

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

EDIFICIO S'
CARRERA 4 No
BOGOTÁ 8, CO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-068278- -00009-0000

Fecha: 2011-03-04 16:27:28
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Evo: 378 FASENACIONALI
Folios: 18

311
50
14
43

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06.068.278
Asunto : Solicitud de patente para **DERIVADOS DE
ACILAMINOTIAZOL, SU PREPARACION Y SU
APLICACION EN TERAPEUTICA**
Solicitante : **SANOFI-AVENTIS**
Clase : A61K 031/426, A61K 031/427, C07D 417/012
Fecha de Solicitud : 13 de julio de 2006

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **14124** notificado por fijación en lista del 29 de octubre de 2010.

2. Mediante memorial radicado el día 20 de enero de 2011 solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. **14124**.

3. Mediante oficio No. **14124** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

3.1 Descripción y Reivindicaciones

Afirma el Examinador que la gran cantidad de significados del radical R4 de la formula 1 genera compuestos que no corresponden a la invención de acuerdo con lo que se encuentra sustentado en la descripción.

Adicionalmente, considera el Examinador que la descripción no revela la obtención de hidratos y solvatos.

3.2 Análisis de patentabilidad

3.2.1 Nivel Inventivo

Para este requisito se considera que “dado que D1 divulgaba previamente derivados de acilaminotiazol inhibidores de la formación del péptido (β -A4), el técnico medio, enfrentado al problema de obtener compuestos con la misma actividad y propiedades mejoradas, encuentra en D1 este tipo de compuestos y sus procesos de síntesis, lo cual lo motivan, aplicando sus conocimientos generales, a modificar los sustituyentes de este núcleo básico, entre ellos el metilo de la posición 4 del anillo de tiazol por un grupo éster, obteniendo así compuestos alternativos que no ostentan ninguna ventaja técnica o efecto sorprendente, razón por la cual no se les puede atribuir altura inventiva”.

Adicionalmente, afirma el Examinador que “el proceso reivindicado en la solicitud es un proceso análogo a los divulgados en D1 para preparar el mismo tipo de compuestos derivados de acilaminotiazol que no demuestra tener ninguna ventaja técnica que le pueda otorgar nivel inventivo”.

4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desean poner de presente las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones.

Con respecto al pliego reivindicatorio, aclaramos que el mismo ha sido modificado con el fin de evitar hacer referencia a solvatos e hidratos.

Solicitamos atentamente tener en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio de la solicitud compuesto por dos reivindicaciones, que consideramos, cumple con las disposiciones de la Decisión 486 y que además, no extiende el alcance de la solicitud.

4.2 Aclaraciones con respecto al alcance de la presente solicitud

El Examinador afirma que el significado del sustituyente R_4 es muy amplio debido a que una persona versada en la materia siguiendo los procedimientos ilustrados en los esquemas de de acoplamiento peptídico revelados en la descripción, no estaría en condiciones de sintetizar los compuestos de la presente invención, y por el contrario solo estaría en capacidad de sintetizar los compuestos en donde R_4 es COOMe o COOEt.

A este respecto, deseamos poner de presente lo siguiente, con el fin de demostrar que dicha objeción no es valida y que los compuestos de la presente invención se encuentran enteramente sustentados en la descripción:

Inicialmente, deseamos hacer énfasis en que el pliego reivindicatorio modificado se encuentra dirigido a los compuestos de formula (I) en donde R_4 (Véase por ejemplo los compuestos 1-20 y 27-31) o R_5 (Véase por ejemplo los compuestos 21-26) representan $C(X)R_6$. De esta manera, consideramos que una persona versada en la materia está en capacidad de preparar todos los compuestos reivindicados en la presente solicitud, a partir de las enseñanzas reveladas en la descripción, y tal como se explicará abajo, una persona versada en la materia basandose en las enseñanzas de la descripción puede preparar específicamente los compuestos:

- a. en donde R_4 es un grupo Z,
- b. en donde R_4 es un grupo $C(O)R_6$,
- c. en donde R_4 es un grupo $C(S)R_6$,

Los esquemas 1 y 2 de la presente solicitud proporcionan un proceso de síntesis de compuestos de formula (I) que puede ser implementado a pesar de la naturaleza de R_4 y R_5 (teniendo en cuenta que uno de ellos representa $C(X)R_6$, tal como se especifica en las reivindicaciones). Dicho proceso comienza respectivamente de compuestos de formula (II) y (III) o de compuestos de formula (IV) y (VI), dichos compuestos de formula (VI) se obtienen de un compuesto de formula (III) (Véase la página 9, líneas 9 a 16 de la descripción). Los

compuestos de formula (III) corresponden a los que comprenden los sustituyentes R_4 y R_5 y por lo tanto, dichos compuestos intermedios se deben considerar para evaluar la falta de soporte de los grupos R_4 y R_5 .

El proceso de obtención de los compuestos de formula (III) se diferencia dependiendo de si el grupo $C(X)R_6$ es R_4 o R_5 .

- a) Más precisamente, el esquema 4 ilustra el proceso para la preparación de compuestos de formula (III) en donde R_5 representa $COOR_6$ y R_4 es un grupo Z, tal como se define en las reivindicaciones modificadas, dicho proceso involucra metilcetona de formula (XVI) i ácido carboxílico de formula (XV) que comprende un grupo R_4 como material de partida.

Adicionalmente, deseamos aclarar que la presente solicitud revela claramente los compuestos ejemplificados en donde R_4 es diferente a $COOR_6$ (Véase compuestos 21 a 26).

Además, deseamos se tenga en cuenta los datos relacionados con la preparación de uno de dichos compuestos, el compuesto 23 (Anexo I). Dicho compuesto posee un trifluorometil-difenil como el grupo Z que es igual a R_4 , dicho grupo es claramente diferente de $COOMe$ y $COOEt$. En consecuencia, dicho ejemplo, entre otros, resalta el hecho de que el proceso descrito en la presente invención, así como los compuestos, son reproducibles con base en las enseñanzas reveladas en la descripción. Así, una persona versada en la materia teniendo en cuenta los esquemas revelados en la descripción estaría en capacidad de sintetizar los compuestos reivindicados en la presente solicitud, específicamente en donde R_4 representa un grupo diferente $COOCH_3$ y $COOCH_2CH_3$.

Así las cosas, consideramos que la limitación sugerida por el Examinador con relación a que los esquemas intermedios solo brindan información para obtener compuestos en donde R_4 es $COOCH_3$ ó $COOCH_2CH_3$, no es valida y por lo tanto, se mantiene la definición de $R_4 = Z$, tal como se tiene en el pliego reivindicatorio modificado.

- b) Adicionalmente, el esquema 3 ilustra un proceso para la preparación de compuestos de formula (III) en donde R_4 representa $COOR_6$. Dicho proceso no se encuentra limitado a

compuestos en donde R_6 es un grupo metoxi o epoxi pero es útil para cualquier grupo alcoxi opcionalmente sustituido por un grupo fenilo (R_6 tal como se encuentra definido en las reivindicaciones modificadas), como se describe en la página 9 de la presente solicitud. Así, una persona versada en la materia podría usar el proceso revelado en Bull. Chem. Soc. JP, 1970, pág. 2997.

Aún más, la presente solicitud revela claramente compuestos en donde R_4 es diferente de COOCH_3 y $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, tal como los compuestos 21 a 26.

En consecuencia, la limitación hecha por el Examinador en cuanto a que $R_6 = \text{OMe}$ ó OEt no es apropiada y por lo tanto se mantiene que R_4 corresponde a $\text{C}(\text{O})\text{R}_6$.

- c) Igualmente, los compuestos de formula (I) en donde X es S se obtienen de los compuestos de formula (I) en donde X es O mediante el uso del reactivo de Lawesson, dicha reacción se adapta fácilmente al procedimiento descrito en M.P. Cava et coll. Tetrahedron 1985, 5061 (Véase página 11 de la descripción).

En consecuencia, consideramos que la limitación hecha por el Examinador con relaciona que X sea O no es valida y por lo tanto, aclaramos que se mantiene la limitación correspondiente a que $X=\text{S}$.

Teniendo en cuenta las observaciones anteriores, respetuosamente solicitamos se tengan por superadas las objeciones con respecto a las falta de soporte, debido a que una persona versada en la materia encontraría la información suficiente en la descripción para sintetizar los compuestos que tienen un grupo R_4 tal como se encuentra definido en las reivindicaciones modificadas.

4.3 Argumentos a favor del nivel inventivo de la solicitud

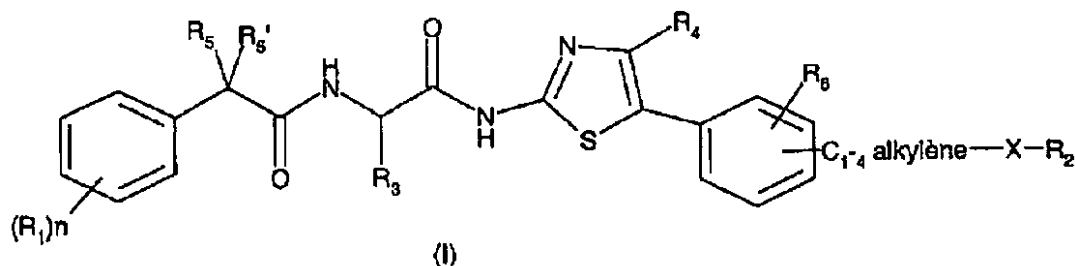
En concordancia con el Artículo 18 de la Decisión 486, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia.

Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que le indiquen cómo llegar a la invención reivindicada.

Ahora bien, con respecto al análisis realizado por el Señor Examinador, deseamos poner de presente lo siguiente:

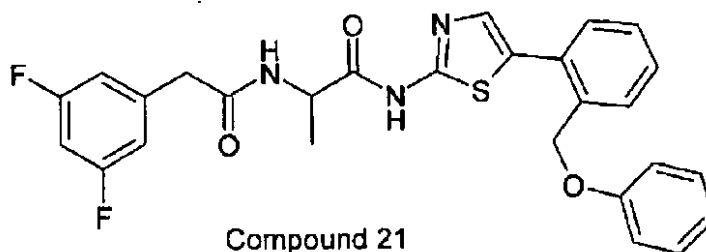
Inicialmente, deseamos aclarar que la anterioridad D1 revela compuestos con la siguiente formula general:

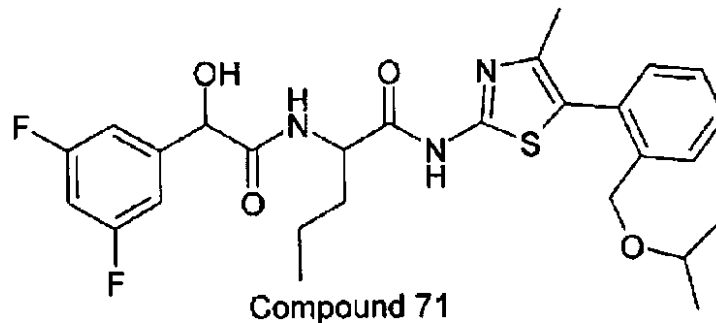
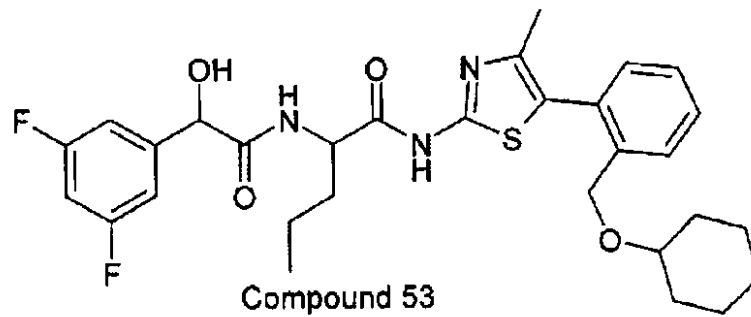


en donde R_4 representa H o un alquil C_1-C_4 .

Dichos compuestos revelados en D1 se les atribuye utilidad para el tratamiento de patologías en las cuales un inhibidor de la formación del péptidos β -amiloide β -A4 ofrece un beneficio terapéutico y tiene un IC_{50} menor a 500nM, más particularmente, menor a 100nM.

De igual manera, dicha anterioridad D1 revela los siguientes tres compuestos:





El Examinador considera que la única diferencia entre los compuestos de la presente invención y los revelados en la anterioridad D1 corresponde a que R_4 representa $C(X)OC_{1-6}$ y no un alquilo, y que no existe efecto técnico inducido por dicha característica, ya que los compuestos de la presente invención y los de D1 tienen la misma actividad (por debajo de 100nM).

Con respecto a lo anterior, deseamos poner de presente que la anterioridad D1 no revela ni sugiere el significado general del grupo R_4 , ni el significado específico correspondiente al grupo $C(X)COC_{1-6}$ en particular.

El Examinador considera adicionalmente, que la anterioridad D1 ya enseñaba que algunas modificaciones en otras posiciones del núcleo principal de los compuestos de formula (I) revelados en dicha anterioridad, no afectaban la actividad biológica y que por lo tanto, el hecho de que la actividad biológica se mantuviera era esperado si se modificaba el radical R_4 .

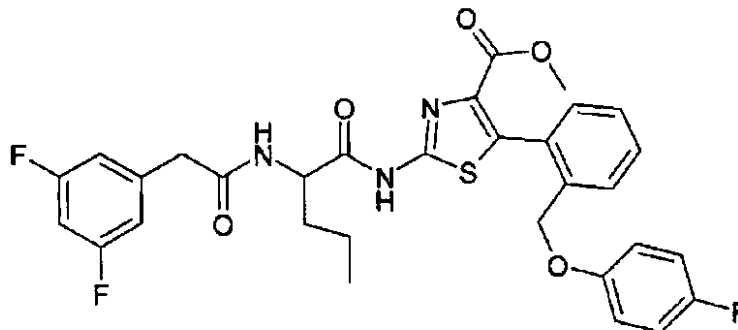
Cabe aclarar que la anterior afirmación corresponde a un análisis ex post facto y no corresponde a lo que una persona versada en la materia hubiera tenido en cuenta. La persona versada en la materia sabe que tal deducción no puede ser realizada sin que se ensaye la actividad de los compuestos que han sido modificados con respecto al radical R_4 . La naturaleza de algunos sustituyentes puede ser modificada sin que existan cambios en la actividad de los

CAVELIER

ABOGADOS

mismos, mientras que otras sustituciones pueden llevar a que la actividad de dichos compuestos aumente o disminuya.

Así, por ejemplo, los tres compuestos ejemplificados en la anterioridad D1 tienen una estructura muy similar al compuesto 13 de la presente invención; sin embargo se diferencian en la naturaleza de los radicales R₄ y R₅.



Compuesto 13, de la presente solicitud

Aún más, deseamos aclarar que la anterioridad D1 especifica solamente que los compuestos tienen un IC₅₀ menor a 500nM, más particularmente inferior a 100nM. Sin embargo, deseamos llamar la atención del Examinador en cuanto a que el valor IC₅₀ del compuesto 13 es de 6nM (Ver página 31, líneas 1 y 2). Igualmente, deseamos se tenga en cuenta el Anexo II, el cual muestra que los compuestos revelados en la presente solicitud tienen valores de IC₅₀ que se encuentran entre 0.577 y 13nM, lo que muestra claramente que dichos valores son mejores que 500nM o aún que 100nM, como se revela en D1. En consecuencia, consideramos que tal ventaja técnica alcanzada por los compuestos de la presente solicitud no podría haber sido predicha a partir de las enseñanzas de D1, ya que una persona versada e la materia partiendo de dichas enseñanzas no habría esperado la mejora en la actividad de los compuestos revelados en la presente solicitud.

En consecuencia, no sería obvio para una persona versada en la materia obtener los compuestos de la presente invención a partir de las enseñanzas de D1, debido a que dicha anterioridad no incita a hacerlo con la expectativa de resolver el problema técnico resuelto por la presente invención.

CAVELIER

ABOGADOS

Así las cosas, es claro que la presente invención resuelve un problema no antes resuelto en el estado de la técnica y que proporciona un efecto sorprendente e inesperado, lo cual no ha sido tenido en cuenta por el Examinador.

Solicitamos atentamente tener en cuenta los argumentos anteriores, los cuales consideramos demuestran de manera suficiente que la presente solicitud es inventiva sobre el arte previo de manera que las objeciones formuladas a este respecto se ven superadas.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación adicional es necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

5. Anexos.

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 9 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Anexo I
- Anexo II

Señor Director,

Luz Clemencia De Paéz
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. No. 23.555

CC. 35.456.444 de Usaquén



COLO-14775-841-018-6
DVFIDVFID-188241\WPC14775
No. M-2011-188241\DVF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:

☐

Corrección de Error Material

☒

Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: **SANOFI-AVENTIS**

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de

Dirección: 174 avenue de France
París 75013
Francia

Domicilio: París,
Francia

Teléfono: 546 09 70

Fax: 249 40 70

E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: Luz Clemencia de PAEZ

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 217 92 11

E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número: 35.456.344 TP 23.555

4

Número de expediente:

06.068.278

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 9 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6

Comprobante de pago No. _____

Fecha: _____

7

Anexos

☐

Comprobante de pago de la tasa por \$118.000, por concepto de modificaciones.

☐

Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.

☐

Poderes, si fuere el caso

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA:

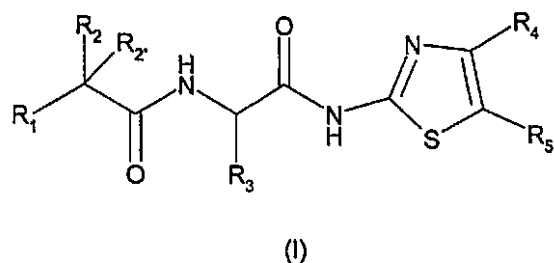
Luz Clemencia de Paez

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

DVF

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula general(I)



en la que:

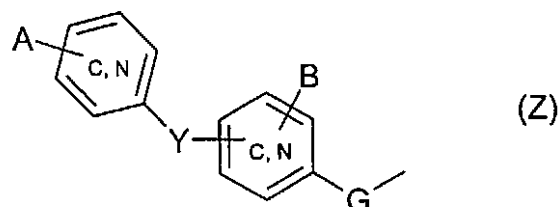
- R₁ representa:

ya sea un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados entre un halógeno, un trifluorometilo, un hidroxilo, un alcoxi C₁₋₆, un tioalquilo C₁₋₆, o un fenilo; estando sustituidos opcionalmente dicho grupo fenilo por uno a tres sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un alquilo C₁₋₆, un alcoxi C₁₋₆, un hidroxilo, un metilendioxi, un fenoxi o un benciloxi o un trifluorometilo;

R₂ y R'₂ representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, o un hidroxilo.

R₃ representa un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un hidroxilo.

el uno o el otro de R₄ o R₅ representa un grupo Z



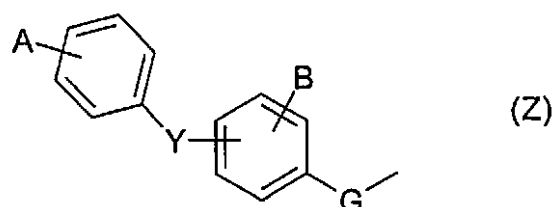
y el uno o el otro de R₄ o R₅ representa un grupo -C(X)R₆;

X representa un átomo de oxígeno;

G representa un enlace sencillo;

Y representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, de azufre, o un grupo alquileo C₁₋₄, estando el grupo alquileo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo o alcoxi C₁₋₃;

A y B representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno, de halógeno, trifluorometilo, o trifluorometoxi; con la condición de que si Y es un enlace sencillo o un átomo de oxígeno y si el grupo Z es del tipo



entonces A es diferente de un átomo de hidrógeno;

R₆ representa un grupo alcoxi C₁₋₆; estando el grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un fenilo;

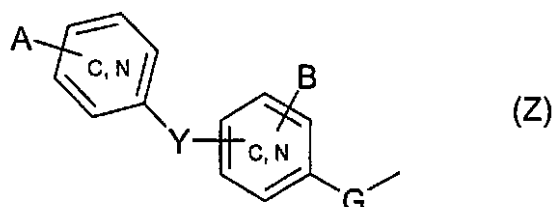
dicho compuesto en forma de base o de sal de adición con un ácido.

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que R_1 representa un alquilo C_{1-6} o un fenilo opcionalmente sustituido por uno a tres átomos de halógeno; en forma de base o de sal de adición con un ácido.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2 caracterizado por que R_2 y R'_2 representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un hidroxilo o R_2 y R'_2 forman en conjunto un grupo oxo; en forma de base o de sal de adición con un ácido.

4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R_3 representa un alquilo C_{1-6} ; en forma de base o de sal de adición con un ácido.

5. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que:
el uno o el otro de R_4 o R_5 representa un grupo Z

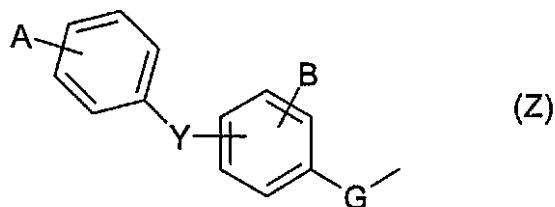


y el uno o el otro de R_4 o R_5 representa un grupo $-C(X)R_6$;

G representa un enlace sencillo;

Y representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, de azufre, un grupo alquileo C_{1-4} ;

A y B representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno, de halógeno, un grupo trifluorometilo, trifluorometoxi; con la condición de que si Y es un enlace sencillo o un átomo de oxígeno y si el grupo Z es del tipo



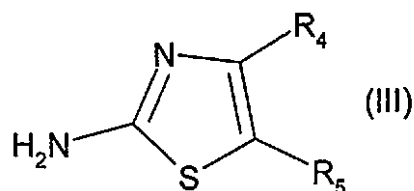
entonces A es diferente de un átomo de hidrógeno;

X representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

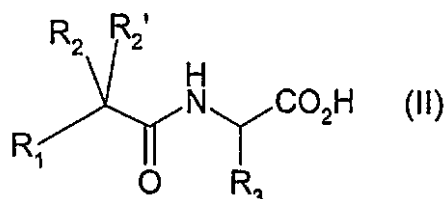
R_6 representa un grupo alcoxi C_{1-6} ;

en forma de base o de sal de adición con un ácido.

6. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende la etapa que consiste en realizar un acoplamiento peptídico del 2-amino-tiazol de fórmula (II)

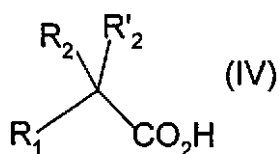


con el acilaminoácido de fórmula (II)

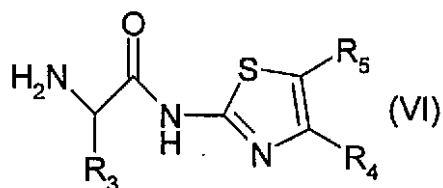


en las que R_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R_4 , R_5 son tales como las definidas en la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

7. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende la etapa consistente en realizar un acoplamiento peptídico del compuesto de fórmula (IV)



con la amina de fórmula (VI)



en las que R_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R_4 , R_5 son tales como las definidas en la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

8. Medicamento caracterizado por que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma de base o de sal farmacéuticamente aceptable.

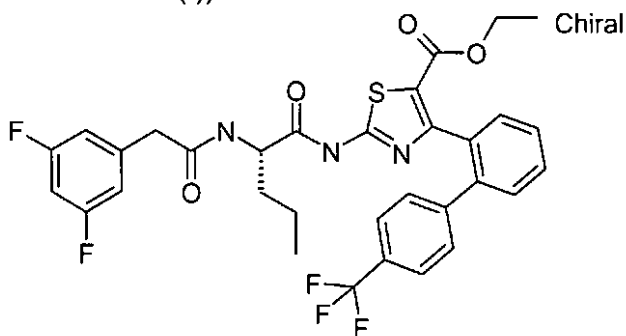
9. Composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma de base o de sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

Anexo I

Exemple 23 :

2-{2(S)-[2-(3,5-difluorophenyl)-acetyl-amino]-pentanoylamino}-4-[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylic acid, ethylester

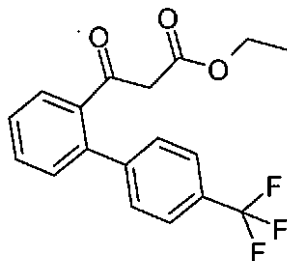
(matching the definition of formula (I))



Exemple 23.1 :

3-Oxo-3-[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]propanoic acid, ethylester (matching the definition of formula XIII))

Procedure corresponding to the conversion of a compound of formula (XV) to a compound of formula (XIII), see scheme 4 in the application as filed.

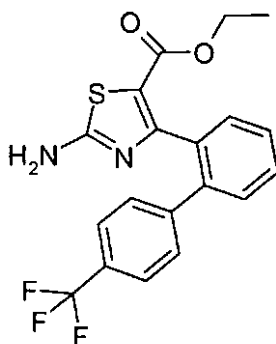


To 25g of commercially 3,3,3-trifluoro-2-biphenylcarboxylic acid (matching the definition of formula (XV)) in 400 ml of anhydrous tetrahydrofuran, 15.22g of *N,N*-carbonyldiimidazole were added (step 1) in scheme 4), and the reaction mixture was refluxed for 1hr30. After cooling at 0°C, 16.07g of monoethyl malonate potassium salt (matching the definition of formula (XVIa)) and 8.98g of magnesium chloride were added (step 2) in scheme 4). The reaction mixture was refluxed for additional 12hr. After cooling to RT, 100ml of water was added to the reaction mixture, and the solvent was removed under vacuum. The residue was partitioned between 300ml of ethyl acetate and 150ml of water, washed with 100ml of a 1M potassium hydrogen sulphate solution, water and brine, dried over sodium sulphate, filtered and concentrated to give the titled compound (30g, 95% yield), which was used without purification in the next step.

Example 23.2:

2-Amino-4-[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylic acid, ethylester (matching the definition of formula (III))

Procedure corresponding to the conversion of a compound of formula (XIII) to a compound of formula (III), see scheme 4 in the application as filed.



To a solution of 30g of ethyl 3-oxo-3-[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]propanoate (from step 23.1 above) (matching the definition of formula (XIII)) in 350ml of diethyl ether cooled at 0°C, 7ml of bromine were added dropwise, and the reaction mixture was stirred at 0°C for 1hr30.

The organic phase was washed with water, then brine, dried over sodium sulphate, filtered and concentrated in vacuo to give ethyl-2-bromo-3-oxo-3-[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]-propanoate (matching the definition of formula (XII)). This product was then dissolved into 300ml of ethanol and 7g of thiourea was added. The reaction mixture was refluxed for 5hr and evaporated under vacuum after cooling.

The crude residue was taken off with ethyl acetate and washed two times with a 10% solution of ammonia, and then with water and brine. The organic phase was dried over sodium sulphate, filtered and evaporated. The crude residue was purified by silica-gel column chromatography using 30% ethyl acetate in petroleum ether to give the titled compound (12g, 29% yield) as a pale yellow powder.

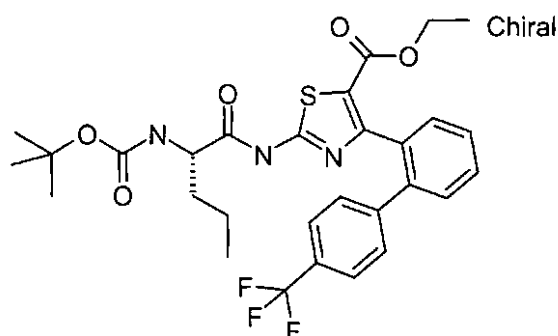
¹HNMR (CDCl₃): 1.00 (t, 3H); 3.95 (q, 2H); 6.00 (broad s, 2H); 7.28-7.52 (m, 8H).

MS(ESI): m/e 393 (M+1)⁺.

Example 23.3:

2-[2(S)-tert-Butoxycarbonylamino]-pentanoylamino]-4-[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylic acid, ethylester (matching the definition of formula (VI) in a protected form, the protecting group Pg being Boc)

Procedure corresponding to the conversion of compounds of formulae (III) and (VII) to a compound of formula (VI) in a protected form, see scheme 2 in the application as filed.

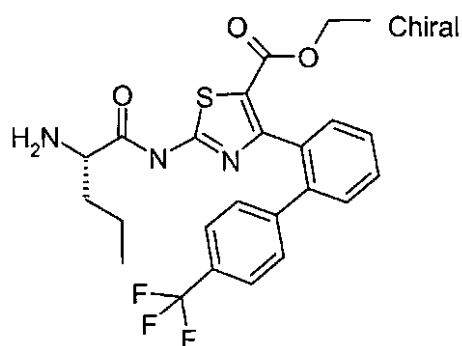


To a solution of 4g of 2-amino-4-[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylic acid, ethylester (from step 23.2, above) (matching the definition of formula (III)) in anhydrous *N,N*-dimethylformamide (150ml) cooled at 0°C, *N*-methyl morpholine (1.11g) was added as well as PyBOP (5.86g) and (*S*)-*N*-Boc-norvaline (2.46g) (matching the definition of formula (VII)). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1hr, then allowed to warm to room temperature and stirred for 12hrs. The reaction mixture was evaporated under vacuum and the crude residue was taken off with ethyl acetate. This organic phase was washed two times with a saturated solution of sodium bicarbonate, water, brine, then dried over sodium sulphate, filtered, concentrated and then purified by silica-gel column chromatography using 30% ethyl acetate in petroleum ether to give the titled compound (4g, 67% yield) as a white powder
MS (ESI): *m/e* 592 (*M*+1)⁺.

Example 23.4:

2-[2(*S*)-pentanoylamino]-4-[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylic acid, ethylester (matching the definition of formula (VI))

Procedure corresponding to the deprotection of a compound of formula (VI) in a protected form to a compound of formula (VI), see scheme 2 in the application as filed.



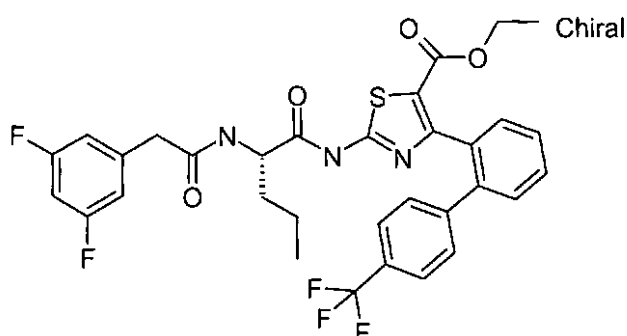
A solution of 4g of [2(*S*)-tert-Butoxycarbonylamino]-pentanoylamino]-4-[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylic acid, ethylester (from step 23.3 above) (matching the definition of formula (VI) in a protected form) in 100ml of trifluoroacetic acid was stirred at room temperature for 30mn. TFA was then evaporated

under vacuum, the residue was taken off with ethyl acetate, washed two times with a saturated solution of sodium carbonate, brine, dried over sodium sulphate and filtered to give 2.6g (79% yield) of the titled compound which was used as such in the next step
¹HNMR (CDCl₃): 0.99 (t, 3H); 1.10 (t, 3H); 1.33-1.68 (m, 2H); 3.58 (m, 1H); 4.03 (q, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.36-7.58 (m, 6H).

Example 23.5:

2-{2(S)-[2-(3,5-difluorophenyl)-acetylamino]-pentanoylamino}-4-[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylic acid, ethylester (matching the definition of formula (I))

Procedure corresponding to the conversion of compounds of formulae (VI) and (IV) to a compound of formula (I), see scheme 2 in the application as filed.



To a solution of 0.6g of 2-pentanoylamino-4-[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]-1,3-thiazole-5-carboxylic acid, ethylester (from step 23.4 above) (matching the definition of formula (VI)) in anhydrous *N,N*-dimethylformamide cooled at 0°C, *N*-methyl morpholine (0.137g) was added as well as PyBOP (0.70g) and 3,5-difluorophenyl acetic acid (0.233g) (matching the definition of formula (IV)). The reaction mixture was stirred one additional hour at 0°C, then allowed to warm to room temperature and stirred for additional 12hr and then evaporated. The residue was taken off with ethyl acetate, washed two times with a saturated solution of sodium bicarbonate, water, brine, then dried over sodium sulphate, filtered, concentrated and then purified by silica-gel column chromatography using 30% ethyl acetate in petroleum ether to give the titled compound (0.44 g, 56% yield, 95% purity) as a white powder

¹HNMR (DMSO) δ ppm : 0.86 (t, 3H) 0.98 (t, 3H); 1.35 (m, 1H); 1.39 (m, 1H); 1.58-1.71 (m, 2H); 3.56 (q, 2H); 3.93 (broad s, 2H); 4.46 (broad s, 1H); 6.98 (d, 2H); 7.08 (t, 1H); 7.28 (d, 2H); 7.49 (m, 3H); 7.56 (t, 1H); 7.63 (d, 2H); 8.55 (broad s, 1H); 12.75 (broad s, 1H).

MS(ESI): *m/e* 646 (*M*+1)⁺, purity 100%.

EA (calculated): C (59.53 %) ; H (4.37); N(6.51); Experimental: C (59.40); H (4.40); N (6.44).

Anexo II

Compuesto (Ejemplo N°)	IC ₅₀ (nM)
1	0,577
2	1,3
3 y 4	0,88 ; 6,2
5	0,66
6	2,59
7	3
9 y 10	3,5 ; 0,9
11	6,4
12	5,4
13	6
14	1,06
15	1,2
16	2,2
17	3,9
18	0,62
19	0,875
20	8,5
21	3,2
22	13
23	2,4
24	7,28
25	5,44
26	4,5
30	2,5
31	3,2