offertes au déposant, se référer au formulaire PCT/ISA/220.

3. Pour de plus amples détails, se référer aux notes relatives au formulaire PCT/ISA/220.

PRIER 25.04.2005 ... 25.04.2005
ENVOI 15.11.2005 ... 15-02-2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Schuemacher, A N° de téléphone +49 89 2399-7818

Formulaire PCT/ISA/237 (feuille de titre) (janvier 2004)

240

OPINION ECRITE DE L'ADMINISTRATION CHARGEE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n° PCT/FR2004/000981

Cadre n° I Base de l'opinion

1. En ce qui concerne la **langue**, la présente opinion a été établie sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

   ☐ La présente opinion a été établie sur la base d'une traduction de la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée dans la langue suivante , qui est la langue de la traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon les règles 12.3 et 23.1.b)).

2. En ce qui concerne **la ou les séquences de nucléotides ou d'acides** aminés divulguées dans la demande internationale, le cas échéant, la recherche internationale a été effectuée sur la base des éléments suivants :

   a. Nature de l'élément :

   ☐ un listage de la ou des séquences

   ☐ un ou des tableaux relatifs au listage de la ou des séquences

   b. Type de support :

   ☐ sur papier sous forme écrite

   ☐ sur support électronique sous forme déchiffrable par ordinateur

   c. Moment du dépôt ou de la remise :

   ☐ contenu(s) dans la demande internationale telle que déposée

   ☐ déposé(s) avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur

   ☐ remis ultérieurement à la présente administration aux fins de la recherche

3. ☐ De plus, lorsque plus d'une version ou d'une copie d'un listage des séquences ou d'un ou plusieurs tableaux y relatifs a été déposée, les déclarations requises selon lesquelles les informations fournies ultérieurement ou au titre de copies supplémentaires sont identiques à celles initialement fournies et ne vont pas au-delà de la divulgation faite dans la demande internationale telle que déposée initialement, selon le cas, ont été remises.

4. Commentaires complémentaires :

OPINION ECRITE DE L'ADMINISTRATION CHARGEE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n° PCT/FR2004/000981

Cadre n° II Priorité

1. ☒ Le ou les documents suivants n'ont pas encore été remis :

   ☒ · copie de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée (règles 43bis.1 et 66.7.a)).

   ☐ traduction de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée (règles 43bis.1 et 66.7.b)).

   En conséquence, il n'a pas été possible de considérer comme valable la revendication de priorité. La présente opinion a néanmoins été établie sur la présomption selon laquelle la date pertinente est la date de la priorité revendiquée.

2. ☐ La présente opinion a été établie comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que la revendication de priorité a été jugée non valable (règles 43bis.1 et 64.1). Dès lors pour les besoins de la présente opinion, la date du dépôt international indiquée plus haut est considérée comme la date pertinente.

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

OPINION ECRITE DE L'ADMINISTRATION CHARGEE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n° PCT/FR2004/000981

Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

☐ l'ensemble de la demande internationale,

☒ les revendication nos 7, 8 et 16,17

parce que :

☒ la demande internationale ou les revendications nos 16, 17 for industrial applicability en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue d'effectuer un examen préliminaire international *(préciser)* :

voir feuille séparée

☐ la description, les revendications ou les dessins *(en indiquer les éléments ci-dessous)* ou les revendications en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable *(préciser)* :

☐ les revendications, ou les revendications nos en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.

☒ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour toute la demande ou pour les revendications nos 7, 8 en question.

☐ le listage de la ou des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives car :

le listage présenté par écrit ☐ n'a pas été fourni

☐ n'est pas conforme à la norme

le listage sous forme déchiffrable par ordinateur

☐ n'a pas été fourni

☐ n'est pas conforme à la norme

☐ le ou les tableaux relatifs au listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés -lorsqu'ils sont sous forme déchiffrable par ordinateur seulement- ne sont pas conformes aux exigences techniques prévues dans l'annexe C-*bis* des instructions administratives.

☐ Voir le feuille supplémentaire pour de plus amples détails.

OPINION ECRITE DE L'ADMINISTRATION CHARGEE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n° PCT/FR2004/000981

Cadre n° V Déclaration motivée selon la règle 43*bis*.1(a)(i) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui:	Revendications	1-6,9-17
	Non:	Revendications	7,8
Activité inventive	Oui:	Revendications	
	Non:	Revendications	1-17
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-6,9-15
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications

voir feuille séparée

Cadre n° VI Certains documents cités

1. Certains documents publiés (règles 43*bis*.1 et 70.10)

et / ou

2. Divulgations non écrites (règles 43*bis*.1 et 70.9)

voir formulaire 210

PINION ECRITE DE L'ADMINISTRATION CHARGEE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE (FEUILLE SEPAREE)

Demande internationale n° PCT/FR2004/000981

Concernant le point III

Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

Les revendications 7 et 8 n'ont fait l'objet que d'une recherche partielle car la phase initiale de la recherche a mis en évidence un très grand nombre de documents pertinents quant à la question de nouveauté. Tant de documents ont été trouvés (voir documents D8 à D16) qu'il est impossible de déterminer quelles parties des revendications 7 et 8 peuvent être considérées comme définissant la matière pour laquelle une protection pourrait être légitimement revendiquée (Article 6 PCT). Pour ces raisons, une recherche significative sur toute l'étendue des revendications est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée aux composés de formule IIe) de la revendication 8 pour lesquels le substituent R_3' est attaché au cycle phényle en position para de l'acide carboxylique. L'exam n préliminaire international se rapporte donc uniquement aux revendications 1-6, 8 (partielle) et 9-17.

La présente Administration considère que l'objet des revendications 16 et 17 est visé par les dispositions de la règle 67.1 (IV) PCT. C'est pourquoi il ne sera pas émis d'opinion quant à la question de savoir si l'objet de ces revendications est susceptible d'application industrielle (article 34(4) a) i) PCT).

Concernant le point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

Il est fait référence aux documents suivants :

D1: EP-A-0 001 727 (FABRE, PIERRE, S. A., FR.) 30 mai 1979

D2: LOMBARDINO, JOSEPH G. ET AL, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 16(5), 493-6, 1973, XP000938875

D3: WO 02/051397 A (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.) 4 juillet 2002

D4: WO 02/066460 A (ASTRAZENECA AB, SE) 29 août 2002

D5: US 2002/119980 A1 (SANTELLA JOSEPH B ET AL) 29 août 2002

D6: WO 02/081449 A (NOVARTIS A.-G) 17 octobre 2002

D7: WO 02/18335 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN;TORAY INDUSTRIES, INC.) 7 mars 2002

D8: SAGI, KAZUYUKI ET AL, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 46(10), 1845-1857, 2003, XP002303208

D9: US-A-5 656 642 (FUJIOKA, TAKAFUMI ET AL) 12 août 1997
D10: EP-A-0 638 5531 (DR. KARL THOMAE GMBH, GERMANY) 15 février 1995
D11: PEARSON A J ET AL, JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 61, no. 4, 1996, pages 1297-1305, XP002938137
D12: DATABASE BEILSTEIN [Online] XP002303209 Database accession no. 15473-90-2 (RN)
D13: DATABASE BEILSTEIN [Online] XP002303210 Database accession no. 8555931 (RN), 7129024(RN)
D14: FR-A-2 296 497 (ASSELIN ROBERT) 30 juillet 1976
D15: BLICKE F ET AL, JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 65, no. 12, 22 décembre 1943 (1943-12-22), p. 2281-2284, XP002130313
D16: DD 55 034 A (H.-G. KAZMIROWSKI) 5 avril 1967

1.
Au vue de l'art antérieur divulgué dans les documents cités ci-dessus, l'objet de la présente demande, c'est-à-dire les dérivés du 2-acylamino-4-phenylthiazole de formule (I) selon les revendications 1-5, semble satisfaire les critères de nouveauté de l'Article 33(2) PCT:

En effet, les composés revendiqués se distinguent de ceux décrits dans les documents D1-D7 principalement par le substituent R_3.
Le procédé de préparation de ces composés, les compositions pharmaceutiques qui les comprennent ainsi que leur utilisation dans la préparation de médicament destiné au traitement de maladies liées à l'activité de chimiokines sont également nouveau par rapport aux documents de l'art antérieur.
Cependant les intermédiaires de synthèse revendiqués dans les revendications 7 et 8 ne satisfont pas aux conditions de l'Article 33(2) PCT étant donné qu'ils sont anticipés par les composés divulgués dans les documents D8 à D16 (composé 18b dans D8, ex. 398 dans D9, ex. XXVII dans D10, composés de la figure 2 dans D11, l'acide p-(4-aminobutyl) benzoique dans D12, l'acide p-(2-pyrrolidinylethyl) benzoique, l'acide p-(3-pyrrolidinylpropyl) benzoique et l'acide p-(pyrrolidinylmethyl) benzoique dans D13, ex. 1 dans D14, l'acide p-(3-aminoproyl)benzoique dans D15 et l'acide p-(aminomethyl) benzoique dans D16).
Les intermédiaires de synthèse des revendications 9 et 10 sont neufs au vu des documents de l'art antérieur.

2.
La présente demande concerne les composés dérivés du 2-acylamino-4-phenylthiazole

de formule (I) comme antagonistes des chimiokines, en particulier du hMCP-1 (CC chimiokines dont les actions sont liées au récepteur CCR2b).
Ces chimiokines appartiennent à la famille des cytokines proinflammatoires et leurs antagonistes sont donc utiles pour le traitement de maladies immuno-inflammatoires (l'athérosclérose, les maladies allergiques, les infections virales ou bactériennes, etc..) et celles liées au processus angiogéniques (par ex. le cancer).
D1-D6 décrivent tous soit des agents antiinflammatoires sans indication du mécanisme biologique impliqué (D1 et D2), soit des inhibiteurs de chimiokines (D4-D6) et des cytokines (D3), cependant uniquement les composés de D1-D3 et D6 présentent une structure 2-acylamino-4-phenylthiazole.
Les composés revendiqués se distinguent des composés de l'art antérieur par le substituant R_3 qui comporte toujours un groupement terminal aminé A, B ou E.

Le problème technique que se propose de résoudre la présente invention peut donc être considéré comme étant la mise au point d'agents antiinflammatoires, modulateurs de l'activité des récepteurs aux chimiokines.
Au vu des différences structurelles par rapport aux composés actifs de l'art antérieur, il est invraisemblable que l'homme du métier recherchant de nouveaux agents antiinflammatoires, ait obtenu de façon évidente à partir des indications de l'art antérieur les composés des présentes revendications 1-5.
De ce fait une activité inventive, reposant sur l'activité antagoniste inattendue telle que démontrée pour trois composés de la revendication 1 (voir p.90-91) pourrait en principe être reconnue. Cependant, Il est rappelé que si seuls quelques composés revendiqués et non pas tous les composés présentent un effet technique particulier, il faut en déduire que l'invention telle que définie ne résout pas le problème technique.
On doit donc s'interroger si le problème technique a bien été résolu avec succès, c'est-à-dire s'il est crédible que l'ensemble des composés selon la revendication 1 sont effectivement des antagonistes de chimiokines:
en effet, la définition du substituant R_3, qui est la contribution technique par rapport à l'état de la technique, permet une telle variété de substituants qu'il n'est actuellement pas crédible que l'ensemble des composés de la revendication 1 (et pour lesquels il n'est pas possible actuellement d'établir une sous-structure commune avec les exemples testés) soient tous solution du problème technique sous-jacent à la demande.
L'objet des revendications de la présente demande ne satisfait donc pas les condition de l'Article 33(3) PCT en conjonction avec l'Article 5 et 6 PCT.

3.

Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si les revendications 16 et 17 sont susceptibles d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.

Concernant le point VI

Certains documents publiés

Demande n° Brevet n°	Date de publication *(jour/mois/année)*	Date de dépôt *(jour/mois/année)*	Date de priorité (valablement revendiquée) *(jour/mois/année)*
JP2004/256429	16-09-2004	26.02.2003	26.02.2003

Ce document divulgue l'acide 4-[(4-benzylpiperazin1-yl)carbonyl] benzoique (exemple 3b) qui est un exemple spécifique de composé de la présente revendication 8.

248

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGEE DE L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

Destinataire :

MONAIN, Patrice
Sanofi-Aventis
174, avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

DIRECTION BREVETS
18 MAR. 2005
PATENT DEPARTMENT

PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

(règle 71.1 du PCT)

Date d'expédition *(jour/mois/année)*	15.03.2005
Référence du dossier du déposant ou du mandataire SSLO120PM /MLP	**NOTIFICATION IMPORTANTE**

Demande internationale No.	Date du dépôt international *(jour/mois/année)*	Date de priorité *(jour/mois/année)*
PCT/FR2004/000981	22.04.2004	25.04.2003

Déposant
SANOFI-AVENTIS et al.

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport préliminaire international sur la brevetabilité pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.

2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.

3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

4. **NOTIFICATION IMPORTANTE**

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport préliminaire international sur la brevetabilité. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Il est signalé au déposant que l'article 33(5) stipule que les critères de nouveauté, d'activité inventive et d'application industrielle tels que définis à l'article 33(2) à (4) ne servent qu'aux fins de l'examen préliminaire international et que "tout État contractant peut appliquer des critères additionnels ou différents afin de décider si, dans cet État, l'invention est brevetable ou non" (voir également l'article 27(5)). De tels critères additionnels peuvent par exemple avoir rapport à des exceptions à la brevetabilité ainsi qu'à des exigences concernant l'exposé suffisant de l'invention, la clarté des revendications et leur fondement sur la description.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international	Fonctionnaire autorisé
Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Siefert, A Tel. +49 89 2399-2469

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

(chapitre II du Traité de coopération en matière de brevets)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE À DONNER voir formulaire PCT/IPEA/416	
Demande internationale No. PCT/FR2004/000981	Date du dépôt international *(jour/mois/année)* 22.04.2004	Date de priorité *(jour/mois/année)* 25.04.2003
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D417/12, C07D277/46, C07D417/14, C07D487/08, C07D471/10, C07D451/02, A61K31/427, A61P29/00, A61P37/08, A61P35/00, A61P9/10		
Déposant SANOFI-AVENTIS et al.		

1. Le présent rapport est le rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international en vertu de l'article 35 et transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 8 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
3. Ce rapport est accompagné d'ANNEXES, qui comprennent :
   a. ☐ un total de *(envoyées au déposant et au Bureau international)* feuilles, définies comme suit :
      ☐ les feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou des feuilles contenant des rectifications autorisées par la présente administration (voir la règle 70.16 et l'instruction administrative 607).
      ☐ des feuilles qui remplacent des feuilles précédentes, mais dont la présente administration considère qu'elles contiennent une modification qui va au-delà de l'exposé de l'invention qui figure dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée, comme il est indiqué au point 4 du cadre n° I et dans le cadre supplémentaire.
   b. ☐ *(envoyées au Bureau international seulement)* un total de (préciser le type et le nombre de support(s) électronique(s)) , qui contiennent un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, déposés sous forme déchiffrable par ordinateur seulement, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences (voir l'instruction administrative 802).

4. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :
   - ☒ Cadre n° I Base de l'opinion
   - ☐ Cadre n° II Priorité
   - ☒ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
   - ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention
   - ☒ Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
   - ☒ Cadre n° VI Certains documents cités
   - ☐ Cadre n° VII Irrégularités dans la demande internationale
   - ☐ Cadre n° VIII Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale	Date d'achèvement du présent rapport
26.01.2005	15.03.2005
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Schuemacher, A N° de téléphone +49 89 2399-7818

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

Demande internationale n° PCT/FR2004/000981

Case No. I Base du rapport

1. En ce qui concerne la langue, le présent rapport est établi sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

   ☐ Le présent rapport est établi sur la base de traductions réalisées à partir de la langue d'origine dans la langue suivante ,qui est la langue d'une traduction remise aux fins de :

   ☐ la recherche internationale (selon les règles 12.3 et 23.1.b))
   ☐ la publication de la demande internationale (selon la règle 12.4)
   ☐ l'examen préliminaire international (selon la règle 55.2 ou 55.3)

2. En ce qui concerne les éléments* de la demande internationale, le présent rapport est établi sur la base des éléments suivants (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport.*) :

   Description, Pages

   1-93 telles qu'initialement déposées

   Revendications, No.

   1-17 telles qu'initialement déposées

   ☐ En ce qui concerne un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, voir le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences.

3. ☐ Les modifications ont entraîné l'annulation :

   ☐ de la description, pages
   ☐ des revendications, nos
   ☐ des dessins, feuilles/fig.
   ☐ du listage de la ou des séquences *(préciser)* :
   ☐ d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences *(préciser)* :

4. ☐ Le présent rapport a été établi abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire (règle 70.2.c)).

   ☐ de la description, pages
   ☐ des revendications, nos
   ☐ des dessins, feuilles/fig.
   ☐ du listage de la ou des séquences *(préciser)* :
   ☐ d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences *(préciser)* :

* *Si le cas visé au point 4 s'applique, certaines ou toutes ces feuilles peuvent être revêtues de la mention "remplacé".*

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

Demande internationale n° PCT/FR2004/000981

Case No. III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

☐ l'ensemble de la demande internationale,

☒ les revendication nos 7, 8 et 16,17

parce que :

☒ la demande internationale, ou les revendications nos 16, 17 for industrial applicability en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue d'effectuer un examen préliminaire international *(préciser)* :

voir feuille séparée

☐ la description, les revendications ou les dessins *(en indiquer les éléments ci-dessous)*, ou les revendications en question ne sont pas claires, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable *(préciser)* :

☐ les revendications, ou les revendications nos en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.

☒ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications nos 7, 8 en question.

☐ le listage de la ou des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives car :

le listage présenté par écrit
- ☐ n'a pas été fourni
- ☐ n'est pas conforme à la norme

le listage sous forme déchiffrable par ordinateur
- ☐ n'a pas été fourni
- ☐ n'est pas conforme à la norme

☐ le ou les tableaux relatifs au listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés -lorsqu'ils sont sous forme déchiffrable par ordinateur seulement- ne sont pas conformes aux exigences techniques prévues dans l'annexe C-*bis* des instructions administratives.

☐ Voir le cadre supplémentaire pour de plus amples détails.

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

Demande internationale n° PCT/FR2004/000981

Cadre n° V Déclaration motivée selon l?article 35.2) quant à la nouveauté, l?activité inventive et la possibilité d?application industrielle; citations et explications à l?appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui:	Revendications	1-6,9-17
	Non:	Revendications	7,8
Activité inventive	Oui:	Revendications	
	Non:	Revendications	1-17
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-6,9-15
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications (règle 70.7) :

voir feuille séparée

Cadre n° VI Certains documents cités

1. Certains documents publiés (règle 70.10)

et / ou

2. Divulgations non écrites (règle 70.9)

voir feuille séparée

RAPPORT PRÉLIMINAIRE ITERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ (FEUILLE SEPAREE)

Demande internationale n° PCT/FR2004/000981

Concernant le point III

Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

Les revendications 7 et 8 n'ont fait l'objet que d'une recherche partielle car la phase initiale de la recherche a mis en évidence un très grand nombre de documents pertinents quant à la question de nouveauté. Tant de documents ont été trouvés (voir documents D8 à D16) qu'il est impossible de déterminer quelles parties des revendications 7 et 8 peuvent être considérées comme définissant la matière pour laquelle une protection pourrait être légitimement revendiquée (Article 6 PCT). Pour ces raisons, une recherche significative sur toute l'étendue des revendications est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée aux composés de formule Ile) de la revendication 8 pour lesquels le substituent R_3' est attaché au cycle phényle en position para de l'acide carboxylique. L'examen préliminaire international se rapporte donc uniquement aux revendications 1-6, 8 (partielle) et 9-17.

La présente Administration considère que l'objet des revendications 16 et 17 est visé par les dispositions de la règle 67.1 (IV) PCT. C'est pourquoi il ne sera pas émis d'opinion quant à la question de savoir si l'objet de ces revendications est susceptible d'application industrielle (article 34(4) a) i) PCT).

Concernant le point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclarati n

Il est fait référence aux documents suivants :

D1: EP-A-0 001 727 (FABRE, PIERRE, S. A., FR.) 30 mai 1979

D2: LOMBARDINO, JOSEPH G. ET AL, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 16(5), 493-6, 1973, XP000938875

D3: WO 02/051397 A (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.) 4 juillet 2002

D4: WO 02/066460 A (ASTRAZENECA AB, SE) 29 août 2002

D5: US 2002/119980 A1 (SANTELLA JOSEPH B ET AL) 29 août 2002

D6: WO 02/081449 A (NOVARTIS A.-G) 17 octobre 2002

D7: WO 02/18335 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD., JAPAN;TORAY INDUSTRIES, INC.) 7 mars 2002

D8: SAGI, KAZUYUKI ET AL, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 46(10), 1845-1857, 2003, XP002303208

D9: US-A-5 656 642 (FUJIOKA, TAKAFUMI ET AL) 12 août 1997
D10: EP-A-0 638 5531 (DR. KARL THOMAE GMBH, GERMANY) 15 février 1995
D11: PEARSON A J ET AL, JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 61, no. 4, 1996, pages 1297-1305, XP002938137
D12: DATABASE BEILSTEIN [Online] XP002303209 Database accession no. 15473- 90-2 (RN)
D13: DATABASE BEILSTEIN [Online] XP002303210 Database accession no. 8555931 (RN), 7129024(RN)
D14: FR-A-2 296 497 (ASSELIN ROBERT) 30 juillet 1976
D15: BLICKE F ET AL, JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 65, no. 12, 22 décembre 1943 (1943-12-22), p. 2281-2284, XP002130313
D16: DD 55 034 A (H.-G. KAZMIROWSKI) 5 avril 1967

1.
Au vue de l'art antérieur divulgué dans les documents cités ci-dessus, l'objet de la présente demande, c'est-à-dire les dérivés du 2-acylamino-4-phenylthiazole de formule (I) selon les revendications 1-5, semble satisfaire les critères de nouveauté de l'Article 33(2) PCT:

En effet, les composés revendiqués se distinguent de ceux décrits dans les documents D1-D7 principalement par le substituent R_a.
Le procédé de préparation de ces composés, les compositions pharmaceutiques qui les comprennent ainsi que leur utilisation dans la préparation de médicament destiné au traitement de maladies liées à l'activité de chimiokines sont également nouveau par rapport aux documents de l'art antérieur.
Cependant les intermédiaires de synthèse revendiqués dans les revendications 7 et 8 ne satisfont pas aux conditions de l'Article 33(2) PCT étant donné qu'ils sont anticipés par les composés divulgués dans les documents D8 à D16 (composé 18b dans D8, ex. 398 dans D9, ex. XXVII dans D10, composés de la figure 2 dans D11, l'acide p-(4-aminobutyl) benzoique dans D12, l'acide p-(2-pyrrolidinylethyl) benzoique, l'acide p-(3-pyrrolidinylpropyl) benzoique et l'acide p-(pyrrolidinylmethyl) benzoique dans D13, ex. 1 dans D14, l'acide p-(3-aminoproyl)benzoique dans D15 et l'acide p-(aminomethyl) benzoique dans D16).
Les intermédiaires de synthèse des revendications 9 et 10 sont neufs au vu des documents de l'art antérieur.

2.

RAPP RT PRÉLIMINAIRE ITERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ (FEUILLE SEPAREE)

Demande internationale n° PCT/FR2004/000981

La présente demande concerne les composés dérivés du 2-acylamino-4-phenylthiazole de formule (I) comme antagonistes des chimiokines, en particulier du hMCP-1 (CC chimiokines dont les actions sont liées au récepteur CCR2b).
Ces chimiokines appartiennent à la famille des cytokines proinflammatoires et leurs antagonistes sont donc utiles pour le traitement de maladies immuno-inflammatoires (l'athérosclérose, les maladies allergiques, les infections virales ou bactériennes, etc..) et celles liées au processus angiogéniques (par ex. le cancer).
D1-D6 décrivent tous soit des agents antiinflammatoires sans indication du mécanisme biologique impliqué (D1 et D2), soit des inhibiteurs de chimiokines (D4-D6) et des cytokines (D3), cependant uniquement les composés de D1-D3 et D6 présentent une structure 2-acylamino-4-phenylthiazole.
Les composés revendiqués se distinguent des composés de l'art antérieur par le substituant R_3 qui comporte toujours un groupement terminal aminé A, B ou E.

Le problème technique que se propose de résoudre la présente invention peut donc être considéré comme étant la mise au point d'agents antiinflammatoires, modulateurs de l'activité des récepteurs aux chimiokines.
Au vu des différences structurelles par rapport aux composés actifs de l'art antérieur, il est invraisemblable que l'homme du métier recherchant de nouveaux agents antiinflammatoires, ait obtenu de façon évidente à partir des indications de l'art antérieur les composés des présentes revendications 1-5.
De ce fait une activité inventive, reposant sur l'activité antagoniste inattendue telle que démontrée pour trois composés de la revendication 1 (voir p.90-91) pourrait en principe être reconnue. Cependant, Il est rappelé que si seuls quelques composés revendiqués et non pas tous les composés présentent un effet technique particulier, il faut en déduire que l'invention telle que définie ne résout pas le problème technique.
On doit donc s'interroger si le problème technique a bien été résolu avec succès, c'est-à-dire s'il est crédible que l'ensemble des composés selon la revendication 1 sont effectivement des antagonistes de chimiokines:
en effet, la définition du substituant R_3, qui est la contribution technique par rapport à l'état de la technique, permet une telle variété de substituants qu'il n'est actuellement pas crédible que l'ensemble des composés de la revendication 1 (et pour lesquels il n'est pas possible actuellement d'établir une sous-structure commune avec les exemples testés) soient tous solution du problème technique sous-jacent à la demande.
L'objet des revendications de la présente demande ne satisfait donc pas les condition de l'Article 33(3) PCT en conjonction avec l'Article 5 et 6 PCT.

3.
Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si les revendications 16 et 17 sont susceptibles d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.

Concernant le point VI

Certains documents publiés

Demande n° Brevet n°	Date de publication *(jour/mois/année)*	Date de dépôt *(jour/mois/année)*	Date de priorité (valablement revendiquée) *(jour/mois/année)*
JP2004/256429	16-09-2004	26.02.2003	26.02.2003

Ce document divulgue l'acide 4-[(4-benzylpiperazin1-yl)carbonyl] benzoique (exemple 3b) qui est un exemple spécifique de composé de la présente revendication 8.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT D'UN CHANGEMENT

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

Destinataire:

MONAIN, Patrice
Sanofi-Aventis
174, avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 07 octobre 2004 (07.10.2004)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire SSLO120/PM	**NOTIFICATION IMPORTANTE**
Demande internationale no PCT/FR2004/000981	**Date du dépôt international (jour/mois/année)** 22 avril 2004 (22.04.2004)

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

[X] le déposant [ ] l'inventeur [ ] le mandataire [ ] le représentant commun

Nom et adresse	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
SANOFI-SYNTHELABO 174, avenue de France F-75013 Paris FRANCE	FR	FR
	no de téléphone	
	no de télécopieur	
	no de téléimprimeur	

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

[ ] la personne [X] le nom [ ] l'adresse [ ] la nationalité [ ] le domicile

Nom et adresse	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
SANOFI-AVENTIS 174, avenue de France F-75013 Paris FRANCE	FR	FR
	no de téléphone	
	no de télécopieur	
	no de téléimprimeur	

3. Observations complémentaires, le cas échéant:

4. Une copie de cette notification a été envoyée:

[X] à l'office récepteur
[X] à l'administration chargée de la recherche internationale
[ ] 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**	**Fonctionnaire autorisé:** Peggy Steunenberg
no de télécopieur: (41-22) 338.71.40	no de téléphone: (41-22) 338 9482

Formulaire PCT/IB/306 (mars 1994)

006461498

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

NOTIFICATION RELATIVE À LA TRANSMISSION DE LA COPIE DE LA DEMANDE INTERNATIONALE TELLE QUE PUBLIÉE OU PUBLIÉE À NOUVEAU

Destinataire :

REÇU LE 16 NOV. 2004

MONAIN, Patrice
Sanofi-Aventis
174, avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

REÇU LE 19 NOV. 2004

Date d'expédition (*jour/mois/année*) 11 novembre 2004 (11.11.2004)	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire SSLO120/PM	**IMPORTANT NOTICE**

Demande internationale n° PCT/FR2004/000981	Date du dépôt international (*jour/mois/année*) 22 avril 2004 (22.04.2004)	Date de priorité (*jour/mois/année*) 25 avril 2003 (25.04.2003)

Déposant
SANOFI-AVENTIS etc

Le Bureau international transmet ci-joint les documents suivants :

☑ copie de la demande internationale telle que publiée par le Bureau international le 11 novembre 2004 (11.11.2004) sous le n° WO 2004/096798

☐ copie de la demande internationale telle que publiée à nouveau par le Bureau international le sous le n° WO
Pour toute explication concernant la nouvelle publication de la demande internationale, se reporter aux codes INID (15), (48) ou (88) (*selon le cas*) indiqués sur la page de couverture du document joint.

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé Athina Nickitas-Etienne
n° de télécopieur +41 22 740 14 35	n° de télécopieur +41 22 338 89 95

Retrio folio 259 "Extracto"

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item		Expediente No	No de unidades	No de Folio
1	CD			
2	DVD			
3	REVISTA			
4	LIBRO			
5	PERIODICO			
6	DISQUETES			
7	SOBRE DE MANILA			
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA X		1	√
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO			
10	OTROS:			

Observaciones: Arte Final

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

PARA EFECTUAR

EXAMEN DE PATENTABILIDAD

261

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05148748 [illegible] Folios: 261
Fecha (AMD): 2005-10-25 18:13:22
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 :ASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2669 DIVISION DE MARCAS (REACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 78,311
FECHA : OCTUBRE 10 DE 2005

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31556192	10/10/2005	37,664,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

C/o 14775-841-004-6

262

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05168748 00000000 Folios: 261
Fecha (AMD): 2005-10-25 18:13:22
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2400 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN ✓ MODELO DE UTILIDAD	( )	(✓)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	(✓)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	(✓)
- Descripción de la invención.	( )	(✓)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	(✓)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA (✓) INCOMPLETA	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	(✓)	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que Incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de Identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA	( )	( )

Firma Responsable:

Fecha:

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 263

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	05 108740
	Solicitud internacional	FR2004/000981
	Fecha inicio fase nacional	25/11/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	157
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 15 MAR. 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11