



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-68278

54. TÍTULO

**DERIVADOS DE ACILAMINOTIAZOL, SU PREPARACION Y SU
APLICACION EN TERAPEUTICA**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTISA

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 06-068278- -00000-0000
 Fea: 2006-07-13 17:21:44 Dep. 2020 NUECREACIONES
 Tra. 11 PATENTEIYII
 Cve: 378 FASCNACIONALI

zación

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

16-08-06

SOLICITUD DE:

1

☒ 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
 Paris 75013
 Francia

 Domicilio: Paris
 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@camyp.com.
 Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

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

4

INVENTOR (ES)
(72)

 1. **Sylvie BALTZER**
 35, rue d'Otterswiller
 Strasbourg 67200
 Francia

 2. **Viviane VAN DORSSELAER**
 8, rue de la Grossau
 Strasbourg 67100
 Francia

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. PCT/FR2005/000032

 Fecha: 7 de enero de 2005

 Publicación Internacional No. WO 2005/073226 A1

 Fecha: 11 de agosto de 2005

6

Título (54)
DERIVADOS DE ACILAMINOTIAZOL, SU PREPARACION Y SU APLICACIÓN EN
TERAPEUTICA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 417/12

8

Prioridad

 SI ☒ NO ☐
(33) País de Origen
FR
FR
(32) Fecha
16 de enero de 2004
22 de julio de 2004
(31) Número de Solicitud
0400387
0408115

9

Comprobante de pago No.: 06-50,187
Fecha: 4 de Julio de 2006

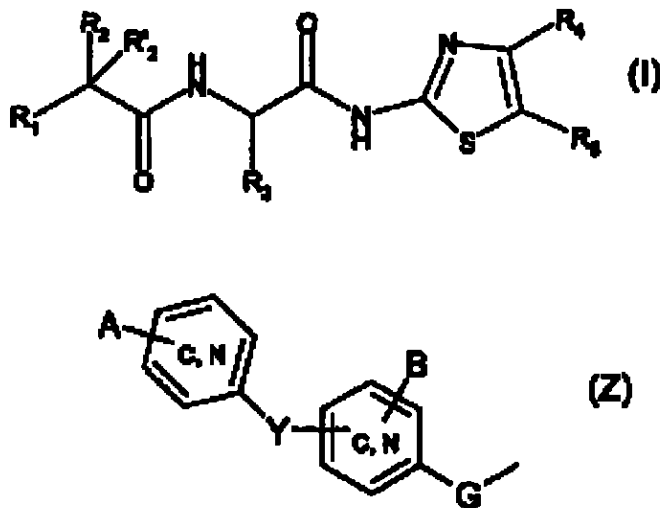
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ 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 FERREROFIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/073226 A1
2. ☒ Forma **PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, 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

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

1475
7804

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

F-75013 París, 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 N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de 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 suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, casando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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 N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate 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 Officer of a Colombian Embassy or Consulate in case of impediment, the appropriate certificate or other document. 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 designated alternate in their turn, ceases, the representation can be taken up by the principal, or by the first or second alternate designated, as the case may be, or the exercise will suffice. The exercise of representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

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

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

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Oven and signed this
en/en
por/by
Firma
Signature
Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

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

A. OSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par *le kœnig*
3. - agissant en qualité de *NOTAIRE*
4. - est revêtu du sceau de *la Cour*

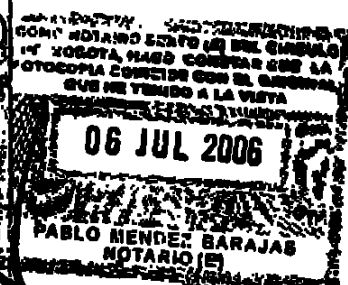
ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUIN 2005

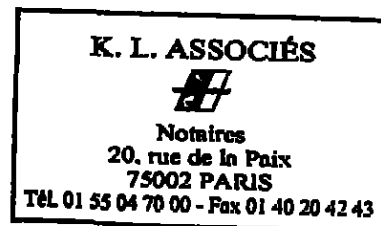
6. - Procureur Général près la Cour d'Appel

8. - Saisie *81902/2005*

9. - Sceau Le *signature*



CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)



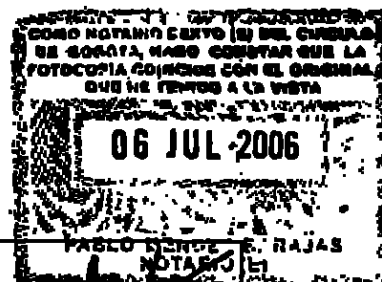
Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

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 sis 174 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.

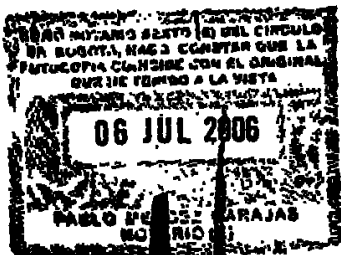
Etabli et signé à Paris
 Le 20/06/05

Le Notaire
 (signature – cachet)



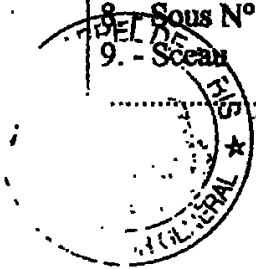
APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :
2. Le présent acte public
3. a été signé par
4. agissant en qualité de
5. est revêtu du sceau/cachet de/du
6. Attesté
7. à
8. par
9. N°
10. Sceau/cachet :
11. le
12. Signature :



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

- 1. - République Française
Le présent acte public
- 2. - a été signé par *M^r KORNIG*
- 3. - agissant en qualité de *Notaire*
- 4. - est revêtu du sceau de *Actu. ETUDE*
- 5. - à Paris le **21 JUIN 2005**
- 7. - Par le Procureur G^l près la Cour d'Appel
- 8. - Sous N° *81903*
- 9. - Sceau Le *[Signature]* signature



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

LEGALIZACIONES

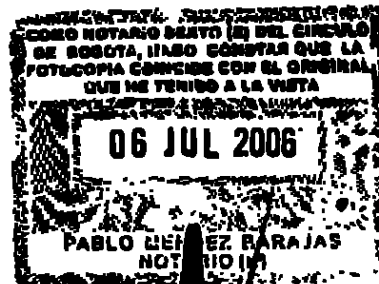
Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por SANOFI- AVENTIS, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

(Firma ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.

(Firma ilegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario



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)

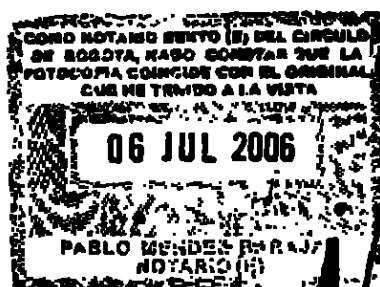
MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCCIONES OFICIALES
RESOL. 1448 DEL 17/11/05
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCCIONES OFICIALES
RESOL. 1448 DEL 17/11/05
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

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

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.

10- Firma: (Ilegible)

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

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 071 S.S
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

Maria Eugenia Sanint
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 071 S.S
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN F DE
NOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIORES) FIR
LA(S) PUESTAS POR

Maria Eugenia Sanin

12 JUL 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

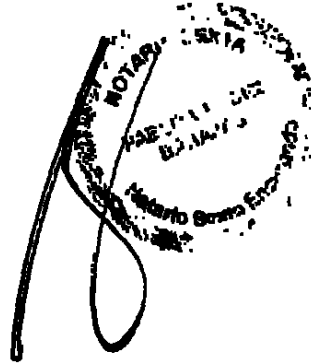
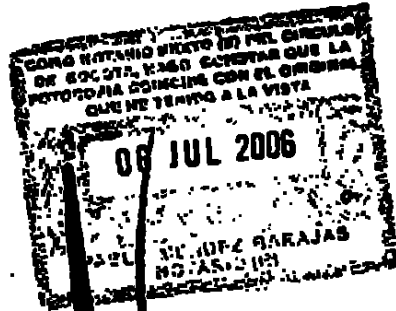
2005 JUL 12 P 1:28

UOS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

44-9243

Sanin
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
11 août 2005 (11.08.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/073226 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 417/12, 277/46, 417/06, A61K 31/427, 31/426

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/000032

(22) Date de dépôt international : 7 janvier 2005 (07.01.2005)

(25) Langue du dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0400387 16 janvier 2004 (16.01.2004) FR
0408115 22 juillet 2004 (22.07.2004) FR

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

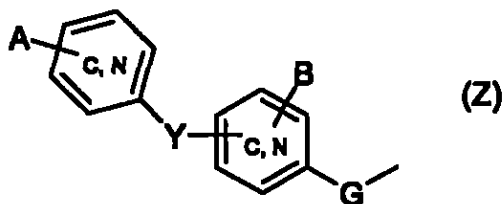
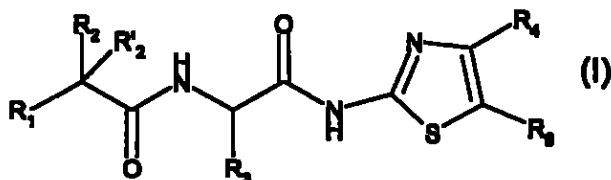
(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BALTZER,
Sylvie [FR/FR]; 35, rue d'Otterswiller, F-67200 Strasbourg
(FR). VAN DORSELAER, Viviane [FR/FR]; 8, rue de la
Grossau, F-67100 Strasbourg (FR).

(74) Mandataire : LUDWIG, Jacques; Sanofi-Aventis, 174,
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: ACYLAMINOTHIAZOLE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREOF AND USE OF SAME IN THER-
APEUTICS

(54) Titre : DERIVES D'ACYLAMINOTHIAZOLE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract: The invention relates to a compound having
general formula (I), wherein: R₁ represents either an option-
ally-substituted C₁₋₆ alkyl or a C₃₋₇ cycloalkyl, a thiophene,
a benzothiophene, a pyridinyl, a furanyl or a phenyl which
is optionally substituted; R₂ and R₂' represent, independently
of each other, a hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxy,
a C₁₋₃ alkoxy, a C₁₋₃ alkyl, a C₃₋₇ cycloalkyl, a O-C(O)-C₁₋₆
alkyl group, or R₂ and R₂' together form an oxo group; R₃
represents a hydrogen atom, a C₁₋₆ alkyl which is optionally
substituted by a hydroxy, a C₁₋₆ cycloalkyl or a C₁₋₃ alkoxy;
either R₄ or R₅ represents a group (Z) and either R₄ or R₅
represents a -C(X)R₆ group; G represents a single bond or a
-CH₂- group; Y represents a single bond, an oxygen atom, a
sulphur atom, an optionally-substituted C₁₋₄ alkylene group
or -N(W)-; A and B represent, independently of each other, a
hydrogen atom, a halogen atom, a hydroxy group, C₁₋₃ alkyl,
C₁₋₃ alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or -O-CHF₂;
X represents O or S; R₆ represents an optionally-substituted

C₁₋₄ alkoxy group, hydroxy or -NR₇R₈; and R₇ and R₈ represent, independently of each other, either a hydrogen atom, an option-
ally-substituted C₁₋₆ alkyl group, an optionally-substituted C₃₋₇ cycloalkyl group, C₁₋₆ alkoxy or phenyl which is optionally substi-
tuted, or R₇ and R₈, together with the nitrogen atom bearing same, form an aziridine, azetidine, pyrrolidine, piperidine, morpholine
or benzopiperidine ring. The inventive compound takes the form of a base, an acid addition salt or a hydrate. The invention also
relates to the use of said compound in therapeutics

(57) Abrégé : Composé répondant à la formule générale (I) dans laquelle R₁ représente soit un C₁₋₆ alkyle éventuellement substitué,
soit un C₃₋₇ cycloalkyle, un thiophène, un benzothiophène, un pyridinyle, un furanyle ou un phényle éventuellement substitué ; R₂ et
R₂' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un hydroxy, un C₁₋₃ alkoxy, un C₁₋₃
alkyle, un C₃₋₇ cycloalkyle, un groupe O-C(O)-C₁₋₆ alkyle, ou R₂ et R₂' forment ensemble un groupe oxo ; R₃ représente un atome
d'hydrogène, un C₁₋₆ alkyle éventuellement substitué par un hydroxy, un C₁₋₆ cycloalkyle ou un C₁₋₃ alkoxy ; l'un ou l'autre de R₄
ou R₅ représente un groupe (Z) et l'un ou l'autre de R₄ ou R₅ représente un groupe -C(X)R₆ ; G représente une liaison simple ou un
groupe -CH₂- ; Y représente une liaison simple, un atome d'oxygène, de soufre, un groupe C₁₋₄ alkylène éventuellement substitué ou
-N(W)- ; A et B représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe hydroxy, C₁₋₃ alkyle,
C₁₋₃ alkoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ou -O-CHF₂ ; X représente O ou S ; R₆

[Suite sur la page suivante]



- (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, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, 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, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), européen (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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 :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

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.

représente un groupe C_{1-4} alcoxy éventuellement substitué, hydroxy ou $-NR_4$; R_1 et R_2 représentent, indépendamment l'un de l'autre : soit un atome d'hydrogène, soit un groupe C_{1-4} alkyle éventuellement substitué, soit un groupe C_{3-7} cycloalkyle éventuellement substitué, C_{1-4} alcoxy ou phényle éventuellement substitué ; ou R_1 et R_2 , avec l'atome d'azote qui les porte, forment un cycle aziridine, azétidine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine ou benzopipéridine ; à l'état de base, de sel d'addition à un acide ou d'hydrate. Application en thérapeutique.

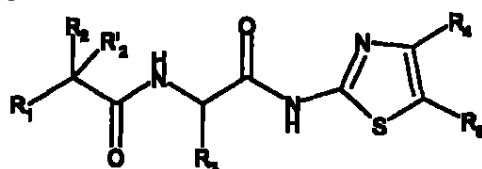
Dérivés d'acylaminothiazole, leur préparation et leur application en thérapeutique

La présente invention a pour objet des dérivés d'acylaminothiazole leur
5 préparation et leur utilisation en thérapeutique.

On connaît déjà des composés dérivés d'acylaminothiazole, décrits dans les documents WO03/014085 A, WO2004/009585 A et WO2004/033439 A, inhibiteurs de la formation du peptide β -amyloïde (β -A4).

10 Il existe toujours une nécessité de trouver et de développer des produits inhibiteurs de la formation du peptide β -amyloïde (β -A4). Les composés de l'invention répondent à ce but.

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



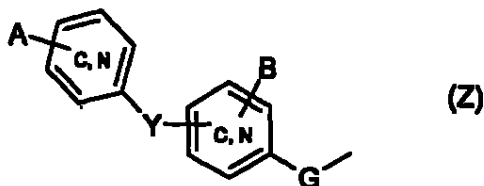
20 dans laquelle,
R₁ représente :

soit un C₁₋₆ alkyle éventuellement substitué par un à trois substituants choisis parmi un halogène, un trifluorométhyle, un hydroxy, un C₁₋₆ alcoxy, un C₁₋₆ thioalkyle, un thiophène ou un phényle ; soit un C₂₋₇ cycloalkyle, un thiophène, un benzothiophène, un pyridinyle, un furanyle ou un phényle ; les dits groupes phényle étant éventuellement substitués par un à trois substituants choisis parmi un atome d'halogène, un C₁₋₆ alkyle, un C₁₋₆ alcoxy, un hydroxy, un méthylènedioxy, un phénoxy ou un benzyloxy ou un trifluorométhyle ;

25 R₂ et R'₂ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un hydroxy, un C₁₋₃ alcoxy, un C₁₋₃ alkyle, un C₂₋₇ cycloalkyle, un groupe O-C(O)-C₁₋₆ alkyle, ou R₂ et R'₂ forment ensemble un groupe exo ;

R₃ représente un atome d'hydrogène, un C₁₋₆ alkyle éventuellement substitué par un hydroxy, un C₁₋₆ cycloalkyle ou un C₁₋₃ alcoxy ;

35 l'un ou l'autre de R₄ ou R₅ représente un groupe Z



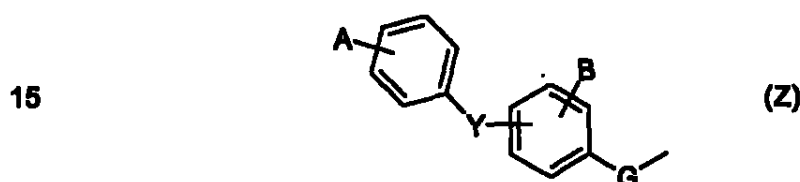
et l'un ou l'autre de R_4 ou R_5 représente un groupe $-C(X)R_6$;

G représente une liaison simple ou un groupe $-CH_2-$;

Y représente une liaison simple, un atome d'oxygène, de soufre, un groupe C_{1-4} alkylène ou $-N(W)-$, le groupe $-C_{1-4}$ alkylène- étant éventuellement substitué par un groupe hydroxy ou C_{1-3} alcoxy ;

W représente soit un atome d'hydrogène, soit un C_{1-3} alkyle éventuellement substitué par un phényle, soit un phényle ;

A et B représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe hydroxy, C_{1-3} alkyle, C_{1-3} alcoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ou $-O-CHF_2$; à la condition que si Y est une liaison simple ou un atome d'oxygène et si le groupe Z est du type



alors A est différent d'un atome d'hydrogène ;

X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;

20 R_6 représente un groupe C_{1-6} alcoxy, hydroxy ou $-NR_7R_8$; le groupe C_{1-6} alcoxy étant éventuellement substitué par un phényle ;

R_7 et R_8 représentent, indépendamment l'un de l'autre :

soit un atome d'hydrogène ; soit un groupe C_{1-6} alkyle éventuellement substitué par un C_{2-7} cycloalkyle, un C_{3-7} cycloalkényle, un C_{1-3} alcoxy, un phényle, un morpholnyle ou un pyridinyle ; soit un groupe C_{3-7} cycloalkyle, C_{1-6} alcoxy ou phényle ; les dits groupes C_{3-7} cycloalkyle et phényle étant éventuellement substitués par un ou deux groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe hydroxy, C_{1-3} alkyle ou C_{1-3} alcoxy ; ou

25 R_7 et R_8 , avec l'atome d'azote qui les porte, forment un cycle aziridine, azétidine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine ou benzopipéridine.

Parmi les composés de formule générale (I), un premier sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels R_1 représente un C_{1-6} alkyle ou un phényle éventuellement substitué par un à trois atomes d'halogène.

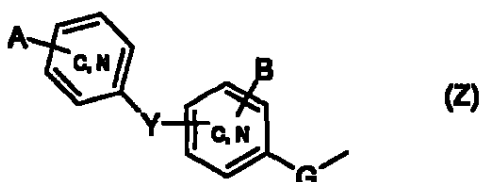
Parmi les composés de formule générale (I), un second sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels R_2 et R'_2 représentent

3

Indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un hydroxy ou R_2 et R'_2 forment ensemble un groupe oxo.

5 Parmi les composés de formule générale (I), un troisième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels R_3 représente un C_{1-6} alkyle.

10 Parmi les composés de formule générale (I), un quatrième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :
l'un ou l'autre de R_4 ou R_5 représente un groupe Z



15

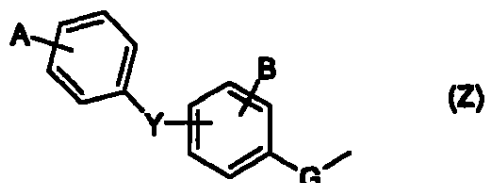
et l'un ou l'autre de R_4 ou R_5 représente un groupe $-C(X)R_6$;

G représente une liaison simple ;

Y représente une liaison simple, un atome d'oxygène, de soufre, un groupe C_{1-4} alkylène, plus particulièrement méthylène ;

20 A et B représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, d'halogène, plus particulièrement de fluor, un groupe trifluorométhyle, trifluorométhoxy ; à la condition que si Y est une liaison simple ou un atome d'oxygène et si le groupe Z est du type

25



alors A est différent d'un atome d'hydrogène ;

30 X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;

R_6 représente un groupe C_{1-6} alcoxy, plus particulièrement un méthoxy ou un éthoxy.

35 Les composés pour lesquels à la fois A, B, W, X, Y, Z, R_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 et R_8 sont tels que définis dans les sous-groupes de composés ci-dessus, forment un cinquième sous-groupe.

Parmi les composés de formule générale (I) et des sous-groupes ci-dessus, un système sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :
 R_1 représente un C_{1-4} alkyle, de préférence un isopropyle ou un *tert*-butyle, ou un phényle substitué par deux atomes de fluor ; et/ou

- 5 R_2 représente un atome d'hydrogène ou un hydroxy et R'_2 représente un atome d'hydrogène ; et/ou

R_3 représente un C_{1-4} alkyle, de préférence un méthyle, éthyle ou propyle ; et/ou

X représente un atome d'oxygène.

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

- 10 - C_{t-z} où t et z peuvent prendre les valeurs de 1 à 7, une chaîne carbonée pouvant avoir de t à z atomes de carbone, par exemple C_{1-3} une chaîne carbonée qui peut avoir de 1 à 3 atomes de carbone, C_{3-6} une chaîne carbonée qui peut avoir de 3 à 6 atomes de carbone, ...
- alkyle, un groupe aliphatique saturé, linéaire ou ramifié ; par exemple, un
- 15 groupe C_{1-6} alkyle représente une chaîne carbonée de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *sec*-butyle, *tert*-butyle, ...de préférence un méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle ;
- alkylène, un groupe alkyle divalent saturé, linéaire ou ramifié, par exemple
- 20 un groupe C_{1-3} alkylène représente une chaîne carbonée divalente de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthylène, éthylène, isopropylène, propylène ;
- cycloalkyle, un groupe alkyle cyclique, par exemple, un groupe C_{3-7} cycloalkyle représente une chaîne carbonée cyclique de 3 à 7 atomes de carbone, plus
- 25 particulièrement un cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, de préférence un cyclopentyle ou cyclohexyle ;
- cycloalkényle, un groupe alkyle cyclique mono- ou poly-insaturé, par exemple, un groupe C_{3-7} cycloalkényle représente une chaîne carbonée cyclique mono- ou poly-insaturée de 3 à 7 atomes de carbone, plus particulièrement un
- 30 cyclopropényle, cyclobutényle, cyclopentényle, cyclohexényle, cycloheptényle, de préférence un cyclopentényle ou cyclohexényle ;
- thioalkyle, un groupe S-alkyle à chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée ;
- alcoxy, un groupe -O-alkyle à chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée ;
- atome d'halogène, un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- 35 - « R_2 et R'_2 forment ensemble un groupe oxo », le groupe tel que :
- et



5

et

- dans le groupe Z, le groupe aromatique



- 5 est tel que un des atomes de carbone du cycle aromatique peut être remplacé par un atome d'azote dans la position où il n'y a pas de substituant A ou B.

- Les composés de formule générale (I) peuvent comporter un ou plusieurs carbones 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. Lorsque le carbone portant R_2 et R'_2 et/ou le carbone portant R_3 sont asymétriques, on préfère les composés de formule générale (I) pour lesquels le carbone portant R_2 et R'_2 est de configuration (S) et/ou le carbone portant R_3 est de configuration (S).

- 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 générale (I) peuvent se trouver 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.

- La présente invention a pour second objet des procédés de préparation des composés de formule (I).

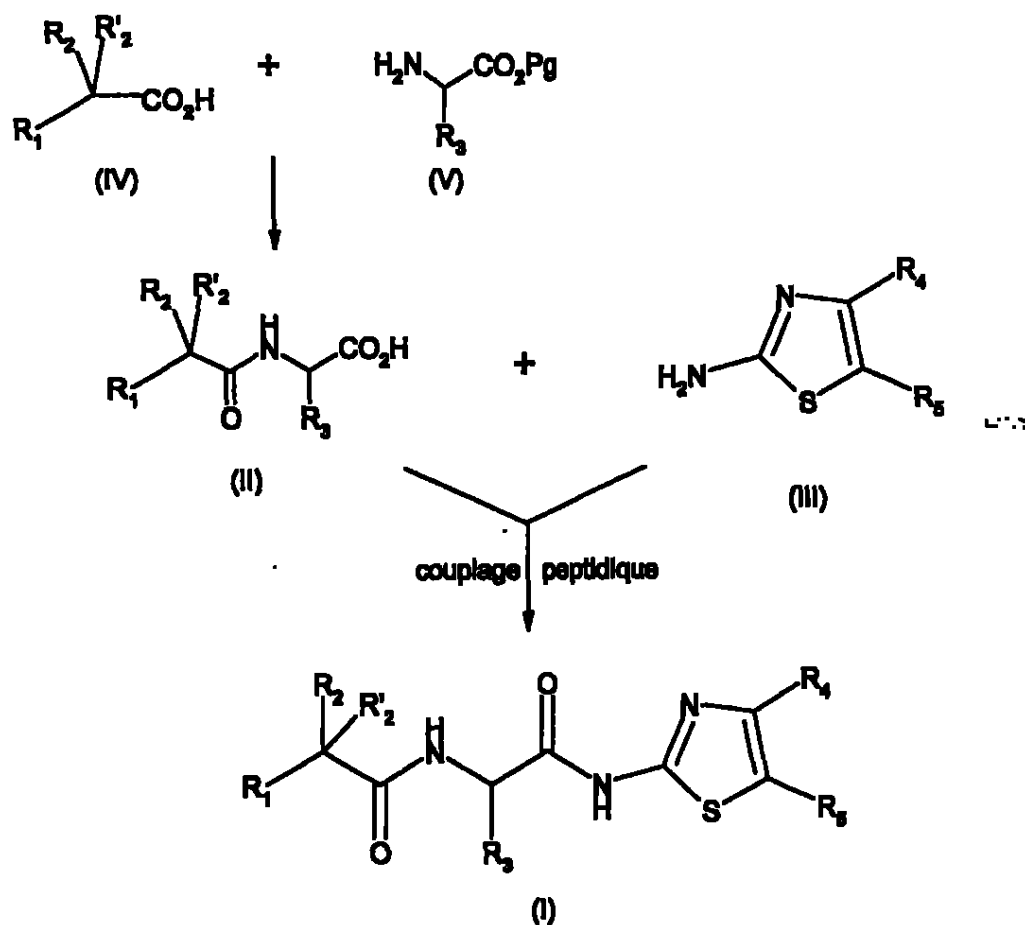
- Ainsi, ces composés peuvent être préparés par des procédés, illustrés dans les schémas qui suivent, dont les conditions opératoires sont classiques pour l'homme du métier.
- On entend par groupe protecteur, un groupement permettant d'empêcher la réactivité d'une fonction ou position, lors d'une réaction chimique pouvant l'affecter, et qui restitue la molécule après clivage selon des méthodes connues de l'homme du métier. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que les méthodes de protection et déprotection sont données, entre autres, dans

Protective groups in Organic Synthesis, Greene et coll., 2nd Ed. (John Wiley & Sons, Inc., New York).

- 5 Les significations de A, B, W, X, Y, Z, R₁, R₂, R'₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈ dans les composés de formule (II) à (XVIII) ci-après sont telles que définies pour les composés de formule (I), à moins qu'une autre définition ne soit précisée.

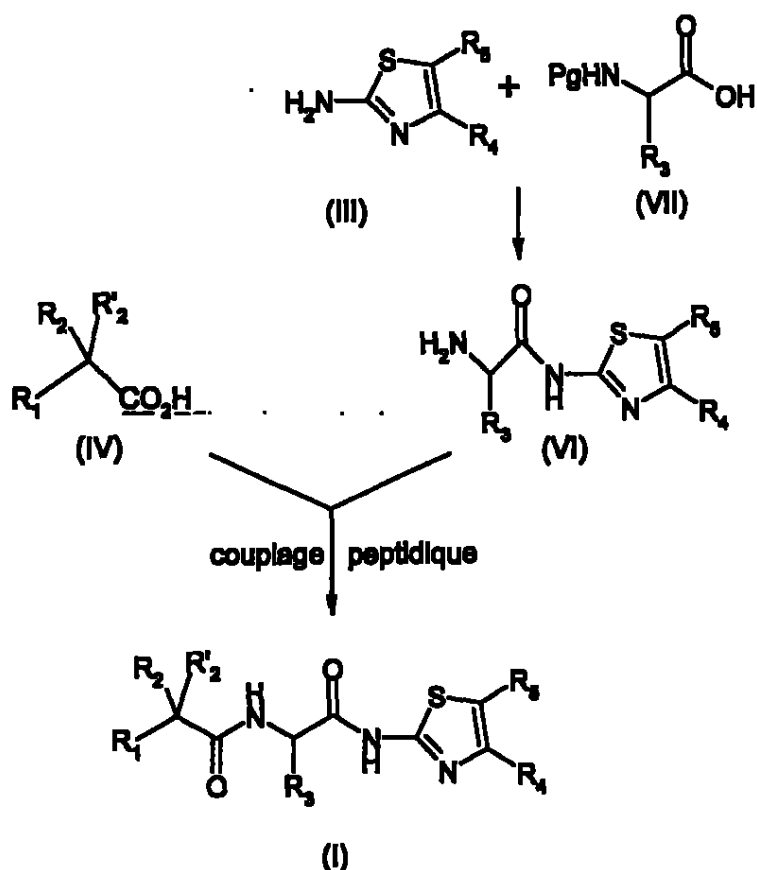
- 10 Selon le schéma 1 ci-après, le composé de formule (I) peut être obtenu par couplage peptidique du 2-aminothiazole de formule (III) avec l'acylaminoacide de formule (II) selon des conditions connues de l'homme du métier, par exemple en présence d'héxafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino) phosphonium (PyBOP) ou d'héxafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxy-tris(diméthylamino)phosphonium (BOP⁺) et de N-éthylmorpholine ou N-méthylmorpholine dans un solvant inerte tel que le N,N-diméthylformamide, l'acétonitrile ou le dichlorométhane à une température pouvant aller de 0°C à la température ambiante.

- 15 Le composé de formule (II) peut être obtenu par couplage peptidique du composé de formule (IV) avec l'acide protégé de formule (V), dans laquelle Pg représente un groupe protecteur, par exemple un benzyle, selon des méthodes connues de l'homme du métier telles que décrites ci-dessus. Le composé ainsi obtenu est ensuite déprotégé. Dans le cas où la protection est un benzyle, le composé est préalablement hydrogéné en présence de palladium sur charbon dans de l'éthanol absolu à pression atmosphérique d'hydrogène, à température ambiante, pour donner le composé de formule (II).

Schéma 1

5 Alternativement, le composé de formule (I) peut être préparé selon le schéma 2.

Selon le schéma 2 ci-après, le composé de formule (I) peut être obtenu par couplage peptidique du composé de formule (IV) avec l'amine de formule (VI), selon des méthodes connues de l'homme du métier, comme par exemple en
 10 présence d'hydrate d'hydroxybenzotriazole (HOBt) et de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(3-diméthylamino-propyl)carbodiimide (EDAC, HCl).

Schéma 2

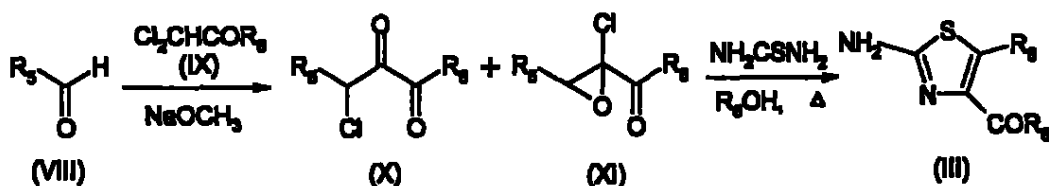
Le composé de formule (VI) peut être obtenu par couplage peptidique du 2-aminothiazole de formule (III) avec l'amine protégée de formule (VII) dans laquelle Pg représente un groupe protecteur, par exemple un *N*-tert-butoxycarbonyl (Boc), selon des méthodes connues de l'homme du métier telles que décrites ci-dessus. Le composé ainsi obtenu est ensuite déprotégé. Dans le cas où la protection est un Boc, la déprotection se fait par hydrolyse acide, en présence d'acide chlorhydrique gazeux dissous dans un solvant anhydre ou d'acide trifluoroacétique, pour donner le composé de formule (VI).

Les composés de formule (I) dans laquelle R_2 et R'_2 forme un groupe oxo, peuvent être obtenus par oxydation d'un composé de formule (I) dans laquelle R_2 ou R'_2 représente un groupe hydroxy. La réaction peut être réalisée selon les conditions connues de l'homme du métier, par exemple avec le réactif de Dess Martin. Ces composés peuvent également être obtenus par couplage direct d'un cétoacide de formule (IV), dans laquelle R_2 et R'_2 forment ensemble un groupe oxo, avec une amine de formule (VI) selon les conditions connues de

l'homme du métier. Les méthodes de préparation de tels cétoacides sont connues de l'homme du métier.

- 5 Le composé de formule (III) dans laquelle $R_4 = C(O)R_5$, R_5 représentant un groupe C_{1-8} alcoxy, peut être obtenu selon le schéma 3 ci-après.

Schéma 3



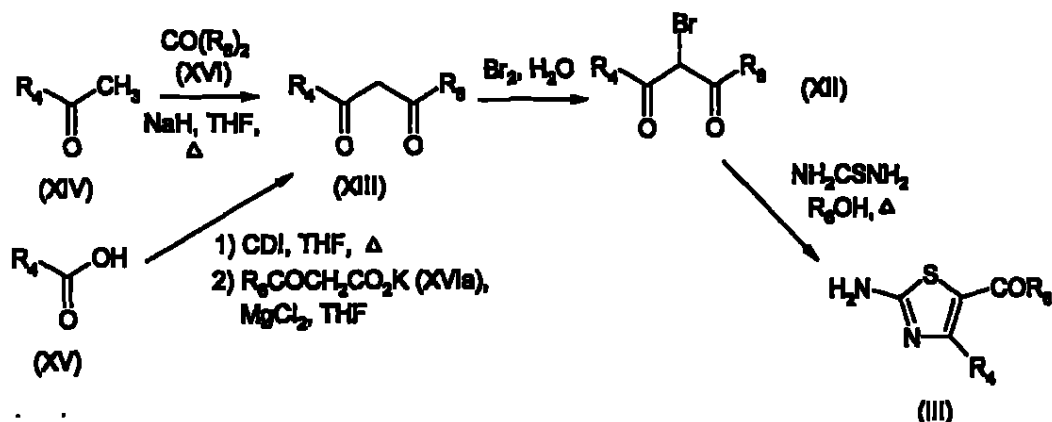
10

- Selon le schéma 3, le composé de formule (III) peut être obtenu par réaction d'un aldéhyde de formule (VIII) dans laquelle R_5 est tel que défini ci-dessus avec le méthylidichloroacétate de formule (IX) dans laquelle R_5 représente un C_{1-8} alcoxy éventuellement substitué par un phényle, et par exemple le méthylate ou l'éthylate de sodium à 0°C selon une adaptation du procédé décrit par Takeda (Bull. Chem. Soc. JP, 1970, p. 2997). Le mélange de produits (X) et (XI) obtenu est traité par la thiorée en présence par exemple de méthanol ou d'éthanol à reflux pendant 4 ou 8 heures pour donner le composé de formule (III).

- 20 Le composé de formule (III) dans laquelle $R_4 = C(O)R_5$, R_5 représentant un hydroxy, peut être obtenu par hydrolyse des composés ci-dessus pour lesquels R_5 représente un groupe C_{1-8} alcoxy éventuellement substitué par un phényle, selon les conditions connues de l'homme du métier.

- 25 Le composé de formule (III) dans laquelle $R_5 = C(O)R_6$, R_6 représentant un groupe C_{1-8} alcoxy, peut être obtenu selon le schéma 4 ci-après.

Schéma 4



5

Selon le schéma 4, le composé de formule (III), peut être obtenu par bromation d'un β -céto-ester de formule (XIII), dans laquelle R_6 représente un C_{1-8} alcoxy éventuellement substitué par un phényle, pour obtenir le composé de formule (XII), suivie d'une réaction avec la thiorée selon une adaptation du procédé décrit par A. Barton et coll. (J.C.S Perkin I, 1982, p.159),.

10

Le β -céto-ester de formule (XIII) peut être obtenu par réaction d'une cétone de formule (XIV) avec un dialcylcarbonate de formule (XVI) dans laquelle R_6 représente un C_{1-8} alcoxy éventuellement substitué par un phényle, selon une adaptation du procédé décrit par L. Crombie et coll. (J.C.S Perkin Trans I, 1987, p.323). Le β -céto-ester de formule (XIII) peut également être obtenu par

15

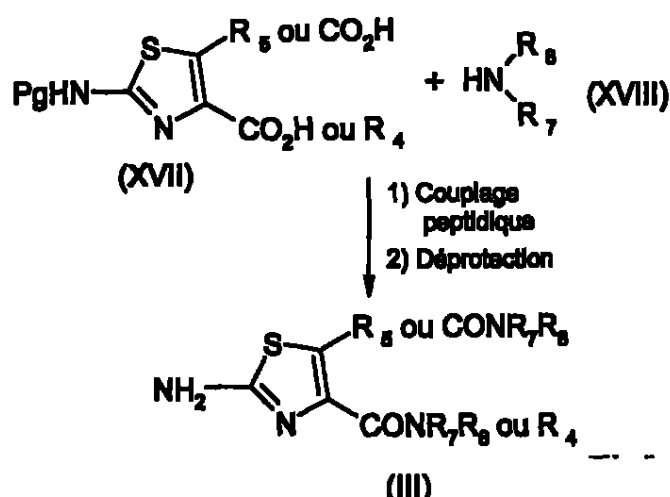
réaction d'un acide de formule (XV) activé par le carbonyldiimidazole (CDI) avec un malonate de formule (XVIa) dans laquelle R_6 représente un C_{1-8} alcoxy éventuellement substitué par un phényle, selon une adaptation du procédé décrit par exemple par D.W. Brooks et coll. (Angew. Chem. Int. Ed., 1979, p.72).

20

Le composé de formule (III) dans laquelle $R_5 = C(O)-R_6$, R_6 représentant un hydroxy, peut être obtenu par hydrolyse des composés ci-dessus pour lesquels R_6 représente un groupe C_{1-8} alcoxy, selon les conditions connues de l'homme du métier.

25

Le composé de formule (III) dans laquelle R_4 ou R_6 représente un groupe $-C(O)-NR_7R_8$ peut être obtenu selon le schéma 5.

Schéma 5

Selon le schéma 5, le composé de formule (III) est obtenu par couplage peptidique du composé de formule (XVII), dans laquelle R₅ ou R₄ représente un groupe carboxylique et Pg un groupe protecteur tel qu'un Boc, avec un composé de formule (XVIII) en présence par exemple d'HOBT et (EDAC, HCl). Le composé ainsi obtenu est ensuite déprotégé selon les conditions connues de l'homme du métier. Le composé de formule (XVII), dans laquelle Pg représente un Boc, peut être obtenu par protection d'un composé de formule (II) dans laquelle R₄ ou R₅ représente un groupe -C(O)R₆ et R₆ est un C₁₋₆ alcoxy éventuellement substitué par un phényle, par action de di-tert-butylidycarbonate dans du tétrahydrofurane anhydre en présence de diméthylaminopyridine à température ambiante, suivi d'une hydrolyse du carboxylate selon les conditions connues par l'homme de métier, par exemple avec de l'hydroxyde de lithium dans un mélange tétrahydrofurane/eau 7:3 (v/v) à une température de 60°C.

Les composés de formule générale (I), dans laquelle R₄ ou R₅ représente un groupe -C(X)R₆ et X=S, peuvent être préparés à partir des composés de formules générales (I) ou (II) correspondants, dans lesquelles R₄ ou R₅ représente un groupe -C(X)R₆ et X=O, par transformation du groupe C(O) en groupe C(S), par exemple au moyen du réactif de Lawesson suivant une méthode analogue à celle décrite par M. P. Cava et coll. dans Tetrahedron, 1985, p.5061.

Dans les schémas 1 à 5, les composés de départ et les réactifs, notamment les composés de formule (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (XIV), (XV), (XVI), (XVIa), (XVII) et (XVIII), quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou peuvent
 5 être préparés par des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier.

Par exemple, les composés de formule (IV) où R_2 ou R'_2 représente un hydroxy peuvent être préparés par addition de cyanure de triméthylsilyle sur un aldéhyde selon une adaptation du procédé décrit par D.A. Evans et coll. (J. C. S., Chem. Comm. 1973, p.55) ou par action du nitrite de sodium sur un alpha
 10 aminoacide selon une adaptation du procédé décrit par I. Shinn et coll. (J. Org. Chem., 2000, p.7667).

Par exemple, les composés de formule (XV) dans laquelle $Y = O$ peuvent être préparés selon une adaptation du procédé décrit par Sindel et coll. (Collect. czech. chim. Tchecosl., 1982, p.72) ou par Atkison et coll. (J. Med. Chem.,
 15 1983, p.1353).

Par exemple, les composés de formule (XV) dans laquelle Y est du type $-C_{1-4}$ alkylène- peuvent être par exemple préparés selon une adaptation du procédé décrit par Crow et coll. (Austral. J. Chem., 1981, p.1037) ou alternativement par
 20 une réaction de Suzuki selon une adaptation du procédé décrit par Chahen et coll. (Synlett, 2003 p.1668).

Par exemple, les composés de formule (XV) dans laquelle $Y = S$ peuvent être préparés selon le procédé décrit par Goldberg (Chem. Ber., 1994, p. 4526).
 Par exemple, les composés de formule (XV) dans laquelle $Y = N(W)$ peuvent
 25 être préparés selon le procédé décrit par Chane et coll. (Tetrahedron Letters, 1998, p.2933) ou Chamain (Tetrahedron Letters, 1998, p.4179) ou Huwe et coll. (Tetrahedron Letters, 1999, p.683).

Par exemple, les composés de formule (XV) dans laquelle Y est une liaison simple peuvent être préparés par une réaction de Suzuki selon les conditions
 30 connues de l'homme de métier, par exemple selon le procédé décrit par Deng et Coll., Synthesis, 2003, p.337 ou Meler et coll., Synthesis, 2003, p. 551.

Par exemple, les composés de formule (VIII) peuvent être obtenus par réduction des composés de formule (XV) suivant les conditions connues de
 l'homme de métier.

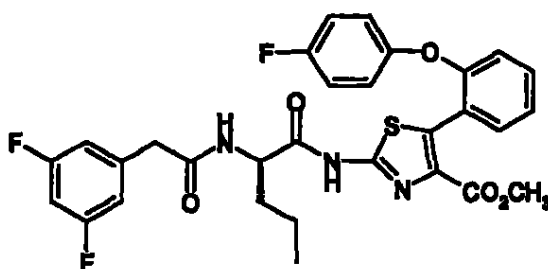
35 Lorsqu'une fonction d'un composé est réactive, par exemple lorsque R_1 comporte un hydroxy, elle peut nécessiter une protection préalable avant réaction. L'homme du métier pourra déterminer aisément la nécessité d'une protection préalable.

Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer l'invention.

- 5 Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau ci-après. Les micro-analyses élémentaires et les analyses RMN, IR ou LC-MS (chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse) confirment les structures des composés obtenus.

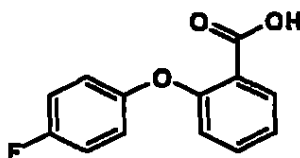
10 **Exemple 1 :**

2-[2-(5-[2-(3,5-difluorophényl)acétylamino]pentanoyl)amino-5-[2-(4-fluorophénoxy)phényl]thiazole 4-carboxylate de méthyle (composé n°13)



15

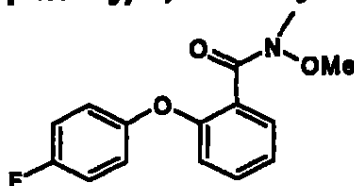
Exemple 1.1 : acide 2-(4-fluorophénoxy)benzoïque



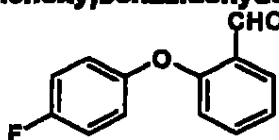
- 20 A un mélange de 120 g d'acide 2-iodobenzoïque, 1 g de cuivre en poudre et 54,4 g de 4-fluorophénol dans 200 ml de N,N-diméthylformamide, on additionne lentement 100 g de carbonate de potassium. On chauffe à 160°C pendant 4 h, puis on laisse refroidir avant d'évaporer. On reprend le résidu à l'eau distillée, on acidifie avec une solution aqueuse 1N d'acide chlorhydrique, puis on extrait avec de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique avec une solution saturée en chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium anhydre puis on concentre. Le produit désiré cristallise dans un mélange de diéthyliéther/pentane. On obtient 50 g d'un solide blanc.

25

LC/MS : $MH^+ = 233$

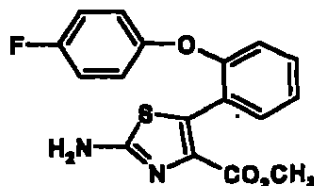
Exemple 1.2 : 2-(4-fluorophénoxy)-O,N-diméthylbenzamide

- A une solution de 50g d'acide 2-(4-fluorophénoxy)-benzoïque, obtenu à l'étape 1.1, dans 450 ml de N,N-diméthylformamide, on additionne 29,7 g d'hydrate d'hydroxybenzotriazole, suivi de 37 g de (EDAC, HCl), 19 g de (O,N-diméthylhydroxylamine, HCl) et de 19,4 g de N-méthylmorpholine. On agite à température ambiante pendant 16 h. On évapore, on reprend à l'acétate d'éthyle et on lave 2 fois avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, 1 fois à l'eau distillée, 1 fois avec une solution aqueuse 1M d'hydrogénosulfate de potassium puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur du sulfate de sodium anhydre puis on concentre. On obtient 49 g d'une huile colorée qu'on utilise telle quelle dans la suite.
- LC/MS : $MH^+ = 276$

Exemple 1.3 : 2-(4-fluorophénoxy)benzaldéhyde

- A 100 ml d'une solution 1M d'hydruure de lithium et d'aluminium dans du tétrahydrofurane à 0°C, on additionne goutte à goutte 48,5 g de 2-(4-fluorophénoxy)-O,N-diméthylbenzamide, obtenu à l'étape 1.2, dans 300 ml de tétrahydrofurane anhydre. On agite à 0°C pendant 1 h puis on hydrolyse goutte à goutte avec 40 ml d'une solution aqueuse 1M d'hydrogénosulfate de potassium. On évapore, on reprend à l'acétate d'éthyle, on lave 2 fois avec une solution aqueuse 1M d'hydrogénosulfate de potassium puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur du sulfate de sodium anhydre puis on concentre. On obtient 35 g d'une huile colorée.
- LC/MS : $MH^+ = 217$
- RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 8,70-7,00 (m, 4H) ; 7,20-7,35 (m, 2H) ; 7,55 (t, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 10,43 (s, 1H) .

Exemple 1.4 : 2-amino-5-[2-(4-fluorophénoxy)phényl]thiazole 4-carboxylate de méthyle



5

A 35 g de 2-(4-fluorophénoxy)benzaldéhyde, obtenu à l'étape 1.3, en solution dans 400 ml de diéthyléther, on additionne à 0°C, 30 g de méthylchloroacétate, puis goutte à goutte 325 ml d'une solution de méthylate de sodium (0,5M) dans du méthanol. Après 1 h à 0°C, on évapore uniquement le diéthyléther en conservant le méthanol, on additionne 11 g de thiourée et on chauffe à reflux pendant 6 h. On évapore le milieu réactionnel à sec, on le reprend à l'acétate d'éthyle et on le lave avec une solution aqueuse à 10 % d'hydroxyde d'ammonium, puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, puis on la concentre. On reprend le résidu par 100 ml de diéthyléther et on le filtre sur fritté. On obtient 30 g d'un solide blanc.

10

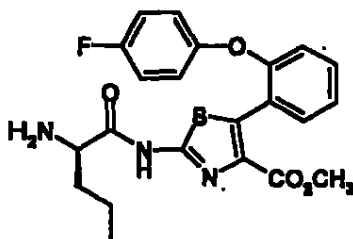
15

LC/MS : $MH^+ = 345$

RMN 300MHz (CDCl₃) δ ppm : 3,70 (s, 3H) ; 5,55 (s large, 2H) ; 6,55-6,80 (m, 4H) ; 7,00 (d, 1H) ; 7,20 (t, 1H) ; 7,35-7,45 (m, 2H) .

20

Exemple 1.5 : 2-[2-(S)-pentanoylamino]amino-5-[2-(4-fluorophénoxy)-phényl]thiazole 4-carboxylate de méthyle



25

A 8,6 g de 2-amino-5-[2-(4-fluorophénoxy)phényl]thiazole 4-carboxylate de méthyle, obtenu à l'étape 1.4, en solution dans 200 ml de N,N-diméthylformamide à 0°C, on additionne 2,75 g de N-méthylmorpholine, 14,30 g de PyBOP puis 5,97 g de (S)-BocNorvalline. On laisse revenir le milieu réactionnel à température ambiante puis on l'agite pendant 16 h. Après évaporation, on reprend le résidu par de l'acétate d'éthyle et on le lave 2 fois

30

16

avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, 2 fois à l'eau, 1 fois avec une solution aqueuse 1M d'hydrogénosulfate de potassium, puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, puis on la concentre. On chromatographie le résidu sur une colonne de gel de silice, en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole 3:7 (v/v). On obtient 8,5 g d'un solide blanc.

LC/MS : $MH^+ = 544$

RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 0,88 (t, 3H) ; 1,38 (s, 9H) ; 1,39-1,55 (2m, 2H) ; 1,75 (m, 2H) ; 3,35 (s large, 1H) ; 3,68 (s, 3H) ; 4,28 (m, 1H) ; 5,65 (d, 1H) ; 6,80-6,90 (m, 5H) ; 7,10 (t, 1H) ; 7,20-7,32 (m, 2H).

On agite 8,5 g de produit obtenu ci-dessus en solution dans 80 ml d'acide trifluoroacétique à température ambiante pendant 30 min, puis on l'évapore. On reprend le résidu à l'acétate d'éthyle et on le lave 2 fois avec une solution aqueuse saturée en carbonate de sodium, puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium anhydre, puis on l'évapore pour obtenir 3,9 g d'un solide blanc.

LC/MS : $MH^+ = 444$

20

Exemple 1.6 :

2-{2-(S)-[2-(3,5-difluorophényl)acétylamino]pentanoyl}amino-5-[2-(4-fluorophénoxy)phényl]thiazole 4-carboxylate de méthyle

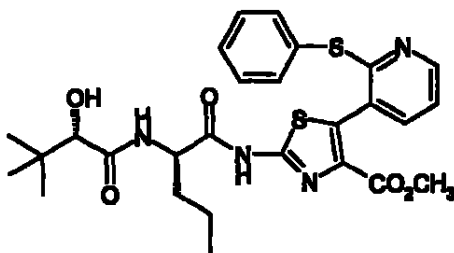
A 0,7 g de 2-amino-2-[2-(S)-pentanoylamino]-5-[2-(4-fluorophénoxy)phényl]thiazole 4-carboxylate de méthyle, obtenu à l'exemple 1.5, en solution dans 30 ml de N,N-diméthylformamide à 0°C, on additionne 0,20 g de N-méthylmorpholine, 0,99 g de PyBOP puis 0,33 g d'acide 3,5-difluorophénylacétique. On laisse revenir la réaction à température ambiante et on l'agite pendant 18 h. On évapore le milieu réactionnel. On reprend le résidu à l'acétate d'éthyle et on le lave 2 fois avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, 2 fois à l'eau, 1 fois avec une solution aqueuse 1M d'hydrogénosulfate de potassium, puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium anhydre puis on la concentre. On chromatographie le résidu sur une colonne de silice en éluant avec un mélange éther de pétrole/acétate d'éthyle 1:1 (v/v) pour obtenir 0,56 g d'un solide blanc.

LC/MS : $MH^+ = 558$

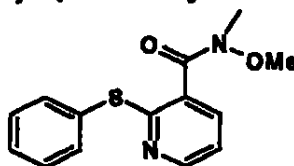
RMN décrite dans le tableau (composé n°13)

Exemple 2:

2-[2-(S)-[2-(S)-hydroxy-(3,3-diméthyl)butyrylamino]pentanoyl]amino-5-[2-(phénylthio)3-pyridyl]thiazole 4-carboxylate de méthyle (composé n°19)



Exemple 2.1 : (2-phénylthio)-O,N-diméthylnicotinamide

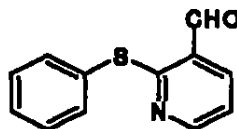


10 Le (2-phénylthio)-O,N-diméthylnicotinamide peut être obtenu selon une méthode analogue à celle décrite à l'étape 1.2 de l'exemple 1. A partir de 20 g d'acide 2-phénylthionicotinique, on obtient 21,9 g d'une huile incolore qu'on utilise telle quelle dans la suite.

LC/MS : $MH^+ = 275$

15 RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 3,35 (s large, 3H) ; 3,58 (s large, 3H) ; 7,35 (m, 3H) ; 7,50 (m, 2H) ; 7,60 (d, 2H) ; 8,40 (d, 1H)

Exemple 2.2 : (2-phénylthio)nicotinaldéhyde



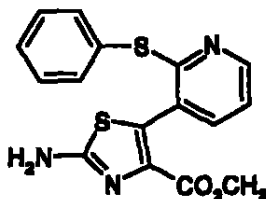
20

Le (2-phénylthio)nicotinaldéhyde peut être obtenu selon une méthode analogue à celle décrite à l'étape 1.3 de l'exemple 1. À partir de 21,9 g de (2-phénylthio)-O,N-diméthylnicotinamide (amide de Weinreb), obtenu à l'étape 2.1, et de 48 ml d'une solution 1M d'hydru de lithium et d'aluminium dans 300 ml de tétrahydrofurane, on obtient 16,6 g d'un solide blanc.

25

RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 7,18 (m, 1H) ; 7,42 (m, 3H) ; 7,57 (m, 2H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,48 (d, 1H) ; 10,35 (s, 1H).

Exemple 2.3 : 2-amino-5-[2-(phénylthio)-3-pyridyl]thiazole 4-carboxylate de méthyle

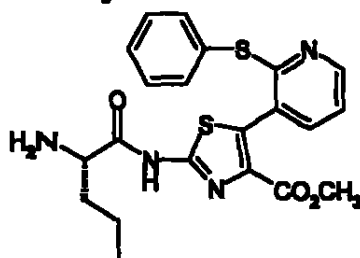


- 5 Le 2-amino-5-[2-(phénylthio)-3-pyridyl]thiazole 4-carboxylate de méthyle peut être obtenu selon une méthode analogue à celle décrite à l'étape 1.4 de l'exemple 1. A partir de 16,5 g de (2-phénylthio)nicotinaldéhyde obtenu à l'étape 2.2, de 11,2 g de dichloroacétate de méthyle et de 150 ml de méthylate de sodium 0,5M dans 300 ml de diéthyloéther, on obtient 19 g d'un solide jaune
- 10 pâle.

LC/MS : $MH^+ = 344$

RMN 300MHz (DMSO d_6) δ ppm : 3,41 (s large, 2H) ; 3,60 (s, 3H) ; 7,20 (d large, 1H) ; 7,38-7,48 (m, 5H) ; 7,65 (d large, 1H) ; 8,30 (d large, 1H).

- 15 **Exemple 2.4 : 2-[2-(S)-pentanoylamino]amino-5-[2-(phénylthio)3-pyridyl]thiazole 4-carboxylate de méthyle**



- 20 Le 2-[2-(S)-pentanoylamino]amino-5-[2-(phénylthio)3-pyridyl]thiazole 4-carboxylate de méthyle peut être obtenu selon une méthode analogue à celle décrite à l'étape 1.5 de l'exemple 1. A partir de 5,14 g de 2-amino-5-[2-(phénylthio)-3-pyridyl]thiazole 4-carboxylate de méthyle obtenu à l'exemple 2.3, et de 3,58 g de (S)-BocNorvaline, en présence de 8,58 g de PyBOP et de 1,86 g de N-méthylmorpholine dans la N,N-diméthylformamide à 0°C, on obtient après chromatographie 3,5 g d'un solide jaune pâle.

- 25 LC/MS : $MH^+ = 542$

RMN 300 MHz (DMSO d_6) δ ppm : 0,87 (t, 3H) ; 1,45 (s, 9H) ; 1,70 (m, 2H) ; 1,97 (m, 2H) ; 3,72 (s, 3H) ; 4,45 (m, 1H) ; 5,23 (m, 1H) ; 7,10 (m, 1H) ; 7,30 (m, 3H) ; 7,42 (m, 2H) ; 7,50 (d, 1H) ; 8,39 (d, 1H).

19

On dissout 3,5 g d'amine obtenue ci-dessus dans 150 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 4 M dans du 1,4-dioxane et 20 ml de méthanol. On agite 1h30 à température ambiante puis on évapore. On obtient 3,2 g d'un solide jaune pâle.

5 LC/MS : $MH^+ = 442$

Exemple 2.5 :

2-{2-(S)-[2-(S)-hydroxy-(3,3-diméthyl)butyrylamino]pentanoyl}amino-5-[2-(phénylthio)3-pyridyl]thiazole 4-carboxylate de méthyle

10

Le 2-{2-(S)-[2-(S)-hydroxy-(3,3-diméthyl)butyrylamino]pentanoyl}amino-5-[2-(phénylthio)3-pyridyl]thiazole 4-carboxylate de méthyle peut être obtenu selon une méthode analogue à celle décrite à l'étape 1.6 de l'exemple 1. A partir de 0,9 g de 2-{2-(S)-pentanoylamino]amino-5-[2-(phénylthio)3-pyridyl]-thiazole-4-

15

carboxylate de méthyle, obtenu à l'étape 2.4, et de 0,25 g d'acide (S)-2-hydroxy-3,3-diméthylbutyrique, en présence de 1 g de PyBOP et de 0,59 g de N-méthylmorpholine dans 90 ml de N,N-diméthylformamide à 0°C, on obtient après chromatographie sur colonne de gel de silice éluée avec un mélange

20

éthyle acétate/éther de pétrole 7 :3(v :v), 0,5 g d'une poudre blanche.

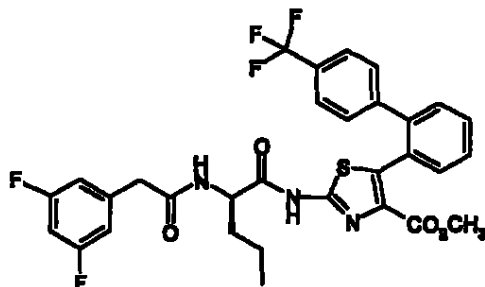
LC/MS : $MH^+ = 557$

RMN décrite dans le tableau (composé n°19)

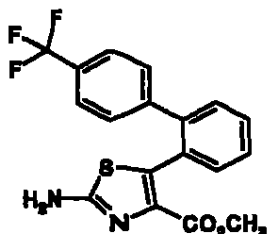
Exemple 3 :

25

2-{2-(S)-[2-(3,5-difluorophényl)acétylamino]pentanoyl}amino-5-[2-(4'-trifluorométhyl)biphényl]thiazole 4-carboxylate de méthyle (composé n°5)



Exemple 3.1 : 2-amino-5-[2-(4'-trifluorométhyl)biphényl]thiazole 4-carboxylate de méthyle



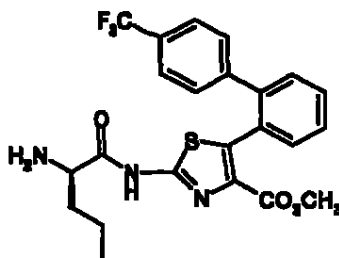
- 5 Le 2-amino-5-[2-(4'-trifluorométhyl)biphényl]thiazole 4-carboxylate de méthyle peut être obtenu selon une méthode analogue à celle décrite aux étapes 1.2 à 1.4 de l'exemple 1, à partir de 26,6 g d'acide 4-trifluorométhyl-2-biphénylcarboxylique. L'amide de Weinreb de cet acide (28,2 g) est réduit en aldéhyde avec de l'hydru
- 10 huile jaune clair. L'aldéhyde (18 g) est mis en réaction avec 10,3 g de dichloroacétate de méthyle en présence de 144 ml de méthylate de sodium 0,5 M, puis de 4,7 g de thiorée dans du méthanol à reflux. On obtient 16 g d'un solide jaune pâle.

LC/MS : $MH^+ = 379$

15

Exemple 3.2 :

2-[2-(S)-pentanoylamino]amino-5-[2-(4'-trifluorométhyl)biphényl]thiazole 4-carboxylate de méthyle



- 20 Le 2-[2-(S)-pentanoylamino]amino-5-[2-(4'-trifluorométhyl)biphényl]thiazole 4-carboxylate de méthyle peut être obtenu selon une méthode analogue à celle décrite à l'étape 1.5 de l'exemple 1. A partir de 2,26 g de 2-amino-5-[2-(4'-trifluorométhyl)biphényl]thiazole 4-carboxylate de méthyle, obtenu à l'exemple 3.1, et de 1,43 g de (S)-BocNorvaline, en présence de 3,43 g de PyBOP et de
- 25 0,66 g de N-méthylmorpholine dans 120 ml de N,N-diméthylformamide à 0°C, on obtient après chromatographie sur colonne de gel de silice éluée avec éther de pétrole/acétate d'éthyle 8 :2 (v/v), 2 g d'un solide jaune pâle.

LC/MS : $MH^+ = 578$

21

RMN 300 MHz (CDCl₃) δppm : 0,92 (t, 3H) ; 1,45 (s, 9H) ; 1,70 (m, 2H) ; 1,80 (m, 2H) ; 3,69 (s, 3H) ; 4,40 (m, 1H) ; 5,10 (m, 1H) ; 6,98 (m, 4H) ; 7,27 (m, 2H) ; 7,32 (d, 2H) .

- 5 Le composé obtenu est ensuite déprotégé avec 50 ml d'acide trifluoroacétique suivant le procédé décrit dans l'exemple 1.5. On obtient 1 g d'une mousse blanche.

LC/MS : MH⁺ = 478

10 Exemple 3.3 :

2-[2(S)-[2-(3,5-difluorophényl)acétylamino]pentanoyl]amino-5-[2-(4'-trifluorométhyl)biphényl]thiazole 4-carboxylate de méthyle

- 15 Le 2-[2(S)-[2-(3,5-difluorophényl)acétylamino]pentanoyl]amino-5-[2-(4'-trifluorométhyl)biphényl]thiazole 4-carboxylate de méthyle peut être obtenu selon une méthode analogue à celle décrite à l'étape 1.6 de l'exemple 1. A partir de 0,94 g de 2-[2-(S)-pentanoylamino]amino-5-[2-(4'-trifluorométhyl)biphényl]-
- 20 thiazole 4-carboxylate de méthyle, obtenu à l'étape 3.2, et de 0,18 g d'acide 3,5-difluorophényle acétique, en présence de 0,55 g de PyBOP et de 0,11 g de N-méthylmorpholine dans 50 ml de N,N-diméthylformamide à 0°C, on obtient après chromatographie sur colonne de gel de silice éluée avec un mélange éthyle acétate/éther de pétrole 7.3 (v : v), 0,45 g d'une poudre blanche.

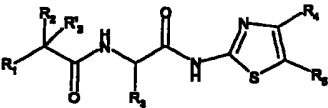
LC/MS : MH⁺ = 632

RMN décrite dans le tableau (composé n°5)

25

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples de composés selon l'invention.

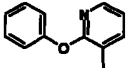
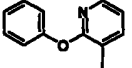
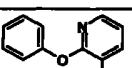
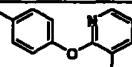
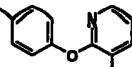
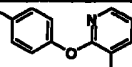
Tableau



(I)

N°	R ₁	R ₂ , R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇ , R ₈	RMN (DMSO d ₆ quand non précisé) * signifie 300MHz - ** signifie 360MHz - *** signifie 500MHz - **** signifie 600MHz
1.	(CH ₃) ₂ C-	OH, H (8)	CH ₂ (CH ₃) ₂ - (8)	-COR ₆		OCH ₃	- 0,90 (t,3H) ; 0,93 (s,9H) ; 1,28-1,38 (m,2H) ; 1,73 (m,2H) ; 3,53 (s,3H) ; 3,59 (d,1H) ; 4,56 (m,1H) ; 5,63 (d,1H) ; 7,40 (d,2H) ; 7,54 (m,3H) ; 7,80 (m,1H) ; 7,70 (d,2H) ; 7,86 (d,1H) ; 12,58 (s large,1H)***
2.	(CH ₃) ₂ C-	OH, H (8)	CH ₂ (CH ₃) ₂ - (8)	-COR ₆		OCH ₃	- 0,86 (t,3H) ; 0,89 (s,9H) ; 1,25-1,32 (m,2H) ; 1,69 (m,2H) ; 3,53 (s,3H) ; 3,64 (d,1H) ; 3,82 (s,2H) ; 4,52 (m,1H) ; 5,58 (d,1H) ; 6,90 (d,2H) ; 7,11 (t,1H) ; 7,16 (m,2H) ; 7,22 (m,3H) ; 7,36 (m,1H) ; 7,80 (d,1H) ; 12,69 (s,1H)***
3.	3,5- difluorophényle	OH, H (8)	CH ₂ (CH ₃) ₂ - (8)	-COR ₆		OCH ₃	- 0,81 (t,3H) ; 1,22 (m,2H) ; 1,71 (m,2H) ; 3,53 (s,3H) ; 6,64 (d,1H) ; 6,90 (d,2H) ; 7,07-7,37 (3m,10H) ; 8,27 (d,1H) ; 12,64 (s large,1H)***
4.	3,5- difluorophényle	OH, H (8)	CH ₂ (CH ₃) ₂ - (8)	-COR ₆		OCH ₃	- 0,83 (t,3H) ; 1,25 (m,2H) ; 1,72 (m,2H) ; 3,53 (s,3H) ; 3,81 (s,2H) ; 4,44 (m,1H) ; 5,07 (d,1H) ; 6,41 (d,1H) ; 6,87 (d,2H) ; 7,07-7,35 (4m,10H) ; 8,30 (d,1H) ; 12,69 (s large,1H)***
5.	3,5- difluorophényle	H, H	CH ₂ (CH ₃) ₂ - (8)	-COR ₆		OCH ₃	- 0,82 (t,3H) ; 1,30-1,41 (m,2H) ; 1,68 (m,2H) ; 3,58 (s,3H) ; 3,73 (m,2H) ; 4,46 (m,1H) ; 7,04 (d,2H) ; 7,14 (t,1H) ; 7,43 (d,2H) ; 7,53 (t,3H) ; 7,56 (m,1H) ; 7,72 (d,2H) ; 8,58 (d,1H) ; 12,72 (s large,1H)***

36

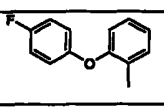
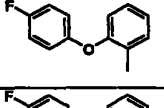
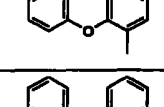
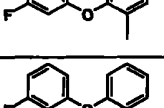
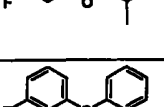
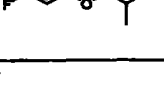
N°	R ₁	R ₂ , R' ₁	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇ , R ₈	RMN (DMSO d ₆ quand non précisé) * signifie 300MHz - ** signifie 360MHz - *** signifie 500MHz - **** signifie 600MHz
6.	3,5- difluorophényle	OH, H (8)	CH ₂ (CH ₃) ₂ - (8)	-COR ₄		OCH ₃	-	0,82 (t,3H) ; 1,16-1,28 (m,2H) ; 1,72 (m,2H) ; 3,68 (s,3H) ; 4,48 (m,1H) ; 5,05 (s,1H) ; 6,54 (s large,1H) ; 7,10-7,22 (d+m,7H) ; 7,37 (m,2H) ; 7,82 (d,1H) ; 8,14 (d,1H) ; 8,27 (d,1H) ; 12,75 (s,1H)***
7.	(CH ₃) ₂ C-	OH, H (8)	CH ₂ (CH ₃) ₂ - (8)	-COR ₄		OCH ₃	-	0,83 (t,3H) ; 0,87 (s,6H) ; 1,30-1,41 (m,2H) ; 1,78 (m,2H) ; 3,63 (d,1H) ; 3,75 (s,3H) ; 4,81 (m,1H) ; 5,85 (d,1H) ; 7,23 (d,2H) ; 7,25 (m,2H) ; 7,46 (m,2H) ; 7,89 (d,1H) ; 8,00 (d,1H) ; 8,22 (d,1H) ; 12,81 (s large,1H)***
8.	3,5- difluorophényle	OH, H	CH ₂ (CH ₃) ₂ - (8)	-COR ₄		OCH ₃	-	0,84 (t,3H) ; 1,18 (m,2H) ; 1,72 (m,2H) ; 3,68 (s,3H) ; 4,47 (m,1H) ; 5,09 (m,1H) ; 6,42 et 6,56 (2s,1H) ; 7,03-7,20 (d+m,7H) ; 7,40 (t,2H) ; 7,94 (t,1H) ; 8,16 (d,1H) ; 8,28 et 8,29 (2d,1H) ; 12,77 et 12,84 (2d,1H)***
9.	3,5- difluorophényle	OH, H (8)	CH ₂ (CH ₃) ₂ - (8)	-COR ₄		OCH ₃	-	0,82 (t,3H) ; 1,20-1,29 (m,2H) ; 1,73 (m,2H) ; 3,68 (s,3H) ; 4,47 (m,1H) ; 5,08 (d,1H) ; 6,56 (d,1H) ; 7,08-7,22 (m,8H) ; 7,94 (d,1H) ; 8,14 (d,1H) ; 8,30 (d,1H) ; 12,78 (s,1H)****
10.	3,5- difluorophényle	OH, H	CH ₂ (CH ₃) ₂ - (8)	-COR ₄		OCH ₃	-	0,83 (t,3H) ; 1,24 (m,2H) ; 1,73 (m,2H) ; 3,68 (s,3H) ; 4,45 (m,1H) ; 5,09 (d,1H) ; 6,43 et 6,57 (2s,1H) ; 7,08-7,22 (m,8H) ; 7,94 (t,1H) ; 8,14 (s,1H) ; 8,30 (2d,1H) ; 12,78 (s,1H)****
11.	(CH ₃) ₂ C-	OH, H (8)	CH ₂ (CH ₃) ₂ - (8)	-COR ₄		OCH ₃	-	0,87 (t,3H) ; 0,89 (s,6H) ; 1,27-1,38 (m,2H) ; 1,73 (m,2H) ; 3,55 (d,1H) ; 3,68 (s,3H) ; 4,53 (m,1H) ; 5,59 (d,1H) ; 7,07 (m,2H) ; 7,22 (m,2H) ; 7,84 (d,1H) ; 7,94 (d,1H) ; 8,14 (s,1H) ; 12,73 (s,1H)****

34

W/O 2005/073226

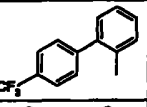
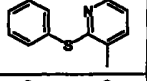
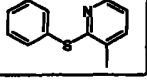
24

PCT/FR2005/00032

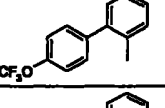
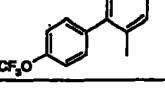
N°	R ₁	R ₂ , R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇ , R ₈	RMN (DMF0 d6 quand non précisé) * signifie 300MHz - ** signifie 360MHz - *** signifie 500MHz - **** signifie 600MHz
12.	3,5-difluorophényle	OH, H (S)	CH ₂ (CH ₃) ₂ (S)	-COR ₄		OCH ₃	- 0,82 (t,3H) ; 1,17-1,28 (m,2H) ; 1,72 (m,2H) ; 3,65 (d,1H) ; 3,83 (s,3H) ; 4,45 (m,1H) ; 5,08 (d,1H) ; 6,58 (d,2H) ; 6,93 (m,3H) ; 7,13- 7,23 (d,1H) ; 7,94 (m,6H) ; 7,47 (d,1H) ; 7,49 (d,1H) ; 8,29 (d,1H) ; 12,68 (s,1H)****
13.	3,5-difluorophényle	H, H	CH ₂ (CH ₃) ₂ (S)	-COR ₄		OCH ₃	- 0,88 (t,3H) ; 1,27 (m,2H) ; 1,68 (m,2H) ; 3,55 (m,2H) ; 3,84 (s,3H) ; 4,41 (m,1H) ; 6,90 (t,2H) ; 6,93 (d,2H) ; 7,14 (t,1H) ; 7,21-7,25 (d,1H) ; 7,47 (t,1H) ; 7,48 (d,1H) ; 8,51 (d,1H) ; 12,71 (s,1H)****
14.	(CH ₃) ₂ C-	OH, H (S)	CH ₂ (CH ₃) ₂ (S)	-COR ₄		OCH ₃	- 0,88 (t,3H) ; 0,90 (s,9H) ; 1,25-1,35 (m,2H) ; 1,70 (m,2H) ; 3,55 (d,1H) ; 3,65 (s,3H) ; 4,52 (m,1H) ; 5,59 (d,1H) ; 6,91 (m,3H) ; 7,15-7,22 (m,3H) ; 7,42 (t,1H) ; 7,47 (d,1H) ; 7,82 (d,1H) ; 12,61 (s,1H)****
15.	3,5-difluorophényle	H, H	CH ₂ (CH ₃) ₂ (S)	-COR ₄		OCH ₃	- 0,83 (t,3H) ; 1,26-1,33 (2m,2H) ; 1,62 (m,2H) ; 3,65 (m,2H) ; 3,82 (s,3H) ; 4,39 (m,1H) ; 6,66 (d,2H) ; 6,87 (t,1H) ; 6,98 (d,2H) ; 7,07 (d,2H) ; 7,27 (m,2H) ; 7,48 (m,2H) ; 8,50 (d,1H) ; 12,68 (s,1H)****
16.	(CH ₃) ₂ C-	OH, H (S)	CH ₂ (CH ₃) ₂ (S)	-COR ₄		OCH ₃	- 0,85 (t,3H) ; 0,88 (s,9H) ; 1,21-1,31 (m,2H) ; 1,69 (m,2H) ; 3,53 (d,1H) ; 3,62 (s,3H) ; 4,50 (m,1H) ; 5,57 (d,1H) ; 6,88 (d,2H) ; 6,87 (t,1H) ; 7,08 (d,1H) ; 7,30 (m,2H) ; 7,47 (m,2H) ; 7,08 (d,1H) ; 12,58 (s,1H)****
17.	3,5-difluorophényle	OH, H (S)	CH ₂ (CH ₃) ₂ (S)	-COR ₄		OCH ₃	- 0,79 (t,3H) ; 1,14-1,326 (2m,2H) ; 1,70 (m,2H) ; 3,65 (m,2H) ; 3,62 (s,3H) ; 4,42 (m,1H) ; 5,05 (d,1H) ; 6,53 (s,1H) ; 6,88 (d,2H) ; 6,88 (t,1H) ; 7,11 (m,4H) ; 7,27 (m,2H) ; 7,49 (m,2H) ; 8,28 (d,1H) ; 12,83 (s,1H)****

34

W/O 2005/073236

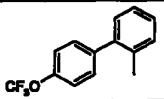
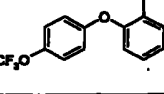
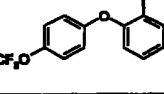
N°	R ₁	R ₂ , R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	F, R ₇	MR+
24.	(CH ₃) ₂ C-	OH, H (S)	CH ₂ (CH ₃) ₂ - (S)		-COR ₅	OCH ₂ CH ₃	606
25.	(CH ₃) ₂ C-	OH, H (S)	CH ₂ (CH ₃) ₂ - (S)		-COR ₅	OCH ₂ CH ₃	571
26.	3,5-difluorophenyle	H, H	CH ₂ (CH ₃) ₂ - (S)		-COR ₅	OCH ₂ CH ₃	611

26

N°	R ₁	R ₂ , R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇ , R ₈	RMN (DMSO d ₆ quand non précisé) * signifie 300MHz - ** signifie 360MHz - *** signifie 500MHz - **** signifie 600MHz
27.	(CH ₃) ₂ C-	OH, H (S)	CH ₂ (CH ₃) ₂ - (S)	-COR ₅		OCH ₃	0,86(1,3H); 0,90 (s,9H); 1,23-1,31 (2m, 2H); 1,88 (3,2H); 3,49 (s,3H); 3,56 (d,1H); 4,51 (m,1H); 5,58 (d,1H); 7,24-7,29 (m,4H); 7,46-7,53 (m,4H); 7,78 (d,1H); 12,50 (s,1H) ****
28.	3,5-difluorophenyle	H, H	CH ₂ (CH ₃) ₂ - (S)	-COR ₅		OCH ₃	0,86(1,3H); 1,25-1,35(2m,2H); 1,88(m,2H); 3,54 (s,3H); 3,58(d,2H); 4,41 (m,1H); 6,98(d,2H); 7,07(t,1H); 7,23-7,27 (m,4H); 7,48(m,3H); 7,64(d,1H); 8,48(d,1H); 12,81 (s,1H) ****

ICT/RE2005/000032

26

N°	R ₁	R ₂ , R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇ , R ₈	RMN (DMSO d6 quand non précisé) * signifie 300MHz - ** signifie 360MHz - *** signifie 500MHz - **** signifie 600MHz
29.	(CH ₂) ₄ CH-	OH, H (8)	CH ₂ (CH ₂) ₄ - (5)	-COR ₄		OCH ₃	- 0,77(d,3H); 0,87(t,3H); 0,90(d,3H); 1,23-1,28 (2m, H); 1,88(m,2H); 1,97(m,1H); 3,48(s,3H); 3,74(d,1H); 4,51(m,1H); 5,47(d,1H); 7,28 (m,4H); 7,48(m,3H); 7,55 (m,1H); 7,83 (d,1H); 12,54(s,1H). ****
30.	(CH ₂) ₄ C-	OH, H (8)	CH ₂ (CH ₂) ₄ - (5)	-COR ₄		OCH ₃	- 0,78 (t,3H); 0,82 (s,9H); 1,17-1,25 (m,2H); 1,83 (m,2H); 3,48 (d,1H); 3,58 (s,3H); 4,48 (d large, 1H); 5,52 (d,1H); 6,88 (d,2H); 7,01 (t,1H); 7,24 (m,3H); 7,44 (m,2H); 7,76 (d,1H); 12,55 (s large, 1H). ***
31.	(CH ₂) ₄ CH-	OH, H (8)	CH ₂ (CH ₂) ₄ - (5)	-COR ₄		OCH ₃	- 0,78 (d,3H); 0,90 (t,3H); 0,93 (d,3H); 1,30-1,40 (m,2H); 1,77 (m,2H); 2,05 (m,1H); 3,70 (s,3H); 3,80 (d,1H); 4,68 (d,1H); 5,58 (d,1H); 7,02 (d,2H); 7,12 (d,1H); 7,35 (m,3H); 7,55m,2H); 7,82 (d,1H); 12,70 (s,1H). ***

Dans le tableau :

- (S) ou (R) dans les colonnes « R₃ » et « R₂, R_{2'} » indiquent la stéréochimie du carbone asymétrique, portant R₃ ou R₂, dans la formule (I). Pour le carbone portant R₂, l'indication (S) ou (R) ne concerne pas le cas où R₂ et R_{2'} forment ensemble un groupe oxo ;
- MH⁺ est la valeur de la masse du composé protonné par un atome d'hydrogène (masse du composé + 1), déterminée par LC-MS.

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont montré leur intérêt comme substances actives en thérapeutique.

Ils ont en particulier été testés quant à leurs effets d'inhibition de la production du peptide β -amyloïde (β -A4).

Le peptide β -amyloïde (β -A4) est un fragment d'une protéine précurseur plus importante appelée APP (Amyloid Precursor Protein). Cette dernière est produite et présente dans différentes cellules de tissu animal ou humain. Toutefois, son clivage, dans le tissu cérébral, par des enzymes de type protéase, conduit à la formation du peptide β -A4 qui s'accumule sous forme de plaque amyloïde. Les deux protéases responsables de la production du peptide amyloïde sont connues sous le nom de beta et gamma-sécrétases (Wolfe MS, Secretase targets for Alzheimer's disease: Identification and therapeutic potential, J. Med. Chem., 2001, 44(13):2039-60).

Or il a été démontré que ce dépôt progressif du peptide β -A4 est neurotoxique et pourrait jouer un rôle important dans la maladie d'Alzheimer.

Ainsi, les composés de la présente invention, en tant qu'inhibiteur de la production du peptide β -amyloïde (β -A4) par inhibition de la gamma sécrétase, peuvent être utilisés dans le traitement de pathologies comme la démence sénile, la maladie d'Alzheimer, le syndrome de Down, la maladie de Parkinson, l'anglopathie amyloïde et/ou les désordres cérébro-vasculaires, les démences fronto-temporales et la maladie de Pick, les démences post-traumatiques, les pathologies liées à des processus de neuro-inflammation, la maladie de Huntington et le syndrome de Korsakov.

Les tests ont été réalisés selon le protocole décrit ci-après.

Pour l'essai cellulaire β -amyloïde, la lignée CHO-K1 coexprimant le CT100 de APP et PS1 M146L clone 30-12 est utilisée. La lignée cible l'inhibition de gamma sécrétase. La présénilline est liée à l'activité gamma-sécrétase (Wolfe MS, Haass C., The Role of presenilins in gamma-secretase activity, (J. Biol. Chem., 2001, 276(8):5413-8) et sa coexpression avec la protéine amyloïde ou son fragment N-terminal entraîne une augmentation de sécrétion du peptide A1-42 (β -A4) générant ainsi un outil pharmacologique permettant d'évaluer l'inhibition par les composés de formule (I) de la production du peptide β -A4. L'ensemencement des plaques de culture de 96 puits est réalisé à raison de 1×10^5 cellules par puits dans 150 μ l de milieu d'incubation. La présence d'un pourcentage minimal (1,3% final) de sérum permet l'adhésion cellulaire au plastique après 2-3 heures d'incubation à 37°C, en présence de 5% CO₂. Les produits (15 μ l) sont testés à 10 μ M DMSO 1% final et sont incubés durant 24-25h à 37°C, en présence de 5% CO₂ et de 100% d'humidité. Après cette incubation de 24-25h, les surnageants cellulaires (100 μ l) sont transférés dans les plaques ELISA, traitées avec l'anticorps de capture 6E10 (6E10, épitope : aa1-17, INTERCHIM/SENETEK 320-10), pour déterminer le taux de peptides amyloïdes sécrétés par les cellules en présence de composés selon l'invention. Une gamme de peptide contrôle, « peptide 1-40 », synthétique à 5 et 10 ng/ml est traitée parallèlement. Les plaques ELISA sont incubées pendant une nuit à 4°C.

La quantité de peptide fixé est détectée de façon indirecte en présence d'un compétiteur correspondant au peptide tronqué, le peptide 1-28 couplé à la biotine qui est ensuite détectée par la streptavidine couplée à la phosphatase alcaline. Le substrat, le p-Nitrophényl Phosphate (pNPP FAST p-Nitrophényl Phosphate, Sigma N2770), donne un produit de réaction soluble jaune lisible à 405nm. La réaction est stoppée avec une solution d'EDTA 0,1M. Pour cela, après fixation du peptide amyloïde dans la plaque ELISA, 50 μ l de peptide 1-28 biotinylé sont ajoutés aux 100 μ l de surnageant cellulaire et incubés 30 minutes à température ambiante. Les plaques ELISA sont ensuite lavées 3 fois. Après séchage par inversion sur papier absorbant, 100 μ l de streptavidine-Alcaline Phosphatase (Interchim/Jackson ImmunoResearch Laboratories 016-050-084), sont ajoutés par puits et incubés 1 heure à température ambiante. Les plaques sont à nouveau lavées puis le substrat de la phosphatase alcaline (pNPP 1mg/ml) est ajouté à raison de 100 μ l par puits. Après une incubation de 30 minutes à température ambiante, la réaction est stoppée par ajout de 100 μ l par puits d'EDTA 0,1M et la lecture est effectuée à 405nm.

Les composés de formule (I) selon la présente invention les plus actifs ont montré une CE50 (concentration effectrice à 50%) inférieure à 500 nM, plus particulièrement inférieure à 100 nM. Par exemple le composé n°13 du tableau a montré une CE50 de 6nM.

5

Les résultats des tests biologiques montrent que les composés sont des inhibiteurs de la formation du peptide β -amyloïde (β -A4).

10

Ainsi, ces composés peuvent être employés dans le traitement des pathologies dans lesquelles un inhibiteur de la formation du peptide β -amyloïde (β -A4) apporte un bénéfice thérapeutique. Notamment de telles pathologies sont la démence sénile, la maladie d'Alzheimer, le syndrome de Down, la maladie de Parkinson, l'angopathie amyloïde, les désordres cérébro-vasculaires, les démences fronto-temporales et la maladie de Pick, les

15

démences post-traumatiques, les pathologies liées à des processus de neuro-inflammation, la maladie de Huntington et le syndrome de Korsakov. L'utilisation des composés selon l'invention pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les pathologies ci-dessus mentionnées fait partie intégrante de l'invention.

20

L'invention a également 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 du composé de formule (I). Ces médicaments trouvent leur emploi en

25

thérapeutique, notamment dans le traitement des pathologies ci-dessus mentionnées.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant en tant que principe actif, au moins

30

un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable, d'un hydrate ou d'un solvat dudit composé, et éventuellement un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

35

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, son sel, son solvat ou son 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, les chewing-gums et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intracornéale, par inhalation, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale ou vaginale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, 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
Croscarmellose sodique	6,0 mg
Amidon de maïs	15,0 mg
Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
Stéarate de magnésium	3,0 mg

Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut varier entre 0,1 mg et 200 mg par kg de poids du corps et par jour. Bien que ces dosages soient des exemples de situation moyenne, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à 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.

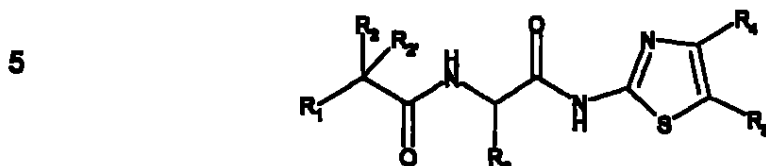
Chaque dose unitaire peut contenir de 0,1 à 1000 mg, de préférence de 0,1 à 500 mg, de principe actif en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiques. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour

de façon à administrer un dosage journalier de 0,5 à 5000 mg, de préférence de 0,5 à 2500 mg.

- 5 La présente invention selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration d'un composé selon l'invention, d'un sel pharmaceutiquement acceptable ou d'un hydrate dudit composé.

Revendications

1. Composé répondant à la formule générale (I) :



(I)

dans laquelle,

10 R_1 représente :

soit un C_{1-6} alkyle éventuellement substitué par un à trois substituants choisis parmi un halogène, un trifluorométhyle, un hydroxy, un C_{1-6} alcoxy, un C_{1-6} thioalkyle, un thiophène ou un phényle ; soit un C_{3-7} cycloalkyle, un thiophène, un benzothiophène, un pyridinyle, un furanyle ou un phényle ; les dits groupes phényle étant éventuellement substitués par un à trois substituants choisis

15 parmi un atome d'halogène, un C_{1-6} alkyle, un C_{1-6} alcoxy, un hydroxy, un méthylènedioxy, un phénoxy ou un benzyloxy ou un trifluorométhyle ;

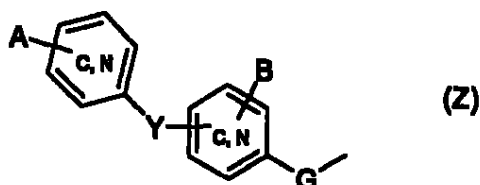
R_2 et R'_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un hydroxy, un C_{1-3} alcoxy, un C_{1-3} alkyle, un C_{3-7} cycloalkyle, un groupe $O-C(O)-C_{1-6}$ alkyle, ou R_2 et R'_2 forment ensemble un

20 groupe oxo ;

R_3 représente un atome d'hydrogène, un C_{1-6} alkyle éventuellement substitué par un hydroxy, un C_{1-6} cycloalkyle ou un C_{1-3} alcoxy ;

l'un ou l'autre de R_4 ou R_5 représente un groupe Z

25



30 et l'un ou l'autre de R_4 ou R_5 représente un groupe $-C(X)R_6$;

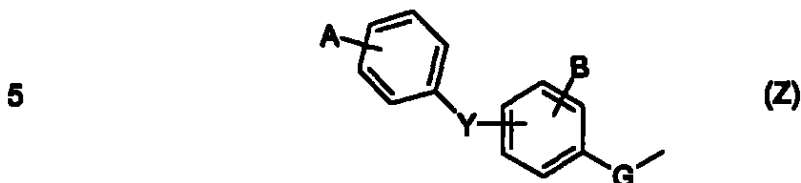
G représente une liaison simple ou un groupe $-CH_2-$;

Y représente une liaison simple, un atome d'oxygène, de soufre, un groupe C_{1-4} alkylène ou $-N(W)-$, le groupe $-C_{1-4}$ alkylène- étant éventuellement substitué par un groupe hydroxy ou C_{1-3} alcoxy ;

35 W représente soit un atome d'hydrogène, soit un C_{1-3} alkyle éventuellement substitué par un phényle, soit un phényle ;

A et B représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe hydroxy, C_{1-3} alkyle, C_{1-3} alcoxy, trifluorométhyle,

trifluorométhoxy ou $-O-CHF_2$; à la condition que si Y est une liaison simple ou un atome d'oxygène et si le groupe Z est du type



alors A est différent d'un atome d'hydrogène ;

X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;

10 R_6 représente un groupe C_{1-6} alcoxy, hydroxy ou $-NR_7R_8$; le groupe C_{1-6} alcoxy étant éventuellement substitué par un phényle ;

R_7 et R_8 représentent, indépendamment l'un de l'autre :

soit un atome d'hydrogène ; soit un groupe C_{1-6} alkyle éventuellement substitué par un C_{3-7} cycloalkyle, un C_{3-7} cycloalkène, un C_{1-3} alcoxy, un phényle, un morpholinyne ou un pyridinyne ; soit un groupe C_{3-7} cycloalkyle, C_{1-6} alcoxy ou phényle ; les dits groupes C_{3-7} cycloalkyle et phényle étant éventuellement substitués par un ou deux groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe hydroxy, C_{1-3} alkyle ou C_{1-3} alcoxy ; ou

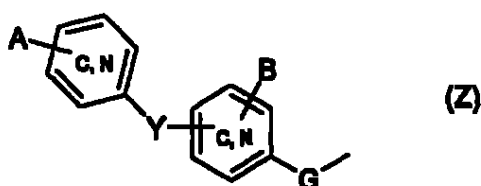
15 R_7 et R_8 , avec l'atome d'azote qui les porte, forment un cycle aziridine, azétidine, pyrrolidine, piperidine, morpholine ou benzopiperidine ;
20 à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 représente un C_{1-6} alkyle ou un phényle éventuellement substitué par un à trois atomes
25 d'halogène ; à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce que R_2 et R'_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un hydroxy ou R_2 et R'_2 forment ensemble un groupe oxo ; à l'état de base, de
30 sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat.

4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R_3 représente un C_{1-6} alkyle ; à l'état de base, de sel
35 d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat.

5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'un ou l'autre de R_4 ou R_5 représente un groupe Z



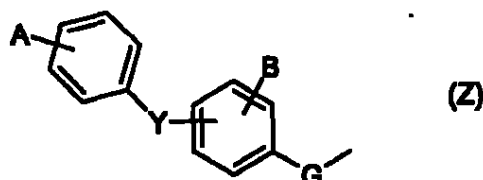
5

et l'un ou l'autre de R_4 ou R_5 représente un groupe $-C(X)R_6$;

G représente une liaison simple ;

Y représente une liaison simple, un atome d'oxygène, de soufre, un groupe C_{1-4} alkylène ;

10 A et B représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe trifluorométhyle, trifluorométhoxy ; à la condition que si Y est une liaison simple ou un atome d'oxygène et si le groupe Z est du type



15

alors A est différent d'un atome d'hydrogène ;

X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;

20 R_6 représente un groupe C_{1-8} alcoxy ;

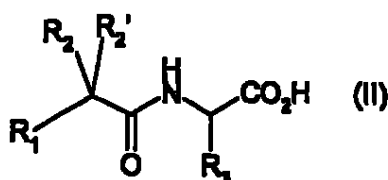
à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat.

6. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, comprenant l'étape consistant à

25 réaliser un couplage peptidique du 2-amino-thiazole de formule (III)

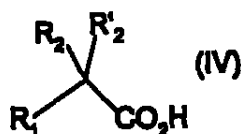


avec l'acylaminoacide de formule (II)

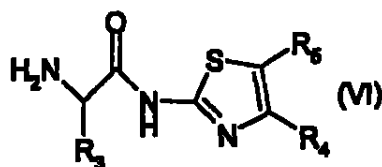


dans lesquelles R_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R_4 , R_5 sont tels que définis dans la formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.

7. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, comprenant l'étape consistant à réaliser un couplage peptidique du composé de formule (IV)



avec l'amine de formule (VI)



- 5 dans lesquelles R_1 , R_2 , R'_2 , R_3 , R_4 , R_5 sont tels que définis dans la formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.
8. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, à l'état de base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable.
- 10 9. Composition pharmaceutique contenant au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, à l'état de base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable et éventuellement un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.
- 15 10. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, à l'état de base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter une pathologie dans laquelle un inhibiteur de la formation du peptide β -amyloïde β -A4 apporte un bénéfice thérapeutique.
- 20 11. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, à l'état de base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter la démence sénile, la maladie d'Alzheimer, le syndrome de Down, la maladie de Parkinson, l'anglopathie amyloïde, les désordres cérébro-vasculaires, les démences fronto-temporales et la maladie de Pick, les démences post-traumatiques, les pathologies liées à des processus de neuro-inflammation, la maladie de Huntington et/ou le syndrome de Korsakov.
- 25 30

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de publicación Internacional
11 Agosto 2005 (11.08.2005)

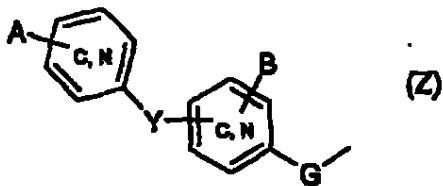
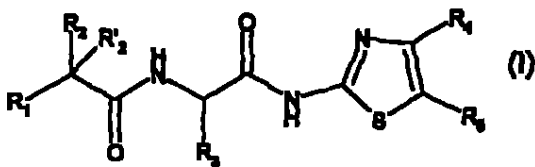
PCT

(10) Número de publicación Internacional
WO 2005/073226 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 417/12, 277/48, 417/08, A61K 31/427, 31/428
- (21) Número de solicitud Internacional:
PCT/FR2005/000032
- (22) Fecha de presentación Internacional:
7 Enero 2005 (07.01.2005)
- (25) Idioma de la presentación:
Francés
- (26) Idioma de la publicación:
Francés
- (30) Datos de prioridad:
0400387 18 Enero 2004 (18.01.2004) FR
0408115 22 Julio 2004 (22.07.2004) FR
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto EE.UU.): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (72) Inventores; e
(73) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.): BALTZER, Sylvie [FR/FR]; 35, rue d'Otterswiller, F-67200 Strasbourg (FR). VAN DORSSSELAER, Viviane [FR/FR]; 8, rue de la Grossau, F-67100 Strasbourg (FR).
- (74) Agente: LUDWIG, Jacques; Sanofi-Aventis, 174, avenue de France, FR-75013 Paris (FR).

[Sigue en la página siguiente]

(54) Título: DERIVADOS DE ACILAMINOTIAZOL, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA



(57) Resumen: Compuesto que responde a la fórmula general (I), en la que R₁ representa ya sea un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido; ya sea un cicloalquilo C₃₋₇, un tiofeno, un benzotiofeno, un piridinilo, un furanilo o un fenilo opcionalmente sustituido; R₂ y R₃ representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un hidroxilo, un alcoxi C₁₋₃, un alquilo C₁₋₃, un cicloalquilo C₃₋₇, un grupo alquilo O-C(O)-C₁₋₄, o R₂ y R₃ forman en conjunto un grupo oxo; R₄ representa un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por un hidroxilo, un cicloalquilo C₁₋₄ o un alcoxi C₁₋₃; 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; G representa un enlace sencillo o un grupo -CH₂-; Y representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, de azufre, un grupo alquilenos C₁₋₄ opcionalmente sustituido o -N(W)-; A y B representan, independientemente

uno del otro, un átomo de hidrógeno, de halógeno, un grupo hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, trifluorometilo, trifluorometoxi u -O-CHF₂; X representa O ó S; R₆ representa un grupo alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido, hidroxilo o -NR₇R₈; R₇ y R₈ representan, independientemente uno del otro ya sea un átomo de hidrógeno; ya sea un grupo alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido; ya sea un grupo cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₄ o fenilo opcionalmente sustituido; o R₇ y R₈, con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un ciclo aziridinio, azetidinio, pirrolidinio, piperidinio, morfolinio o benzopiperidinio; en el estado de base, de sal de adición a un ácido o de hidrato. Aplicación en terapéutica.

WO 2005/073226 A1

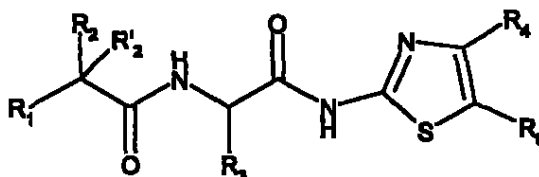
Derivados de acilaminotiazol, su preparación y su aplicación en terapéutica

La presente invención tiene como objetivo los derivados de la acilaminotiazol, su preparación y su utilización en terapéutica.

Se conocen ya los compuestos derivados de acilaminotiazol, descritos en los documentos A, WO 2004/009565 A y WO 2004/033439 A, inhibidores de la formación del péptido β -amiloide (β -A4).

Existe siempre necesidad de encontrar y de desarrollar productos inhibidores de la formación del péptido β -amiloide (β -A4). Los compuestos de la invención responden a este objetivo.

La presente invención tiene como primer objeto los compuestos que responden a la fórmula general:



(I)

en la que:

R_1 representa:

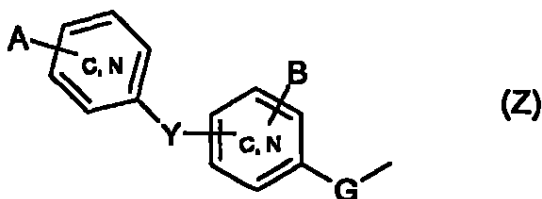
ya sea un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados entre un halógeno, un trifluorometilo, un hidroxilo, un alcoxi C_{1-6} , un tioalquilo C_{1-6} , un tiofeno o un fenilo; ya sea un cicloalquilo C_{3-7} , un tiofeno, un benzotiofeno, un piridinilo, un furanilo o un fenilo; estando sustituidos opcionalmente dichos grupos fenilo por uno a tres sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un alquilo C_{1-6} , un alcoxi C_{1-6} , un hidroxilo, un metilendioxi, un fenoxi o un benciloxi o un trifluorometilo;

R_2 y R'_2 representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un hidroxilo, un alcoxi C_{1-3} , un alquilo C_{1-3} , un cicloalquilo C_{3-7} , un grupo alquilo $O-C(O)-C_{1-6}$, o R_2 y R'_2 forman en conjunto un grupo oxo;

R_3 representa un átomo de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por un hidroxilo, un cicloalquilo C_{1-6} u un alcoxi C_{1-3} ;

el uno o el otro de R_4 o R_5 representa un grupo Z

2



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

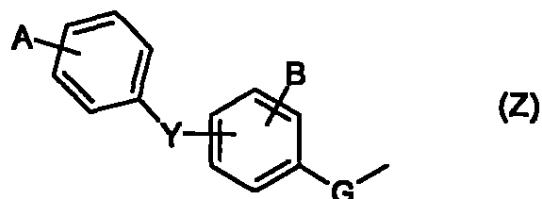
G representa un enlace sencillo o un grupo $-CH_2-$;

Y representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, de azufre, un grupo alquileo

- 5 C_{1-4} o $-N(W)-$, estando el grupo alquileo C_{1-4} opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo o alcoxi C_{1-3} ;

W representa ya sea un átomo de hidrógeno, ya sea un alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido por un fenilo, ya sea un fenilo;

- 10 A y B representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno, de halógeno, un grupo hidroxilo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , trifluorometilo, trifluorometoxi u $-O-CHF_2$; 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;

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

R_6 representa un grupo alcoxi C_{1-6} , hidroxilo o $-NR_7R_8$; estando el grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por un fenilo;

R_7 y R_8 representa, independientemente uno del otro:

- 20 ya sea un átomo de hidrógeno; ya sea un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por un grupo cicloalquilo C_{3-7} , un cicloalqueno C_{3-7} , un alcoxi C_{1-3} , un fenilo, un morfolinilo o un piridinilo; ya sea un grupo cicloalquilo C_{3-7} , alcoxi C_{1-6} o fenilo; estando los grupos cicloalquilo C_{3-7} , piperidinilo y fenilo opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} ; o

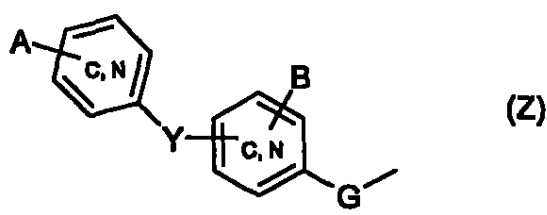
- 25 R_7 y R_8 , con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un ciclo aziridinio, azetidinio, pirrolidinio, piperidinio, morfolinio o benzopiperidinio.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un primer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales R_1 representa un alquilo C_{1-6} o un fenilo opcionalmente sustituido por uno a tres átomos de halógeno.

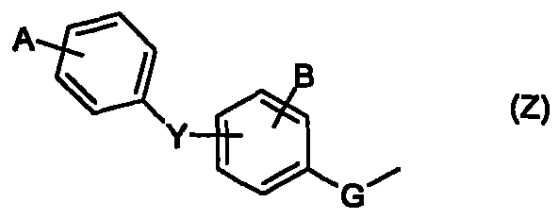
Entre los compuestos de fórmula general (I), un segundo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales R_2 y R'_2 representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un hidroxilo o R_2 y R'_2 forman conjuntamente un grupo oxo.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un tercer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales R_3 representa un alquilo C_{1-6} .

Entre los compuestos de fórmula general (I), un cuarto subgrupo de compuestos está constituido por compuestos para los cuales:
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 alquileno C_{1-4} , más particularmente metileno;
A y B representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno, de halógeno, más particularmente de flúor, 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} , más particularmente un metoxi o un etoxi.

Los compuestos para los cuales a la vez A, B, W, X, Y, Z, R₁, R₂, R'₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son tales como los definidos en los subgrupos de compuestos anteriores, forman un quinto subgrupo.

Entre los compuestos de fórmula general (I), y de los subgrupos anteriores, un sexto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales:

R₁ representa un alquilo C₁₋₄, con preferencia un isopropilo o un terc-butilo, o un fenilo sustituido con dos átomos de flúor; y/o

R₂ represente un átomo de hidrógeno o un hidroxilo y R'₂ representa un átomo de hidrógeno; y/o

10 R₃ representa un alquilo C₁₋₄, con preferencia un metilo, etilo o propilo; y/o X representa un átomo de oxígeno.

En el marco de la presente invención se entiende por:

- C_{t-z} donde t y z pueden tomar los valores de 1 a 7, pudiendo presentar una cadena carbonada de t a z átomos de carbono, por ejemplo C₁₋₃ una cadena carbonada que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono, C₃₋₆ una cadena carbonada que puede tener de 3 a 6 átomos de carbono,.....

- alquilo, un grupo alifático saturado, lineal o ramificado; por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ representa una cadena carbonada de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ... con preferencia un metilo, etilo, propilo o isopropilo;

20 - alquileo, un grupo alquilo divalente saturado, lineal o ramificado, por ejemplo un grupo alquileo C₁₋₃ representa una cadena carbonada divalente de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente un metileno, etileno, isopropileno, propileno C1-6;

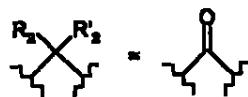
25 - cicloalquilo, un grupo alquilo cíclico, por ejemplo, un grupo cicloalquilo C₃₋₇ representa una cadena carbonada cíclica de 3 a 7 átomos de carbono, más particularmente un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, con preferencia ciclopentilo o ciclohexilo;

- cicloalquenilo, un grupo alquilo cíclico mono- o poliinsaturado, por ejemplo, un grupo cicloalquenilo C₃₋₇ representa una cadena carbonada cíclica mono- o poliinsaturada de 3 a 7 átomos de carbono, más particularmente un ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, con preferencia un ciclopentenilo o ciclohexenilo;

- tioalquilo, un grupo -S-alquilo de cadena alifática saturada, lineal o ramificada;

35 - alcoxi, un grupo -O-alquilo de cadena alifática saturada, lineal o ramificada;

- átomo de halógeno, un flúor, un cloro, un bromo o un yodo;
- "R₂ y R₂' forman juntos un grupo oxo", el grupo tal como:



y

- 5 - en el grupo z, el grupo aromático



es tal que uno de los átomos de carbono del ciclo aromático puede ser sustituido por un átomo de nitrógeno en la posición en la que no hay sustituyente A o B.

- 10 Los compuestos de fórmula general (I) pueden comportar uno o varios carbonos asimétricos. Estos pueden pues existir en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

- 15 Cuando el carbono que lleva R₂ y R₂' y/o el carbono que lleva a R₃ son asimétricos, se prefieren los compuestos de fórmula general (I) para las que el carbono que lleva R₂ y R₂' es de configuración (S) y/o el carbono que lleva R₃ es de configuración (S).

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de bases o de sales de adición a ácidos. Tales sales de adición son parte de la invención.

- 20 Estas 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) forman parte igualmente de la invención.

- 25 Los compuestos de la fórmula general (I) pueden encontrarse bajo la forma de hidratos o de solvatos, es decir en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos también son parte de la invención.

La presente invención tiene por segundo objeto procedimientos de preparación de los compuestos de fórmula (I).

- 30 Así, estos compuestos se pueden preparar por procedimientos, ilustrados en los esquemas siguientes, cuyas condiciones operatorias son clásicas para el experto en la técnica.

Se entiende por grupo protector, un grupo que permite impedir la reactividad de una función o posición, durante una reacción química que pueda afectarle, y que

recompone la molécula tras su escisión según métodos conocidos por el experto en la técnica. Ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y de desprotección se dan, entre otros, en "Protective Groups in Organic Synthesis", Green *et al.*, 2ª Edición (John Wiley & Sons, Nueva York).

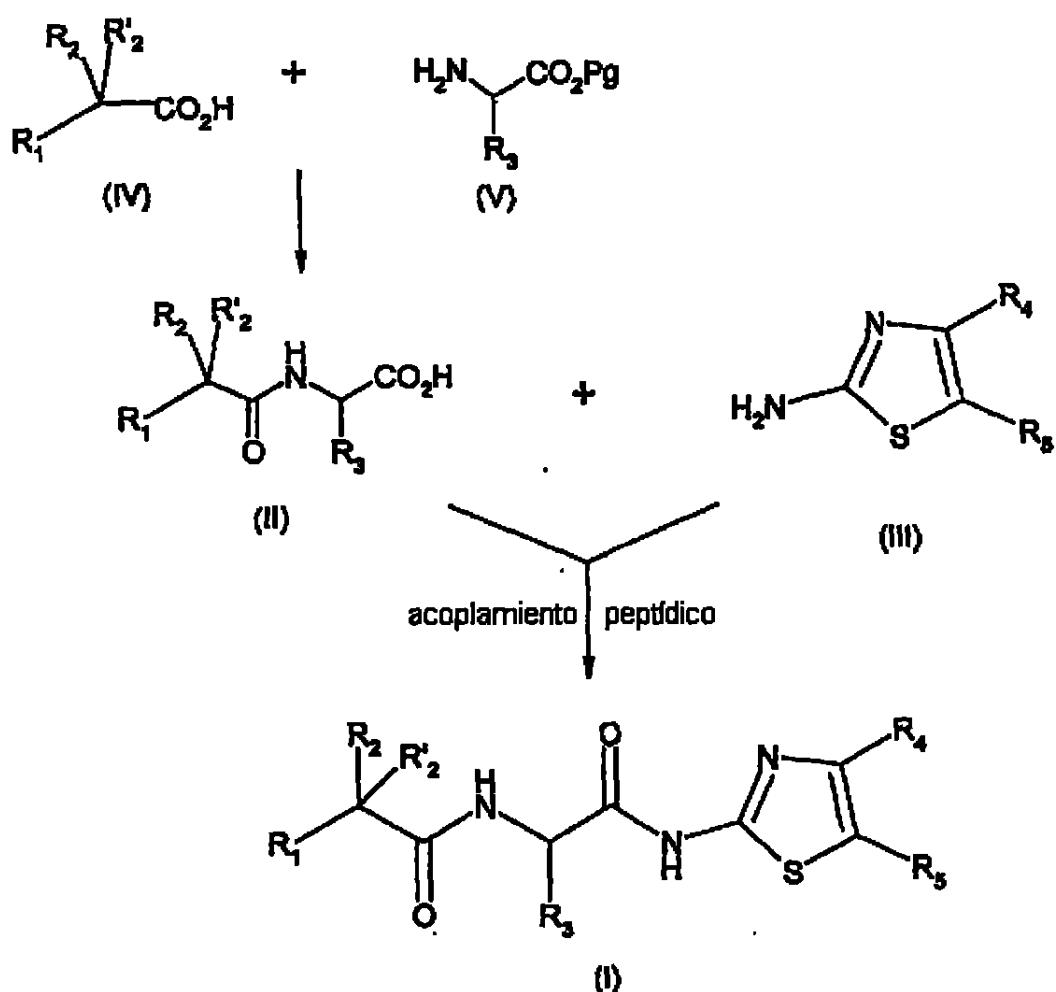
- 5 Los significados de A, B, W, X, Y, Z, R₁, R₂, R'₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈ en los compuesto de formulas (II) a (XVIII) anteriores son tales como los definidos para los compuestos de fórmula (I), a menos que sea necesaria otra definición.

- Según el esquema 1 anterior, el compuesto de fórmula (I) puede obtenerse por acoplamiento peptídico del 2-aminotiazol de fórmula (III) con el acilaminoácido de
10 fórmula (II) según las condiciones conocidas por el experto en la técnica, por ejemplo en presencia de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP) o de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) y de N-etilmorfolina o N-metilmorfolina en un disolvente inerte tal como la N,N-dimetilformamida, el acetonitrilo o el diclorometano a una temperatura que puede
15 oscilar de 0°C a la temperatura ambiente.

- El compuesto de fórmula (II) puede obtenerse por acoplamiento peptídico del compuesto de fórmula (IV) con el ácido protegido de fórmula (V), en la que Pg representa un grupo protector, por ejemplo un bencilo, según los métodos conocidos por el experto en la técnica tales como los descritos anteriormente. El compuesto
20 obtenido de este modo se desprotege a continuación. En el caso en que la protección es un bencilo, el compuesto es hidrogenado preferentemente en presencia de paladio sobre carbono en etanol absoluto a presión atmosférica de hidrógeno, a temperatura ambiente, para dar el compuesto de fórmula (II).

25

30

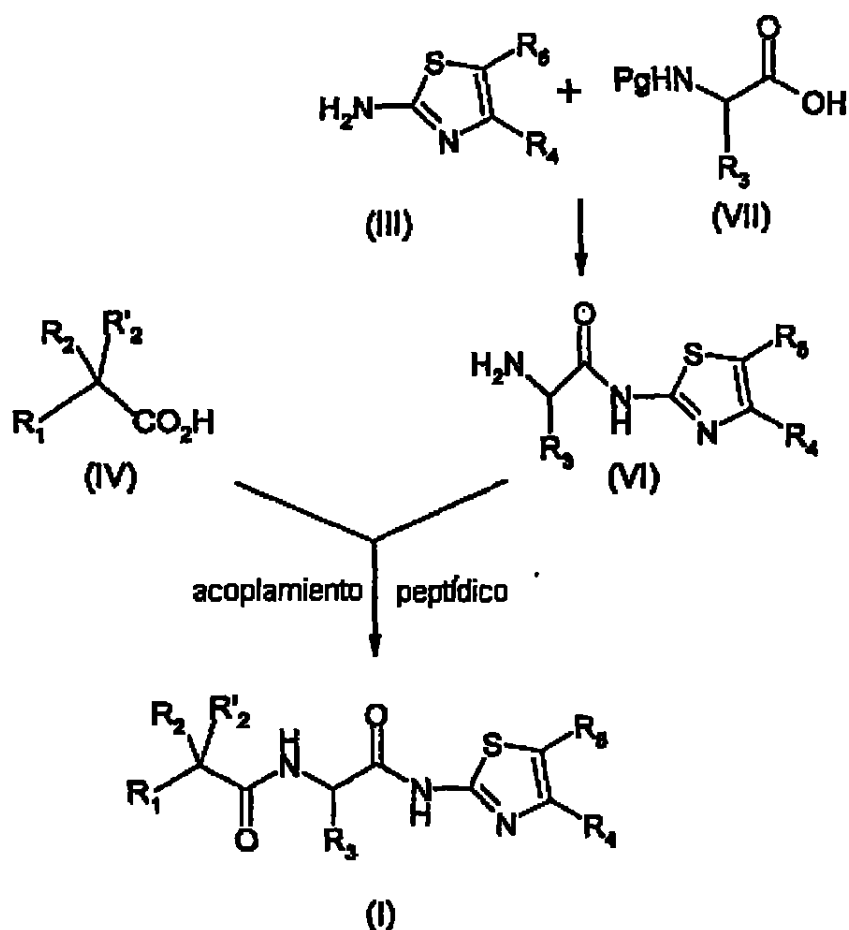
Esquema 1

Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) se puede preparar según el esquema 2.

5 Según el esquema 2 anterior, el compuesto de fórmula (I) puede obtenerse por acoplamiento peptídico del compuesto de fórmula (IV) con la amina de fórmula (VI), según los métodos conocidos por el experto en la técnica, como por ejemplo en presencia de hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt) y de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil)carbodiimida (EDAC, HCl).

10

15

Esquema 2

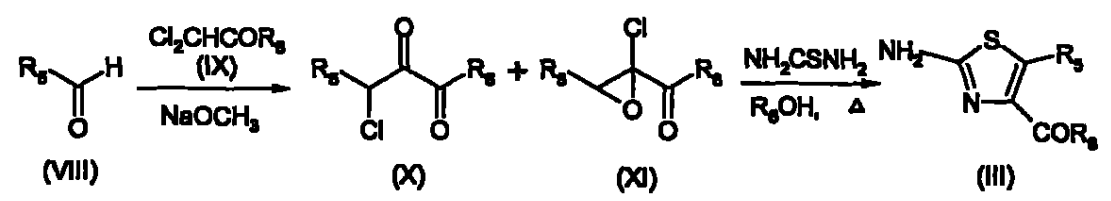
El compuesto de fórmula (VI) puede obtenerse por acoplamiento peptídico del 2-aminotiazol de fórmula (III) con la amina protegida de fórmula (VII) en la que Pg representa un grupo protector, por ejemplo un N-terc-butoxicarbonilo (Boc), según los métodos conocidos por el experto en la técnica tales como los descritos anteriormente. El compuesto obtenido de este modo se desprotege a continuación. En el caso en que la protección sea un Boc, la desprotección se hace por hidrólisis ácida, en presencia de ácido clorhídrico gaseoso disuelto en un disolvente anhidro o ácido trifluoroacético, para dar el compuesto de fórmula (VI).

Los compuestos de fórmula (I) en los que R_2 y R'_2 forman un grupo oxo, pueden obtenerse por oxidación de un compuesto de fórmula (I) en el que R_2 o R'_2 representa un grupo hidroxí. La reacción puede realizarse según las condiciones conocidas por el experto en la materia, por ejemplo con el reactivo de Dess Martin. Estos compuestos pueden obtenerse igualmente por acoplamiento directo de un cetoácido de fórmula (IV), en la que R_2 y R'_2 forman conjuntamente un grupo oxo, con

una amina de fórmula (VI) según las condiciones conocidas por un experto en la técnica. Los métodos de preparación de dichos cetoácidos son conocidos por el experto en la técnica.

El compuesto de formula (III) en la que $R_4 = -C(O)-R_6$, representando R_6 un grupo alcoxi C_{1-6} , puede obtenerse según el esquema 3 a continuación.

Esquema 3



Según el esquema 3, el compuesto de fórmula (III) puede obtenerse por reacción de un aldehído de fórmula (VIII) en la que R_5 es tal como se definió anteriormente con el dicloroacetato de metilo de fórmula (IX) en la que R_6 representa un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por un fenilo, y por ejemplo el metilato o el etilato de sodio a $0^\circ C$ según una adaptación del procedimiento descrito por Takeda (*Bull. Chem. Soc. JP*, 1970, pág. 2997). La mezcla de productos (X) y (XI) obtenida se trata con tiourea en presencia por ejemplo de metanol o de etanol a reflujo durante 4 u 8 horas para dar el compuesto de fórmula (III).

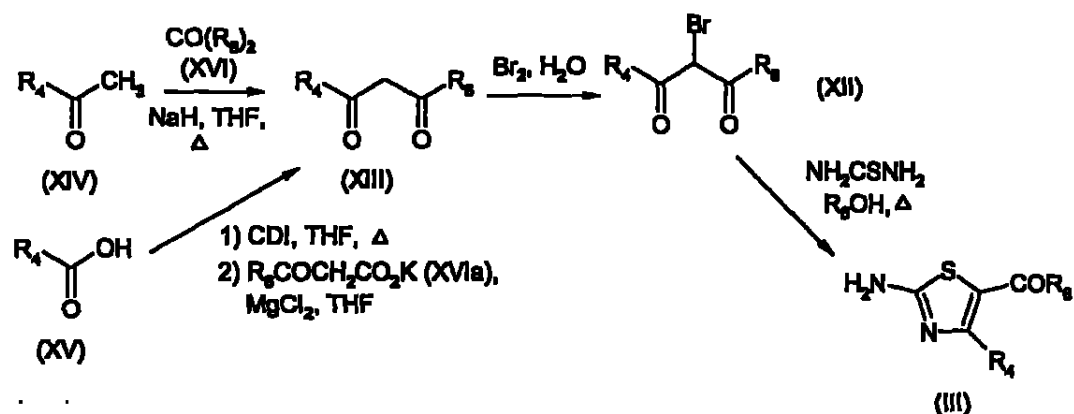
El compuesto de fórmula (III) en la que $R_4 = -C(O)-R_6$, representando R_6 un hidroxilo, puede obtenerse por hidrólisis de los compuestos anteriores para los que R_6 representa un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido por un fenilo, según las condiciones conocidas por el experto en la materia.

El compuesto de formula (III) en el que $R_4 = -C(O)-R_6$, representando R_6 un grupo alcoxi C_{1-6} , puede obtenerse según el esquema 4 a continuación.

25

30

Esquema 4



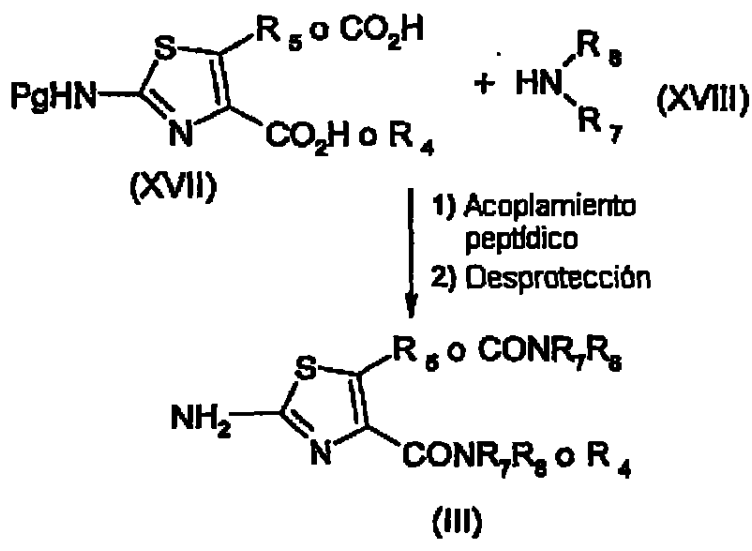
Según el esquema 4, el compuesto de fórmula (III), puede obtenerse por bromación de un β -ceto-éster de fórmula (XIII), en la que R_6 representa un alcoxi C_{1-8} opcionalmente sustituido por un fenilo, para obtener el compuesto de fórmula (XII), seguido de una reacción con tiourea según una adaptación del procedimiento descrito por A. Barton *et al.* (J. C. S Perkin I, 1982, pág. 159).

El β -ceto-éster de fórmula (XIII) puede obtenerse por reacción de una cetona de fórmula (XIV) con un carbonato de dialquilo de fórmula (XVI) en la que R_6 represente un alcoxi C_{1-8} opcionalmente sustituido por un fenilo, según una adaptación del procedimiento descrito por L. Crombie *et al.* (J.C.S Perkin Trans I, 1987, pág. 323). El β -ceto-éster de fórmula (XIII) puede igualmente obtenerse por reacción de un ácido de fórmula (XV) activado por el carbonildiimidazol (CDI) con un malonato de fórmula (XVIa) en la que R_6 representa un alcoxi C_{1-8} opcionalmente sustituido por un fenilo, según una adaptación del procedimiento descrito por ejemplo por D. W. Brooks *et al.* (Angew. Chem. Int. Ed., 1979, pág. 72).

El compuesto de fórmula (III) en la que $\text{R}_6 = -\text{C}(\text{O})-\text{R}_6$, R_6 que representa un hidroxilo, puede obtenerse por hidrólisis de los compuestos anteriores para los que R_6 representa un grupo alcoxi C_{1-8} , según las condiciones conocidas por el experto en la materia.

El compuesto de fórmula (III) en la que R_4 o R_5 representa un grupo $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_7\text{R}_8$ puede obtenerse según el esquema 5.

Esquema 5



Según el esquema 5, el compuesto de fórmula (III) se obtiene por acoplamiento peptídico del compuesto de fórmula (XVII), en la que R_5 o R_4 representa un grupo carboxílico y Pg un grupo protector tal como un Boc, con un compuesto de fórmula (XVIII) en presencia por ejemplo de HOBT y (EDAC, HCl). El compuesto obtenido de este modo se desprotege a continuación según las condiciones conocidas por un experto en la materia. El compuesto de fórmula (XVII), en la que Pg representa un Boc, puede obtenerse por protección de un compuesto de fórmula (III) en la que R_4 o R_5 representa un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ y R_6 es un alcoxi C_{1-8} opcionalmente sustituido por un fenilo, por acción de di-terc-butildicarbonato en tetrahidrofurano anhidro en presencia de dimetilaminopiridina a temperatura ambiente, seguido de una hidrólisis del carboxilato según las condiciones conocidas por el experto en la materia, por ejemplo con hidróxido de litio en una mezcla tetrahidrofurano/agua 7:3 (v/v) a una temperatura de 60°C.

Los compuestos de fórmula general (I), en la que R_4 o R_5 representa un grupo $-\text{C}(\text{X})\text{R}_6$ y $\text{X}=\text{S}$, pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmulas generales (I) o (III) correspondientes, en las que R_4 o R_5 representa un grupo $-\text{C}(\text{X})\text{R}_6$ y $\text{X}=\text{O}$, por transformación del grupo $\text{C}(\text{O})$ en el grupo $\text{C}(\text{S})$, por ejemplo por medio del reactivo de Lawesson siguiendo un método análogo al descrito por M. P. Cava *et al.* en *Tetrahedron*, 1985, pág.5061.

En los esquemas 1 a 5, los compuestos de partida y los reactivos, particularmente los compuestos de fórmula (III), (IV), (V), (VII), (VIII), (IX), (XIV), (XV), (XVI), (XVIa), (XVII) y (XVIII), cuando su modo de preparación no está descrito, están

disponibles en el comercio o descritos en la bibliografía, o pueden prepararse por métodos que están descritos o que son conocidos por un experto en la materia.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (IV) donde R_2 o R'_2 representa un hidroxí pueden estar preparados por adición de cianuro de trimetilsililo en un aldehído según una adaptación del procedimiento descrito por D.A. Evans *et al.* (*J. C. S., Chem. Comm.* 1973, pág.55) o por acción del nitrito de sodio sobre un alfa aminoácido según una adaptación del procedimiento descrito por I. Shinn *et al.* (*J. Org. Chem.*, 2000, pág.7667).

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (XV) en la que $Y = O$ pueden prepararse según una adaptación del procedimiento descrito por Sindel *et al.* (*Collect. csch. chim. Tcheosl.*, 1982, pág.72) o por Atkison *et al.* (*J. Med. Chem.*, 1983, pág.1353).

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (XV) en la que Y es del tipo alquilenos- C_{1-4} pueden prepararse por ejemplo según una adaptación del procedimiento descrito por Crow *et al.* (*Austral. J. Chem.*, 1981, pág.1037) o alternativamente por una reacción de Suzuki según una adaptación del procedimiento descrito por Chahen *et al.* (*Synlett*, 2003 pág.1668).

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (XV) en la que $Y = S$ pueden prepararse según el procedimiento descrito por Goldberg (*Chem. Ber.*, 1994, pág. 4526). Por ejemplo, los compuestos de fórmula (XV) en la que $Y = N(W)$ pueden prepararse según el procedimiento descrito por Chane *et al.* (*Tetrahedron Letters*, 1998, pág.2933) o Chamain (*Tetrahedron Letters*, 1998, pág.4179) o Huwe *et al.* (*Tetrahedron Letters*, 1999, pág. 683).

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (XV) en la que Y es un enlace sencillo pueden prepararse por una reacción de Suzuki según las condiciones conocidas por un experto en la materia, por ejemplo según el procedimiento descrito por Deng *et al.*, *Synthesis*, 2003, pág.337 o Meier *et al.*, *Synthesis*, 2003, pág. 551.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (VIII) pueden obtenerse por reducción de los compuestos de fórmula (XV) siguiendo las condiciones conocidas por un experto en la materia.

Cuando una función de un compuesto es reactiva, por ejemplo cuando R_1 comporta un hidroxí, puede necesitar protección previa antes de la reacción. El experto en la técnica podrá determinar fácilmente la necesidad de protección previa.

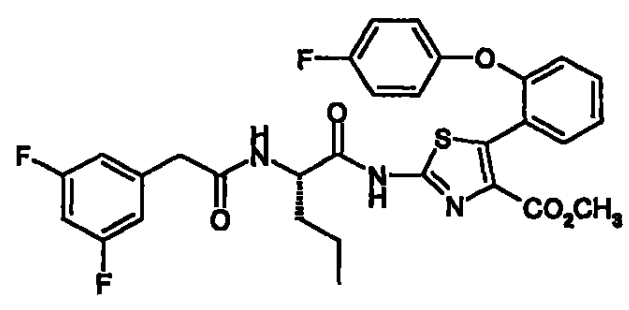
Los ejemplos siguientes describen la preparación de algunos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y sólo sirven para ilustrar la

invención.

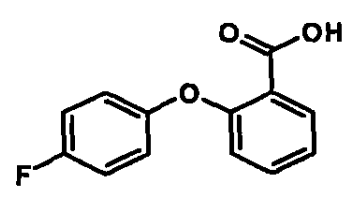
Los números de los compuestos ejemplificados remiten a los datos en la tabla dada más adelante. Los microanálisis elementales y los análisis RMN, IR o LC-MS (cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas) confirman las estructuras de los compuestos obtenidos.

Ejemplo 1:

2-{2-(S)-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoil}amino-5-[2-(4-fluorofenoxi)fenil]tiazol 4-carboxilato de metilo (compuesto nº 13)

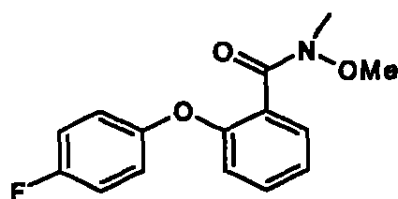


Ejemplo 1.1: Ácido 2-(4-fluorofenoxi)benzoico



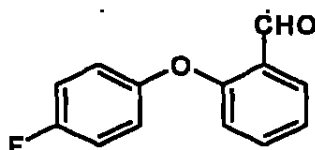
A una mezcla de 120 g de ácido 2-yodobenzoico, 1 g de cobre en polvo y 54,4 g de 4-fluorofenol en 200 ml de N,N-dimetilformamida, se añade lentamente 100 g de carbonato de potasio. Se calienta a 160°C durante 4 h, después se deja enfriar antes de evaporar. Se recupera el residuo en agua destilada, se acidifica con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, después se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro después se concentra. El producto deseado cristaliza en una mezcla de éter dietílico/pentano. Se obtienen 50 g de un sólido blanco.

LC/MS: MH⁺= 233

Ejemplo 1.2: 2-(4-fluorofenoxi)-O,N-dimetilbenzamida

A una solución de 50 g de ácido 2-(4-fluorofenoxi)-benzoico, obtenida en la etapa 1.1, en 450 ml de N,N-dimetilformamida, se añade 29,7 g de hidrato de hidroxibenzotriazol, seguido de 37 g de (EDAC, HCl), 19 g de (O,N-dimetilhidroxilamina, HCl) y de 19,4 g de N-metilmorfolina. Se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se evapora, se recupera con acetato de etilo y se lava 2 veces con una solución acuosa saturada en cloruro de sodio, 1 vez en agua destilada, 1 vez con una solución acuosa 1M de bisulfato de potasio después con una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio anhidro después se concentra. se obtienen 49 g de un aceite coloreado que se utiliza tal cual a continuación.

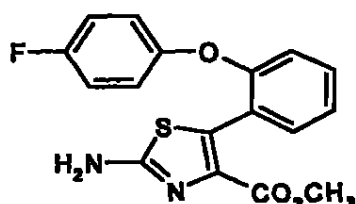
LC/MS: $MH^+ = 276$

Ejemplo 1.3: 2-(4-fluorofenoxi)benzaldehído

A 100 ml de una solución 1M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano a 0°C, se añade gota a gota 48,5 g de 2-(4-fluorofenoxi)-O,N-dimetilbenzamida, obtenido en la etapa 1.2, en 300 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se agita a 0°C durante 1 h después se hidroliza gota a gota con 40 ml de una solución acuosa 1M de bisulfato de potasio. Se evapora, se recupera con acetato de etilo, se lava 2 veces con una solución acuosa 1M de bisulfato de potasio después con una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio anhidro después se concentra. Se obtienen 35 mg de un aceite coloreado.

LC/MS: $MH^+ = 217$

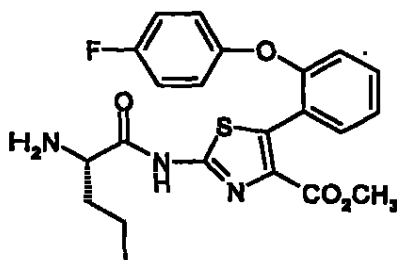
RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 6,70-7,00 (m, 4H); 7,20-7,35 (m, 2H); 7,55 (t, 1H); 7,95 (d, 1H); 10,43 (s, 1H).

Ejemplo 1.4: 2-amino-5-[2-(4-fluorofenoxi)fenil]tiazol 4-carboxilato de metilo

A 35 g de 2-(4-fluorofenoxi)benzaldehído, obtenido en la etapa 1.3, en solución en 400 ml de éter dietílico, se añade a 0°C, 30 g de dicloroacetato de metilo, después
 5 gota a gota 325 ml de una solución de metilato de sodio (0,5 M) en metanol. Después de 1 h a 0°C, se evapora únicamente el éter dietílico conservando el metanol, se añade 11 g de tiourea y se calienta a reflujo durante 6 h. Se evapora el medio de reacción en seco, se recupera con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa al 10% de hidróxido de amonio, después con una solución acuosa saturada en cloruro
 10 de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentra. Se recupera el residuo con 100 ml de éter dietílico y se filtra sobre vidrio fritado. Se obtienen 30 g de un sólido blanco.

LC/MS: $MH^+ = 345$

RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 3.70 (s, 3H); 5,55 (s ancho, 2H); 6,55-6,80 (m, 4H);
 15 7,00 (d, 1H); 7,20 (t, 1H); 7,35-7,45 (m, 2H).

Ejemplo 1.5: 2-[2-(S)-pentanollamino]amino-5-[2-(4-fluorofenoxi)-fenil]tiazol 4-carboxilato de metilo

A 8,6 g de 2-amino-5-[2-(4-fluorofenoxi)fenil]tiazol 4-carboxilato de metilo, obtenido en la etapa 1.4, en solución en 200 ml de N,N-dimetilformamida a 0°C, se añaden 2,75 g de N-metilmorfolina, 14,30 g de PyBOP después 5,97 g de (S)-BocNorvalina. Se deja que vuelva el medio de reacción a temperatura ambiente después se agita durante 16 h. Tras la evaporación, se recupera el residuo con
 20 acetato de etilo y se lava 2 veces con una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio, 2 vez en agua, 1 vez con una solución acuosa 1M de bisulfato de potasio, después con una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. Se seca la fase
 25

orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentra. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo 3:7 (v/v). Se obtienen 8,5 g de un sólido blanco.

LC/MS: $MH^+ = 544$

- 5 RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 0,88 (t, 3H); 1,38 (s, 9H); 1,39-1,55 (2m, 2H); 1,75 (m, 2H); 3,35 (s ancho, 1H); 3,68 (s, 3H); 4,28 (m, 1H); 5,65 (d, 1H); 6,80-6,90 (m, 5H); 7,10 (t, 1H); 7,20-7,32 (m, 2H).

- 10 Se agitan 6,5 g del producto obtenido anteriormente en solución en 60 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 30 min., después se evapora. Se recupera el residuo con acetato de etilo y se lava 2 veces con una solución acuosa saturada en carbonato de sodio, después con una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se evapora para obtener 3,9 g de un sólido blanco.

LC/MS: $MH^+ = 444$

15

Ejemplo 1.6:

2-{2-(S)-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanol}amino-5-[2-(4-fluorofenoxi)fenil]tiazol 4-carboxilato de metilo

- 20 A 0,7 g de 2-amino-2-[2-(S)-pentanoilamino]-5-[2-(4-fluorofenoxi)fenil] tiazol 4-carboxilato de metilo, obtenido en el ejemplo 1.5, en solución en 30 ml de N,N-dimetilformamida a 0°C, se añade 0,20 g de N-metilmorfolina, 0,99 g de PyBOP después 0,33 g de ácido 3,5-difluorofenilacético. Se deja que vuelva la reacción a temperatura ambiente y se agita durante 18 h. Se evapora el medio de reacción. Se recupera el residuo con acetato de etilo y se lava 2 veces con una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio, 2 veces en agua, 1 vez con una solución acuosa 1M de bisulfato de potasio, después con una solución acuosa saturada en cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentra. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo 1:1 (v/v), para obtener 0,56 g de un sólido blanco.
- 25
- 30

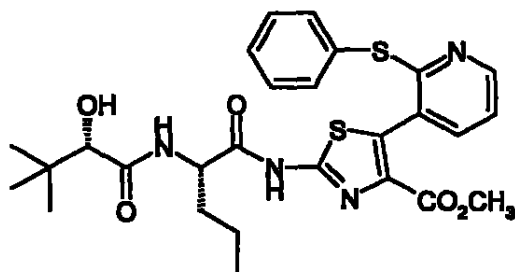
LC/MS: $MH^+ = 558$

RMN descrita en la tabla (compuesto nº 13)

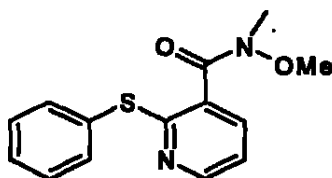
35

Ejemplo 2:

2-{2-(S)-[2-(S)-hidroxi-(3,3-dimetil)butirilamino]pentanil}amino-5-[2-(feniltio)3-piridil]tiazol 4-carboxilato de metilo (compuesto n°19)



5 Ejemplo 2.1: (2-feniltio)-O,N-dimetilnicotinamida



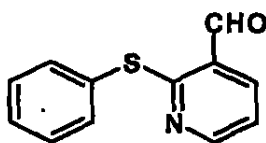
El (2-feniltio)-O,N-dimetilnicotinamida puede obtenerse según un método análogo al descrito en la etapa 1.2 del ejemplo 1. A partir de 20 g de ácido 2-feniltio-nicotínico, se obtienen 21,9 g de un aceite incoloro que se utiliza tal cual a

10 continuación.

LC/MS: $MH^+ = 275$

RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 3,35 (s ancho, 3H); 3,58 (s ancho, 3H); 7,35 (m, 3H); 7,50 (m, 2H); 7,60 (d, 2H); 8,40 (d, 1 H)

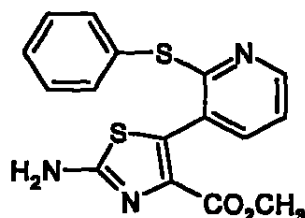
15 Ejemplo 2.2: (2-feniltio)nicotinaldehído



El (2-feniltio)nicotinaldehído puede obtenerse según un método análogo al descrito en la etapa 1.3 del ejemplo 1. A partir de 21,9 g de (2-feniltio)-O,N-dimetilnicotinamida (amida de Weinreb), obtenida en la etapa 2.1 y de 48 ml de una

20 solución 1M de hidruro de litio y aluminio en 300 ml de tetrahidrofurano, se obtienen 16,6 g de un sólido blanco.

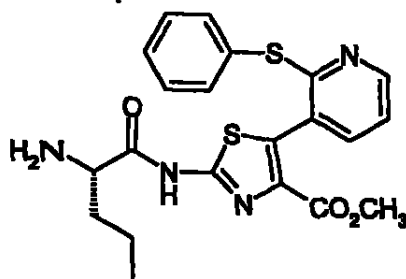
RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 7,18 (m, 1H); 7,42 (m, 3H); 7,57 (m, 2H); 8,05 (d, 1H); 8,46 (d, 1H); 10,35 (s, 1H).

Ejemplo 2.3. 2-amino-5-[2-(feniltio)-3-piridil]tiazol 4-carboxilato de metilo

El 2-amino-5-[2-(feniltio)-3-piridil]tiazol 4-carboxilato de metilo puede obtenerse según un método análogo al descrito en la etapa 1.4 del ejemplo 1. A partir de 16,5 g de (2-feniltio)nicotinaldehído obtenido en la etapa 2.2, de 11,2 g de dicloroacetato de metilo y de 150 ml de metilato de sodio 0,5 M en 300 ml de éter dietílico, se obtienen 19 g de un sólido amarillo pálido.

LC/MS: $MH^+ = 344$

RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 3,41 (s ancho, 2H); 3,60 (s, 3H); 7,20 (s ancho, 1H); 7,38-7,48 (m, 5H); 7,65 (s ancho, 1H); 8,30 (s ancho, 1H);

Ejemplo 2.4: 2-[2-(S)-pentanoilamino]amino-5-[2-(feniltio)3-piridil]-tiazol 4-carboxilato de metilo

El 2-[2-(S)-pentanoilamino]amino-5-[2-(feniltio)3-piridil]tiazol 4-carboxilato de metilo puede obtenerse según un método análogo al descrito en la etapa 1.5 del ejemplo 1. A partir de 5,14 g de 2-amino-5-[2-(feniltio)-3-piridil]tiazol 4-carboxilato de metilo obtenido en el ejemplo 2.3, y de 3,58 g de (S)-BocNorvalina, en presencia de 8,58 g de PyBOP y de 1,66 g de N-metilmorfolina en la N,N-dimetilformamida a 0°C, se obtienen después la de cromatografía 3,5 g de un sólido amarillo pálido.

LC/MS: $MH^+ = 542$

RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 0,87 (t, 3H); 1,45 (s, 9H); 1,70 (m, 2H); 1,97 (m, 2H); 3,72 (s, 3H); 4,45 (m, 1H); 5,23 (m, 1H); 7,10 (m, 1H); 7,30 (m, 3H); 7,42 (m, 2H); 7,50 (d, 1H); 8,39 (d, 1H).

Se disuelven 3,5 g de amina obtenido anteriormente en 150 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano y 20 ml de metanol. Se agita 1h 30 min. a

temperatura ambiente, después se evapora. Se obtienen 3,2 g de un sólido amarillo pálido.

LC/MS: $MH^+ = 442$

5 Ejemplo 2.5:

2-[2-(S)-[2-(S)-hidroxi-(3,3-dimetil)butirilamino]pentanoil]amino-5-[2-(feniltio)3-piridil]tiazol 4-carboxilato de metilo

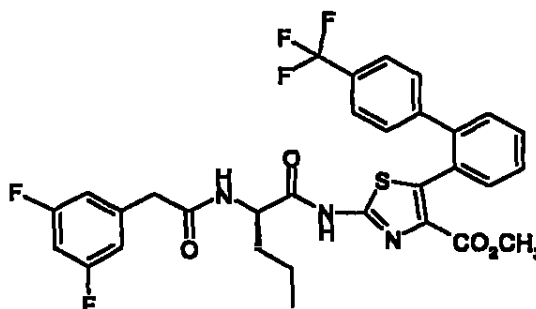
El 2-[2-(S)-[2-(S)-hidroxi-(3,3-dimetil)butirilamino]pentanoil]amino-5-[2-(feniltio)3-piridil]tiazol 4-carboxilato de metilo puede obtenerse según un método análogo al descrito en la etapa 1.6 del ejemplo 1. A partir de 0,9 g de 2-[2-(S)-pentanoilamino]amino-5-[2-(feniltio)3-piridil]tiazol-4-carboxilato de metilo, obtenido en la etapa 2.4, y de 0,25 g de ácido (S)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutírico, en presencia de 1 g de PyBOP y de 0,59 g de N-metilmorfolina en 90 ml de N,N-dimetilformamida a 0°C, se obtiene después de la cromatografía en columna de gel de sílice eluida con una mezcla acetato de etilo/éter de petróleo 7:3 (v:v), 0,5 g de un polvo blanco.

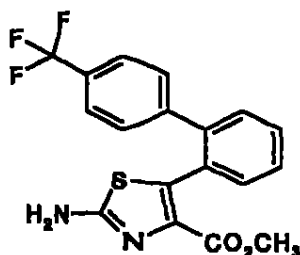
LC/MS: $MH^+ = 557$

RMN descrita en la tabla (compuesto n° 19)

20 Ejemplo 3:

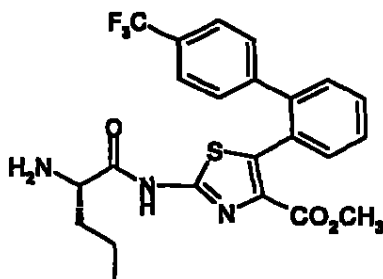
2-[2-(S)-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoil]amino-5-[2-(4'-trifluorometil)bifenil]tiazol 4-carboxilato de metilo (compuesto n° 5)



Ejemplo 3.1: 2-amino-5-[2-(4'-trifluorometil)bifenil]tiazol 4-carboxilato de metilo

El 2-amino-5-[2-(4'-trifluorometil)bifenil]tiazol 4-carboxilato de metilo puede obtenerse según un método análogo al descrito en las etapas 1.2 a 1.4 del ejemplo 1, a partir de 26,6 g de ácido 4-trifluorometil-2-bifenilcarboxílico. La amida de Weinreb de este ácido (28,2 g) se reduce en aldehído con el hidruro de litio y aluminio para dar 18,7 g de un aceite amarillo claro. El aldehído (18 g) reacciona con 10,3 g de dicloroacetato de metilo en presencia de 144 ml de metilato de sodio 0,5 M, después de 4,7 g de tiourea en metanol a reflujo. Se obtienen 16 g de un sólido amarillo pálido.

10 LC/MS: $MH^+ = 379$

Ejemplo 3.2:**2-[2-(S)-pentanoilamino]amino-5-[2-(4-trifluorometil)bifenil]tiazol 4-carboxilato de metilo**

15 El 2-[2-(S)-pentanoilamino]amino-5-[2-(4'-trifluorometil)bifenil]tiazol 4-carboxilato de metilo puede obtenerse según un método análogo al descrito en la etapa 1.5 del ejemplo 1. A partir de 2,26 g de 2-[2-(4'-trifluorometil)bifenil]tiazol 4-carboxilato de metilo, obtenido en el ejemplo 3.1, y de 1,43 g de (S)-BocNorvalina, en presencia de 3,43 g de PyBOP y de 0,66 g de N-metilmorfolina en 120 ml de N,N-dimetilformamida a 0°C, se obtiene después de la cromatografía en columna de gel de sílice eluída con éter de petróleo/acetato de etilo 8:2 (v:v), 2 g de un sólido amarillo pálido.

LC/MS: $MH^+ = 578$

RMN 300 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 0,92 (t, 3H); 1,45 (s, 9H); 1,70 (m, 2H); 1,80 (m, 2H);

25 3,69 (s, 3H); 4,40 (m, 1H); 5,10 (m, 1H); 6,98 (m, 4H); 7,27 (m, 2H); 7,32 (d, 2H).

El compuesto obtenido se desprotege a continuación con 50 ml de ácido trifluoracético según el procedimiento descrito en el ejemplo 1.5. Se obtiene 1 g de una espuma blanca.

5 LC/MS: $MH^+ = 478$

Ejemplo 3.3:

2-{2-(S)-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoil}amino-5-[2-(4'-trifluorometil)bifenil]tiazol 4-carboxilato de metilo

10

El 2-{2(S)-[2-(3,5-difluorofenil)acetilamino]pentanoil}amino-5-[2-(4'-trifluorometil)bifenil]tiazol 4-carboxilato de metilo puede obtenerse según un método análogo al descrito en la etapa 1.6 del ejemplo 1. A partir de 0,94 g de 2-[2-(S)-pentanoilamino]amino-5-[2-(4'-trifluorometil)bifenil]-tiazol4-carboxilato de metilo, 15 obtenido en la etapa 3.2, y de 0,18 g de ácido 3,5-difluorofenilacético, en presencia de 0,55 g de PyBOP y de 0,11 g de N-metilmorfolina en 50 ml de N,N-dimetilformamida a 0°C, se obtiene después de la cromatografía en columna de gel de sílice eluida con una mezcla acetato de etilo/éter de petróleo 7:3 (v:v), 0,45 g de un polvo blanco.

20 LC/MS: $MH^+ = 632$

RMN descrita en la tabla (compuesto nº 5)

La tabla I siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención.

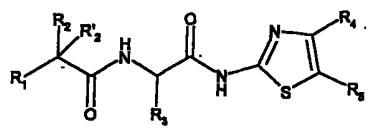
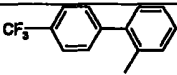
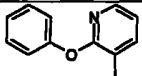
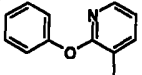
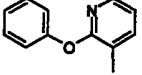
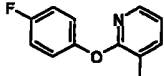
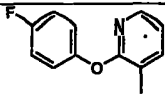
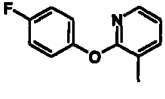
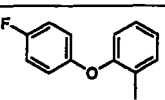
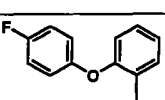
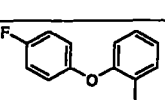


Tabla (I)

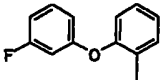
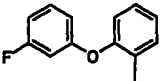
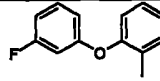
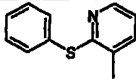
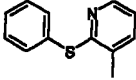
nº	R ₁	R ₂ ,R ₂ '	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇ ,R ₈	RMN (DMSO d ₆ cuando no es necesario) * significa 300 MHz- ** significa 360 MHz- *** significa 500 MHz- ****significa 600 MHz
1.	(CH ₃) ₃ C-	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ - (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	0,90 (t, 3H); 0,83 (s, 9H); 1,28-1,38 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 3,53 (s, 3H); 3,59 (d, 1H); 4,56 (m, 1H); 5,63 (d, 1H); 7,40 (d, 2H); 7,54 (m, 3H); 7,60 (m, 1H); 7,70 (d, 2H); 7,86 (D, 1H); 12,58 (s ancho, 1H);
2.	(CH ₃) ₃ C-	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ - (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	0,86 (t, 3H); 0,89 (s, 9H); 1,25-1,32 (m, 2H); 1,69 (m, 2H); 3,53 (s, 3H); 3,54 (d, 1H); 3,82 (s, 2H); 4,52 (m, 1H); 5,58 (d, 1H); 6,80 (d, 2H); 7,11 (t, 1H); 7,16 (m, 2H); 7,22 (m, 3H); 7,36 (m, 1H); 7,80 (d, 1H); 12,59 (s ancho, 1H);
3.	3,5- difluorofenilo	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ - (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	0,81 (t,3H);1,22 (m,2H); 1,71 (m, 2H); 3,53 (s, 3H); 6,54 (d, 1H); 6,90 (d, 2H); 7,07-7,37 (3m,10H); 8,27 (d, 1H); 12,64 (s ancho, 1H);
4.	3,5- difluorofenilo	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ - (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	0,83 (t, 3H); 1,25 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 3,53 (s, 3H); 3,81 (s, 2H); 4,44 (m, 1H); 5,07 (d, 1H); 6,41 (d, 1H); 6,87 (d, 2H); 7,07-7,35 (4m,10H); 8,30 (d, 1H); 12,69 (s ancho, 1H);

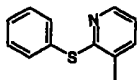
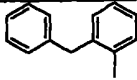
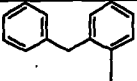
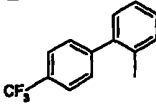
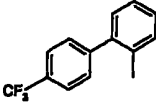
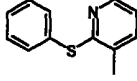
8

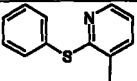
n°	R ₁	R ₂ ,R' ₂	R ₃	R ₄	R5	R ₆	R ₇ ,R ₈	RMN (DMSO d6 cuando no es necesario) * significa 300 MHz- ** significa 360 MHz- *** significa 500 MHz-****significa 600 MHz
5.	3,5-difluorofenilo	H,H	CH ₃ (CH ₂) ₂ ⁻ (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	0,92 (t, 3H); 1,30-1,41 (m, 2H); 1,68 (m, 2H); 3,58 (s, 3H); 3,73 (m, 2H); 4,46 (m, 1H); 7,04 (d, 2H); 7,14 (t, 1H); 7,43 (d, 2H); 7,53 (t, 3H); 7,58 (m, 1H); 7,72 (d, 2H); 8,56 (d, 1H); 12,72 (s ancho, 1H);
6.	3,5-difluorofenilo	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ ⁻ (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	0,82 (t, 3H); 1,16-1,26 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 4,48 (m, 1H); 5,05 (s, 1H); 6,54 (s ancho, 1H); 7,10-7,22 (d+m,7H); 7,37 (m, 2H); 7,92 (d, 1H); 8,14 (d, 1H); 8,27 (d, 1H); 12,75 (s,1H)***
7.	(CH ₃) ₃ C-	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ ⁻ (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	0,93 (t, 3H); 0,97 (s, 8H); 1,30-1,41 (m, 2H); 1,78 (m, 2H); 3,63 (d, 1H); 3,75 (s, 3H); 4,61 (m, 1H); 5,65 (d, 1H); 7,23 (d, 2H); 7,25 (m, 2H); 7,45 (m, 2H); 7,89 (d, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); 12,81 (s ancho, 1H);
8.	3,5-difluorofenilo	OH, H	CH ₃ (CH ₂) ₂ ⁻ (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	0,84 (t, 3H); 1,18 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 4,47 (m, 1H); 5,08 (m, 1H); 6,42 y 6,56 (2s, 1H); 7,03-7,20 (d+m,7H); 7,40 (t, 2H); 7,94 (t, 1H); 8,16 (d, 1H); 8,28 y 8,29 (2s, 1H); 12,77 y 12,84 (2s, 1H);
9.	3,5-difluorofenilo	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ ⁻ (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	0,82 (t, 3H); 1,20-1,28 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 4,47 (m, 1H); 5,08 (d, 1H); 6,56 (d, 1H); 7,08-7,22 (m, 8H); 7,94 (d, 1H); 8,14 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 12,78 (s,1H)****

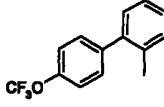
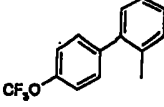
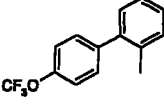
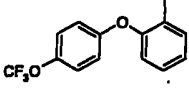
nº	R ₁	R ₂ ,R' ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇ ,R ₈	RMN (DMSO d6 cuando no es necesario) * significa 300 MHz- ** significa 360 MHz- *** significa 500 MHz- ****significa 600 MHz
10.	3,5-difluorofenilo	OH, H	CH ₃ (CH ₂) ₂ ⁻ (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	0,83 (t, 3H); 1,24 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 4,45 (m, 1H); 5,09 (d, 1H); 6,43 y 6,57 (2s, 1H); 7,08-7,22 (m, 8H); 7,94 (t, 1H); 8,14 (s, 1H); 8,30 (2d, 1H); 12,78 (s, 1H)****
11.	(CH ₃) ₃ C-	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ ⁻ (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	0,87 (t, 3H); 0,89 (s, 9H); 1,27-1,36 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 3,55 (d, 1H); 3,68 (s, 3H); 4,53 (m, 1H); 5,59 (d, 1H); 7,07 (m, 2H); 7,22 (m, 2H); 7,84 (d, 1H); 7,94 (d, 1H); 8,14 (s, 1H); 12,73 (s, 1H)****
12.	3,5-difluorofenilo	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ ⁻ (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	0,82 (t, 3H); 1,17-1,28 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 3,65 (d, 1H); 3,63 (s, 3H) 4,45 (m, 1H); 5,06 (d, 1H); 6,56 (d, 2H); 6,93 (m, 3H); 7,13-7,23 (d, 1H); 7,94 (m, 6H); 7,47 (d, 1H); 7,49 (d, 1H); 8,29 (d, 1H); 12,66 (s, 1H)****
13.	3,5-difluorofenilo	H, H	CH ₃ (CH ₂) ₂ ⁻ (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	0,86 (t, 3H); 1,27 (m, 2H); 1,66 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 3,64 (s, 3H); 4,41 (m, 1H); 6,90 (t, 2H); 6,93 (d, 2H); 7,14 (t, 1H); 7,21-7,25 (d, 1H); 7,47 (t, 1H); 7,48 (d, 1H); 8,51 (d, 1H); 12,71 (s, 1H)****
14.	(CH ₃) ₃ C-	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ ⁻ (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	0,86 (t, 3H); 0,90 (s, 9H); 1,25-1,35 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 3,55 (d, 1H); 3,65 (s, 3H); 4,52 (m, 1H); 5,59 (d, 1H); 6,91 (m, 3H); 7,15-7,22 (m, 3H); 7,42 (t, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,82 (d, 1H); 12,61 (s, 1H)****

✱

n°	R ₁	R ₂ ,R' ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇ ,R ₈	RMN (DMSO d ₆ cuando no es necesario) * significa 300 MHz- ** significa 360 MHz- *** significa 500 MHz- ****significa 600 MHz
15.	3,5-difluorofenilo	H,H	CH ₃ (CH ₂) ₂ ⁺ (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	0,83 (t, 3H); 1,25-1,33 (2m,2H); 1,62 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 3,62 (s, 3H); 4,39 (m, 1H); 6,66 (d, 2H); 6,87 (t, 1H); 6,96 (d, 2H); 7,07 (d, 2H); 7,27 (m, 2H); 7,48 (m, 2H); 8,50 (d, 1H); 12,68 (s,1H)****
16.	(CH ₃) ₃ C-	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ ⁺ (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	0,85 (t, 3H); 0,88 (s, 9H); 1,21-1,31 (m, 2H); 1,69 (m, 2H); 3,53 (d, 1H); 3,62 (s, 3H); 4,50 (m, 1H); 5,57 (d, 1H); 6,66 (d, 2H); 6,87 (t, 1H); 7,08 (d, 1H); 7,30 (m, 2H); 7,47 (m, 2H); 7,08 (d, 1H); 12,58 (s,1H)****
17.	3,5-difluorofenilo	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ ⁺ (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	0,79 (t, 3H); 1,14-1,325 (2m,2H); 1,70 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 3,62 (s, 3H); 4,42 (m, 1H); 5,05 (d, 1H); 6,53 (s, 1H); 6,66 (d, 2H); 6,88 (t, 1H); 7,11 (m, 4H); 7,27 (m, 2H); 7,49 (m, 2H); 8,26 (d, 1H); 12,63 (s,1H=)*****
18.	3,5-difluorofenilo	H,H	CH ₃ (CH ₂) ₂ ⁺ (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	0,88 (t, 3H); 1,31 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 3,58 (m, 2H); ; 3,66 (s, 3H). 4,44 (m, 1H); 6,99 (d, 2H); 7,06 (t, 1H); 7,26 (d, 2H); 7,38 (m, 4H); 7,75 (d, 1H); 8,38 (d, 1H); 8,54 (d,1H):12,86 (s ancho,1H)****
19.	(CH ₃) ₃ C-	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ ⁺ (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	0,87 (t, 3H); 0,91 (s, 9H); 1,27-1,37 (m, 2H); 1,73 (m, 2H); 3,57 (d, 1H); 3,66 (s, 3H); 4,57 (m, 1H); 5,57 (d, 1H); 7,27 (d, 1H); 7,36 (s, 4H); 7,75 (d, 1H); 7,84 (d, 1H); 8,38 (d, 1H); 12,76 (s,1H)****

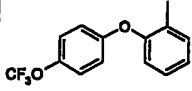
n°	R ₁	R ₂ ,R' ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇ ,R ₈	MH+
20.	3,5-difluorofenilo	OH, H	CH ₃ (CH ₂) ₂ (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	613
21.	(CH ₃) ₃ C-	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ (S)		-COR ₆	OCH ₂ CH ₃	-	552
22.	3,5-difluorofenilo	H,H	CH ₃ (CH ₂) ₂ (S)		-COR ₆	OCH ₂ CH ₃	-	592
23.	3,5-difluorofenilo	H,H	CH ₃ (CH ₂) ₂ (S)		-COR ₆	OCH ₂ CH ₃	-	646
24.	(CH ₃) ₃ C-	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ (S)		-COR ₆	OCH ₂ CH ₃	-	606
25.	(CH ₃) ₃ C-	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ (S)		-COR ₆	OCH ₂ CH ₃	-	571

n°	R ₁	R ₂ ,R' ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇ ,R ₈	MH+
26.	3,5-difluorofenilo	H,H	CH ₃ (CH ₂) ₂ (S)		-COR ₆	OCH ₂ CH ₃	-	611

n°	R ₁	R ₂ ,R' ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇ ,R ₈	RMN (DMSO d ₆ cuando no es necesario) * significa 300 MHz. ** significa 360 MHz- *** significa 500 MHz- ****significa 600 MHz
27.	(CH ₃) ₃ C-	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	0,86 (t, 3H); 0,90 (s, 9H); 1,23-1,31 (2m, 2H); 1,68 (3,2H); 3,49 (s, 3H); 3,55 (d, 1H); 4,51 (m, 1H); 5,58 (d, 1H); 7,24-7,29 (m, 4H); 7,46-7,53 (m, 4H); 7,78 (d, 1H); 12,50 (s,1H)****
28.	3,5-difluorofenilo	H,H	CH ₃ (CH ₂) ₂ (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	0,85 (t, 3H); 1,25-1,35 (2m,2H); 1,68(m,2H); 3,54 (s,3H); 3,58 (d, 2H); 4,41 (m, 1H); 6,98 (d, 2H); 7,07 (t, 1H); 7,23-7,27 (m, 4H); 7,46 (m, 3H); 7,54 (d, 1H); 8,48 (d, 1H); 12,81(s,1H)****
29.	(CH ₃) ₂ CH-	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	0,77 (d, 3H); 0,87 (t, 3H); 0,90 (d, 3H); 1,23-1,26 (m, 2H); 1,68 (m, 2H); 1,97 (m, 1H); 3,49 (s, 3H); 3,74 (d, 1H); 4,51 (m, 1H); 5,47 (d, 1H); 7,28 (m, 4H); 7,48 (m, 3H); 7,55 (m, 1H); 7,83 (d, 1H); 12,54 (s,1H)****
30.	(CH ₃) ₃ C-	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	0,79 (t, 3H); 0,82 (s, 9H); 1,17-1,25 (m, 2H); 1,63 (m, 2H); 3,48 (d, 1H); 3,58 (s, 3H); 4,48 (d ancho, 1H); 5,52 (d,H); 6,89 (d, 2H); 7,01 (t, 1H); 7,24 (m, 3H); 7,44 (m, 2H); 7,76 (d, 1H); 12,55 (s ancho, 1H)***

K

75

nº	R ₁	R ₂ ,R' ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇ ,R ₈	RMN (DMSO d6 cuando no es necesario) * significa 300 MHz- ** significa 360 MHz- *** significa 500 MHz- ****significa 600 MHz
31.	3,5-difluorofenilo	OH, H(S)	CH ₃ (CH ₂) ₂ (S)	-COR ₆		OCH ₃	-	0,79 (d, 3H); 0,80 (t, 3H); 0,93 (d, 3H); 1,30-1,40 (m, 2H); 1,77 (m, 2H); 2,05 (m,H); 3,70 (s, 3H); 3,80 (d, 1H); 4,58 (d, 1H); 5,58 (d, 1H); 7,02 (d, 2H); 7,12 (d, 1H); 7,35 (m, 3H); 7,55 (m, 2H); 7,92 (d, 1H); 12,70 (s,H).***

56

En la tabla:

- (S) o (R) en las columnas «R₃» y «R₂, R₂'» indican la estereoquímica del carbono asimétrico, que llevan R₃ o R₂, en la fórmula (I). Para el carbono que lleva R₅, la indicación (S) o (R) no concierne al caso en que R₅ y R₅ juntos forman un grupo oxo.
- MH⁺ es el valor de la masa del compuesto protonado por un átomo de hidrógeno (masa del compuesto + 1), determinada por LC-MS.

Los compuestos de la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que han demostrado su interés como sustancias activas en terapéutica.

En particular, se han ensayado en cuanto a sus efectos de inhibición de la producción del péptido β-amiloide (β-A4).

El péptido β-amiloide (β-A4) es un fragmento de una proteína precursora más importante llamada APP (por sus siglas en inglés, Amyloid Precursor Protein). Esta última es producida y está presente en diferentes células de tejido animal o humano. No obstante, su escisión, en el tejido cerebral, por enzimas de tipo proteasa, conduce a la formación del péptido β-A4 que se acumula en forma de placa amiloide. Las dos proteasas responsables de la producción del péptido amiloide se conocen por el nombre de beta y gamma-secretasas (Wolfe MS, Secretase targets for Alzheimer's disease: identification and therapeutic potential, *J. Med. Chem.*, Jun. 2001, 44(13):2039-60).

Ahora bien, se ha demostrado que este depósito progresivo de péptido β-A4 es neurotóxico y podría desempeñar una función importante en la enfermedad de Alzheimer.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención, así como el inhibidor de la producción del péptido β-amiloide (β-A4) por inhibición de la gamma secretase, pueden utilizarse en el tratamiento de patologías como la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Down, la enfermedad de Parkinson, la angiopatía amiloide y/o los trastornos cerebro-vasculares, las demencias fronto-temporales y la enfermedad de Pick, las demencias postraumáticas, las patologías asociadas a procesos de neuroinflamación, la enfermedad de Huntington y el síndrome de Korsakov.

Los ensayos se han realizado siguiendo el protocolo descrito más adelante.

Para el ensayo celular β-amiloide, se utiliza la línea CHO-K1 que expresa conjuntamente CT100 de APP y PS1 M146L clon 30-12. La línea se dirige a la

inhibición de gamma secretasa. La presenilina está asociada a la actividad gamma-secretasa (Wolfe MS, Haass C., The Role of presenilins in gamma-secretase activity, *J. Biol. Chem.*, 2001, 276(8), 5413-6) y su coexpresión con la proteína amiloide o su fragmento N-terminal entraña un aumento de secreción del péptido A1-42 (β -A4) generando así una herramienta farmacológica que permite evaluar la inhibición de la producción de péptido β -A4 por los compuestos de fórmula (I). La siembra de las placas de cultivo de 96 pocillos se realiza a razón de 1×10^5 células por pocillo en 150 μ l de medio de incubación. La presencia de un porcentaje mínimo (1,3% final) de suero permite la adherencia celular al plástico después de 2 a 3 horas de incubación a 37°C, en presencia de CO₂ al 5%. Los productos (15 μ l) se ensayan en DMSO 10 μ M 1% final y se incuban durante 24 a 25h a 37°C en presencia de CO₂ al 5% y de 100% de humedad. Después de esta incubación de 24 a 25 h, los sobrenadantes celulares (100 μ l) se transfieren a las placas ELISA, tratadas con los anticuerpos de captura 6E10 (6E10, epitopo: aa1-17, INTERCHIM/SENETEK 320-10), para determinar la tasa de péptidos amiloides segregados por las células en presencia de compuestos según la invención. Paralelamente se trata una gama de péptido de referencia «péptido 1-40», sintético a 5 y 10 ng/ml. Las placas ELISA se incuban durante una noche a 4°C.

La cantidad de péptido fijado se detecta de manera indirecta en presencia de un competidor correspondiente al péptido truncado, el péptido 1-28 acoplado a la biotina que a continuación es detectado por la estreptavidina acoplada a la fosfatasa alcalina. El sustrato, fosfato de p-nitrofenilo (pNPP FAST p-Nitrofenil Phosphate, Sigma N2770), da un producto de reacción soluble amarillo, detectable a 405 nm. La reacción se detiene con una solución de EDTA 0,1 M. Para ello, después de fijar el péptido amiloide en la placa ELISA, se añaden 50 μ l de péptido 1-28 biotinilado a 100 μ l de sobrenadante celular y se incuban 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, las placas ELISA se lavan 3 veces. Después del secado por inversión sobre papel absorbente, se añaden 100 μ l de estreptavidina-fosfatasa alcalina (Interchim/Jackson ImmunoResearch Laboratories 016-050-084), a cada pocillo y se incuban 1 hora a temperatura ambiente. Se lavan de nuevo las placas y, a continuación, se añade el sustrato de la fosfatasa alcalina (pNPP 1 mg/ml) a razón de 100 μ l por pocillo. Después de 30 minutos de incubación a temperatura ambiente, la reacción se interrumpe mediante la adición de 100 μ l de EDTA 0,1 M a cada pocillo y se efectúa la lectura a 405 nm.

Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención más activos han presentado una CE50 (concentración eficaz al 50%) inferior a 500 nM, más

particularmente inferior a 100 nM. Por ejemplo el compuesto nº 13 de la tabla ha presentado una CE50 de 6 nM.

Los resultados de los ensayos biológicos muestran que los compuestos son inhibidores de la formación del péptido β -amiloide (β -A4).

5 Por consiguiente, estos compuestos se pueden emplear en el tratamiento de patologías en las que un inhibidor de la formación del péptido β -amiloide (β -A4) aporta un beneficio terapéutico. Particularmente de dichas patologías son la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Down, la enfermedad de Parkinson, la angiopatía amiloide, los trastornos cerebro-vasculares, las demencias fronto-
10 temporales y la enfermedad de Pick, las demencias postraumáticas, las patologías asociadas a procesos de neuroinflamación, la enfermedad de Huntington y el síndrome de Korsakov.

La utilización de los compuestos según la invención para la preparación de un medicamento destinado a tratar las patologías anteriormente mencionadas forma parte
15 integrante de la invención.

La invención también tiene por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I). Estos medicamentos encuentran aplicación en terapéutica, principalmente
20 en el tratamiento de las patologías mencionadas anteriormente.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, al menos un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o
25 un solvato de dicho compuesto, y opcionalmente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la técnica.

30 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) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, se puede administrar en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a
35 los seres humanos para profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades

anteriores.

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

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

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

A fin de obtener el efecto profiláctico o terapéutico deseado, la dosis de principio activo puede variar entre 0,1 mg y 200 mg por kg de peso corporal al día. Aunque estas dosificaciones sean ejemplos de situaciones medias, se pueden dar casos concretos en los que las dosificaciones más elevadas o más flojas sean las adecuadas, y tales dosificaciones pertenecen igualmente a la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

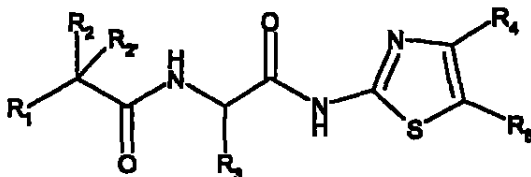
Cada dosis unitaria puede contener de 0,1 a 1000 mg, con preferencia de 0,1 a 500 mg, de principio activo en combinación con uno o más excipientes farmacéuticos. Esta dosis unitaria se puede administrar 1 a 5 veces al día, de manera que se administre una dosis diaria de 0,5 a 5000 mg, con preferencia de 0,5 a 2500 mg.

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere asimismo a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente, que comprende la administración de un compuesto según la invención de una sal farmacéuticamente aceptable o de un hidrato de dicho compuesto.

35

REIVINDICACIONES

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



(I)

- 5 en la que:

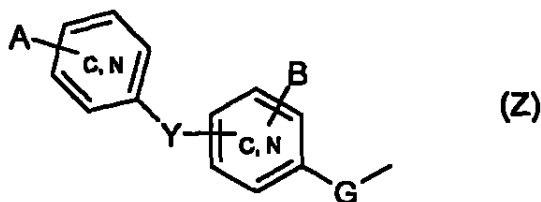
- R₁ representa:

- 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, un tiofeno o un fenilo; ya sea un cicloalquilo C₃₋₇, un tiofeno, un benzotiofeno, un piridinilo, un furanilo o un fenilo; estando sustituidos opcionalmente dichos grupos 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, un átomo de halógeno, un hidroxilo, un alcoxi C₁₋₃, un alquilo C₁₋₃, un cicloalquilo C₃₋₇, un grupo alquilo O-C(O)-C₁₋₆, o R₂ y R'₂ forman en conjunto un grupo oxo;

R₃ representa un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un hidroxilo, un cicloalquilo C₁₋₆ u un alcoxi C₁₋₃;

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



(Z)

20

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

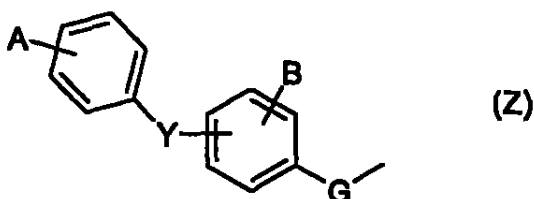
G representa un enlace sencillo o un grupo -CH₂-;

Y representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, de azufre, un grupo alquileno C₁₋₄ o -N(W)-, estando el grupo alquileno C₁₋₄ opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo o alcoxi C₁₋₃;

25

W representa ya sea un átomo de hidrógeno, ya sea un alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido por un fenilo, ya sea un fenilo;

A y B representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno, de halógeno, un grupo hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, trifluorometilo, trifluorometoxi o -O-CHF₂; con la condición de que si Y es un enlace sencillo o un átomo de oxígeno y si el grupo Z es del tipo



5

entonces A es diferente de un átomo de hidrógeno;

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

R₈ representa un grupo alcoxi C₁₋₆, hidroxilo o -NR₇R₈; estando el grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un fenilo;

10

R₇ y R₈ representa, independientemente uno del otro:

ya sea un átomo de hidrógeno; ya sea un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un cicloalqueno C₃₋₇, un alcoxi C₁₋₃, un fenilo, un morfolinilo o un piridinilo; ya sea un grupo cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆ o fenilo; estando los grupos cicloalquilo C₃₋₇, piperidinilo y fenilo opcionalmente sustituidos por uno o

15

dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃; o

R₇ y R₈, con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un ciclo aziridinio, azetidinio, pirrolidinio, piperidinio, morfolinio o benzopiperidinio.

en forma de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato.

20

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que R₁ representa un alquilo C₁₋₆ o un fenilo opcionalmente sustituido por uno a tres átomos de halógeno; en forma de base, de sal de adición a un ácido, de hidrato o de solvato.

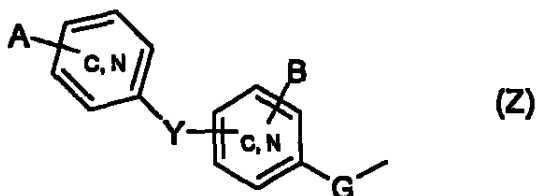
25

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2 caracterizado por que R₂ y R'₂ representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno, un hidroxilo o R₂ y R'₂ forman en conjunto un grupo oxo; en forma de base, de sal de adición a un ácido, de hidrato o de solvato.

30

4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R₃ representa un alquilo C₁₋₆; en forma de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato.

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



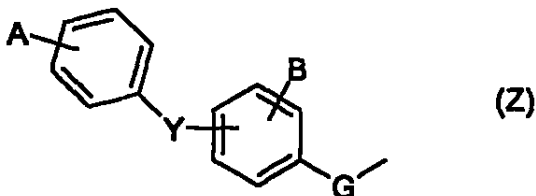
5

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} ;

10 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



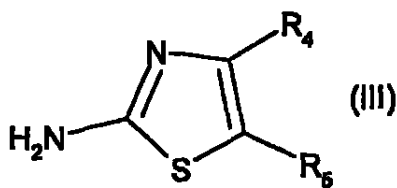
entonces A es diferente de un átomo de hidrógeno;

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

R_6 representa un grupo alcoxi C_{1-4} ;

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

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 (III)



con el acilaminoácido de fórmula (II)



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)



10



15

20

25

10. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma de base, sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado a tratar una patología en

la que un inhibidor de la formación del péptido β -amiloide β -A4 aporta un beneficio terapéutico.

11. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado a tratar la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer, el síndrome de Down, la enfermedad de Parkinson, la angiopatía amiloide, los trastornos cerebro-vasculares, las demencias fronto-temporales y la enfermedad de Pick, las demencias postraumáticas, las patologías asociadas procesos de neuroinflamación, la enfermedad de Huntington y/o el síndrome de Korsakov.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR2005/000032

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D417/12 C07D277/46 C07D417/06 A61K31/427 A61K31/426

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/014095 A (DESPEYROUX PIERRE ; SANOFI SYNTHELABO (FR); FREHEL DANIEL (FR); PRU) 20 February 2003 (2003-02-20) page 32, lines 11-16 claims 1,12	1-11
Y	WO 00/24392 A (ITO AKIRA ; KOJIMA SHINICHI (JP); SUMITOMO PHARMA (JP); TOYODA TOMO) 4 May 2000 (2000-05-04) abstract page 90 - page 95	1-11
Y	WO 98/22433 A (AUDIA JAMES E ; LATIMER LEE H (US); WU JING (US); LILLY CO ELI (US)) 28 May 1998 (1998-05-28) page 1, lines 15-19 claim 1	1-11
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reasons (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 June 2005

Date of mailing of the international search report

06/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5516, Patentstr. 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-0240, Tx. 31 001 apo nl,
Fax (+31-70) 340-0218

Authorized officer

Samsam Bakhtiary, M

88

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/000032

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2004/033439 A (CORMAN MICHAEL LEON ;PFIZER PROD INC (US); CHEN YUHPYNG LIANG (US)) 22 April 2004 (2004-04-22) claim 1	1-11
P,X	WO 2004/009565 A (SANOFI SYNTHELABO ;BALTZER SYLVIE (FR); SCHOENTJES BRUNO (FR); VAN) 29 January 2004 (2004-01-29) claim 1	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

reduction on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/000032

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03014095 A	20-02-2003	FR 2840899 A1 EP 1417189 A1 WO 03014095 A1 JP 2005500370 T US 2004171643 A1	19-12-2003 12-05-2004 20-02-2003 06-01-2005 02-09-2004
WO 0024392 A	04-05-2000	AU 6229699 A WO 0024392 A1	15-05-2000 04-05-2000
WO 9822433 A	28-05-1998	AT 295346 T AT 296797 T AU 739035 B2 AU 5249898 A AU 729133 B2 AU 5267798 A BR 9713351 A BR 9713404 A CA 2267065 A1 CA 2272065 A1 CN 1237960 A CN 1238760 A DE 69733272 D1 EP 0951464 A1 EP 0946499 A1 HU 0000492 A2 ID 21956 A ID 22499 A JP 2001505204 T JP 2001504498 T NO 992381 A NO 992463 A NZ 334950 A NZ 335280 A PL 334516 A1 TR 9901128 T2 TR 9901603 T2 WO 9822430 A1 WO 9822433 A1 HU 0000465 A2	15-05-2005 15-06-2005 04-10-2001 10-06-1998 25-01-2001 10-06-1998 25-01-2000 25-01-2000 28-05-1998 28-05-1998 08-12-1999 15-12-1999 16-06-2005 27-10-1999 06-10-1999 28-05-2000 19-08-1999 21-10-1999 17-04-2001 03-04-2001 21-07-1999 19-07-1999 30-03-2001 25-05-2001 28-02-2000 21-07-1999 21-02-2000 28-05-1998 28-05-1998 28-05-2000
WO 2004033439 A	22-04-2004	AU 2003265068 A1 WO 2004033439 A1 NL 1024499 C2 NL 1024499 A1 US 2004152747 A1	04-05-2004 22-04-2004 13-10-2004 13-04-2004 05-08-2004
WO 2004009565 A	29-01-2004	FR 2842523 A1 AU 2003269018 A1 EP 1525193 A2 WO 2004009565 A2	23-01-2004 09-02-2004 27-04-2005 29-01-2004

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Nº de solicitud internacional

PCT/FR2005/000032

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

IPC 7 C07D417/12 C07D277/46 C07D417/06 A61K31/427
A61K31/426

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de la clasificación)

IPC 7 C07D A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	WO 03/014095 A (DESPEYROUX PIERRE ; SANOFI SYNTHELABO (FR); FREHEL DANIEL (FR); PRU) 20 Febrero 2003 (2003-02-20) página 32, líneas 11-16 reivindicaciones 1,12 ---	1-11
Y	WO 00/24392 A (ITO AKIRA ; KOJIMA SHINICHI (JP); SUMITOMO PHARMA (JP); TOYODA TOMO) 4 Mayo 2000 (2000-05-04) resumen página 90 - página 95	1-11
Y	WO 98/22433 A (AUDIA JAMES E ; LATIMER LEE H (US); WU JING (US); LILLY CO ELI (US)) 28 Mayo 1998 (1998-05-28) página 1, líneas 15-19 reivindicación 1 ---- -/-	1-11

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos.☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo.

* Categorías especiales de los documentos citados:

- "A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante
- "E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior
- "L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)
- "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, o una exposición o a cualquier otro medio
- "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención

"X" documento particularmente relevante: la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado

"Y" documento particularmente relevante: la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"B" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional

29 Junio 2005

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

06/07/2005

Nombre y dirección postal de la ISA
Oficina Europea de Patentes, P.O. 5018 Patentlaan 2
NL - 2200 NL Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Samsam Bakhtiary, M

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familia de patentes

Nº de solicitud internacional

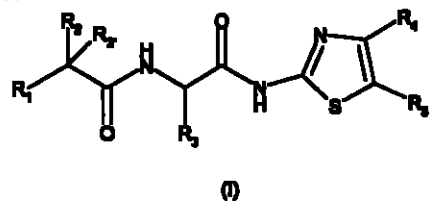
PCT/FR2005/000032

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03014095 A	20-02-2003	FR 2840899 A1	19-12-2003
		EP 1417189 A1	12-05-2004
		WO 03014095 A1	20-02-2003
		JP 2005500370 T	06-01-2005
		US 2004171643 A1	02-09-2004
WO 0024392 A	04-05-2000	AU 6229699 A	15-05-2000
		WO 0024392 A1	04-05-2000
WO 9822433 A	28-05-1998	AT 295346 T	15-05-2005
		AT 296797 T	15-06-2005
		AU 739035 B2	04-10-2001
		AU 5249898 A	10-06-1998
		AU 729133 B2	25-01-2001
		AU 5267798 A	10-06-1998
		BR 9713351 A	25-01-2000
		BR 9713404 A	25-01-2000
		CA 2267065 A1	28-05-1998
		CA 2272065 A1	28-05-1998
		CN 1237960 A	08-12-1999
		CN 1238760 A	15-12-1999
		DE 69733272 D1	16-06-2005
		EP 0951464 A1	27-10-1999
		EP 0946499 A1	06-10-1999
		HU 0000492 A2	28-05-2000
		ID 21956 A	19-08-1999
		ID 22499 A	21-10-1999
		JP 2001505204 T	17-04-2001
		JP 2001504498 T	03-04-2001
		NO 992381 A	21-07-1999
		NO 992463 A	19-07-1999
		NZ 334950 A	30-03-2001
		NZ 335280 A	25-05-2001
		PL 334516 A1	28-02-2000
		TR 9901128 T2	21-07-1999
		TR 9901603 T2	21-02-2000
		WO 9822430 A1	28-05-1998
		WO 9822433 A1	28-05-1998
		HU 0000465 A2	28-05-2000
WO 2004033439 A	22-04-2004	AU 2003265068 A1	04-05-2004
		WO 2004033439 A1	22-04-2004
		NL 1024499 C2	13-10-2004
		NL 1024499 A1	13-04-2004
		US 2004152747 A1	05-08-2004
WO 2004009565 A	29-01-2004	FR 2842523 A1	23-01-2004
		AU 2003269018 A1	09-02-2004
		EP 1525193 A2	27-04-2005
		WO 2004009565 A2	29-01-2004

PC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 417/12	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS	
(30) Prioridad	(31) 0400387 0408115	(32) 16/01/04 22/07/04	(33) FR FR
		(72) Inventor(es) SYLVIE BALTZER VIVIANE VAN DORSSELAER	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 16/08/2006			
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			
Fecha de presentación de la solicitud: 07/01/2005			
No. de solicitud PCT/FR2005/000032			
(87) Publicación internacional			
Fecha: 11/08/2005			
N° publicación: WO 2005/073226 A1			
(54) Título: DERIVADOS DE ACILAMINOTIAZOL, SU PREPARACION Y SU APLICACIÓN EN TERAPEUTICA			

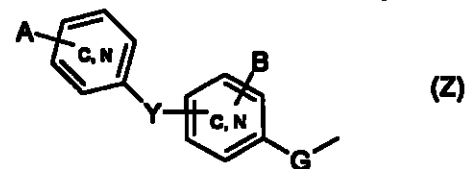
Reivindicación(es):

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



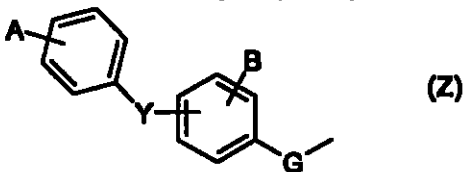
en la que:

- 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, un tiofeno o un fenilo; ya sea un cicloalquilo C₃₋₇, un tiofeno, un benzotiofeno, un piridinilo, un furanilo o un fenilo; estando sustituidos opcionalmente dichos grupos 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, un átomo de halógeno, un hidroxilo, un alcoxi C₁₋₃, un alquilo C₁₋₃, un cicloalquilo C₃₋₇, un grupo alquilo O-C(O)-C₁₋₆, o R₂ y R'₂ forman en conjunto un grupo oxo;
- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un hidroxilo, un cicloalquilo C₃₋₇ u un alcoxi C₁₋₃;
- 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;
G representa un enlace sencillo o un grupo -CH₂-;
Y representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, de azufre, un grupo alqueno C₁₋₄ o -N(W)-, estando el grupo alqueno C₁₋₄ opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo o alcoxi C₁₋₃;
W representa ya sea un átomo de hidrógeno, ya sea un alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido por un fenilo, ya sea un fenilo;
A y B representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno, de halógeno, un grupo hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, trifluorometilo, trifluorometoxi o -O-CHF₂; 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;
R₆ representa un grupo alcoxi C₁₋₆, hidroxilo o -NR₇R₈; estando el grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un fenilo;
R₇ y R₈ representan, independientemente uno del otro: ya sea un átomo de hidrógeno; ya sea un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un grupo cicloalquilo C₃₋₇, un cicloalqueno C₃₋₇, un alcoxi C₁₋₃, un fenilo, un morfolinilo o un piridinilo; ya sea un grupo cicloalquilo C₃₋₇, alcoxi C₁₋₆ o fenilo; estando los grupos cicloalquilo C₃₋₇, piperidinilo y fenilo opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃;



FORMAT DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS



Reyni
Technologies S.A.
Calle 100 No. 100-100, San José, Costa Rica

91

Expediente No		06068278.	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMANO CARTA	✓	
9	SOBRE BLANCO TAMANO OFICIO	3	
10	OTROS:		

Observaciones: Arte final

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-068278- -00000-0000
Fec: 2006-07-13 17:21:44 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11: PATENTEIYII
Cve: 378 FASENACIONALI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 50,187
FECHA : JULIO 4 DE 2006

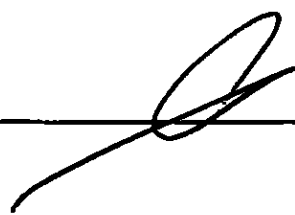
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54928396	04/07/2006	45,727,000.00

***** 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	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

CON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

6610 12775 841 018 6

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- ◆ Descripción de la invención [✓]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

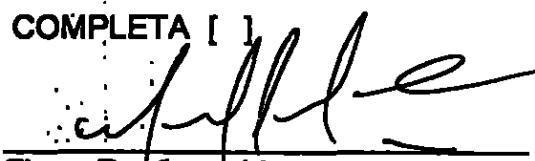
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha 13 JUL. 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

94

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOPI AVENTIS

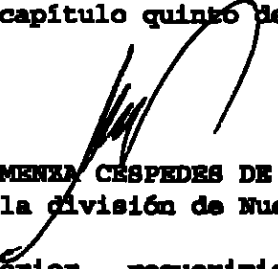
REFERENCIA	Radicación No.	6 68278
	Solicitud internacional	FR2005/000032
	Fecha inicio fase nacional	16/08/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10196

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

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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

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


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpal **08 SET. 2006**

090906
090906