



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-1546

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO DERIVADOS DE 2-CARBAMIDA-4-FENILTIAZOL, SU
PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE SANOFI-AVENTIA

DOMICILIO PARIS 75013, 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: 07-001546- 00000-0000

Fee: 2007-01-09 16:50:31 Dep. 2020 NUECREACIONES

 Tra. 11 PATENTE Y
Eve: 378 FASE NACIONAL

Act 411 PRESENTACION

Folios: 137

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

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

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

 Dirección: 174, avenue de France
75013 Paris
Francia

 Domicilio: 75013 Paris
Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
APODERADO**

 Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**
Teléfono: **347 38 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. **Pierre CASELLAS**
719 rue de las sorbes
34070 Montpellier
Francia

 3. **Pierre FRAISSE**
15 impasse des Zinnias
34980 Montpellier
Francia

 2. **Daniel FLOUTARD**
5, allée des Cigales
34980 Combaillaux
Francia

 4. **Samir JEGHAM**
208, rue des Asphodèles
34980 Montferrier-sur-Lez
Francia

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. **PCT/FR2005/001729**

 Fecha: **5 de julio de 2005**

 Publicación Internacional No. **WO 2006/016039 A1**

 Fecha: **16 de febrero de 2006**

6

Título (54)
**DERIVADOS DE 2-CARBAMIDA-4-FENILTIAZOL, SU PREPARACIÓN Y
SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 277/40

8

Prioridad

 SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

9 de julio de 2004

(31) Número de Solicitud

0407695

9

Comprobante de pago No.: 06-99,168
Fecha: 27 de diciembre de 2006
07- 155
3 de enero de 2007

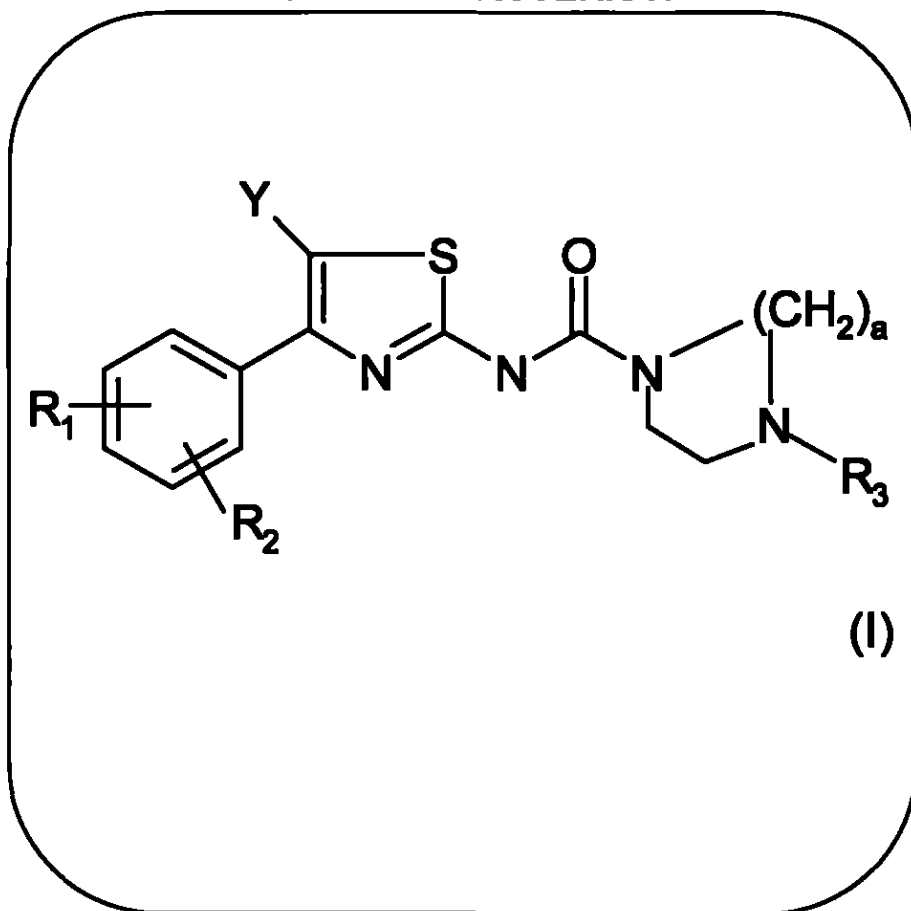
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ 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 acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/016039 A1
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CALLE 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, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

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

14175
7804

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

R-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent

application No. 05,057,645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4° 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 más (cuantos) 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 al 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, podrá ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cuando 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 4° 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 Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The manner of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at each time.

Además, confiere (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, comercial-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 comerciales-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, trade names, trade names, and denominations of origin, of varieties of plants, of names 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 and observations, cancellation of Court conciliation, nullity, injunctive measures, concession for writ mandamus, the protection of industrial secrets, the tutela, the civil, penal, and administrative suits, related to trademarks, slogans and emblems 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

promueven. Y para que en todos los asuntos arriba designados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistirse, cancelar, recibir, renunciar, y unificar 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/Oiven and signed this

en/for

part/by

Firma

Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

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

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par M. KORNIG

3. - agissant en qualité de NOTAIRE

4. - est revêtu du sceau de la Haute-Saône

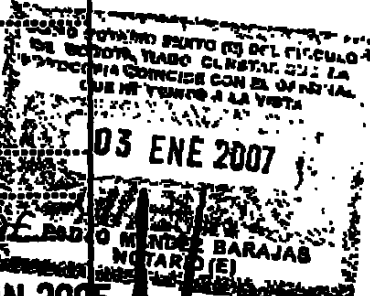
ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUIN 2005

6. - Procureur Général près la Cour d'Appel

7. - 81902/2005

Le signature



CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

K. L. ASSOCIÉS

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

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 aise 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

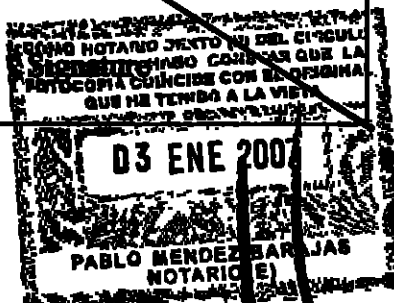
Le Notaire
(signature - cachet)

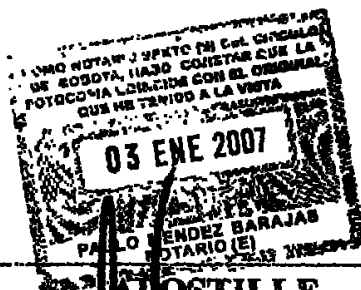


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

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



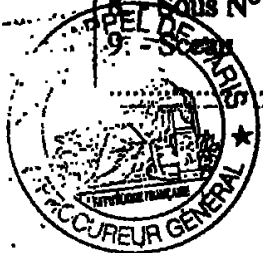


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

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 son ETUDE

ATTESTE **21 JUIN 2005**

5. - à Paris le
7. - Par le Procureur G^{ral} près la Cour d'Appel
8. - Sous N° 91903
9. - Sceau Le 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, y que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el suscrito está habilitado para otorgar el presente poder.

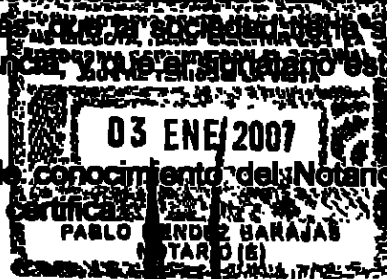
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

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

El Notario
(Firma - sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 BIS DEL
5 DE SEPT. 2005
del Ministerio de Justicia



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

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

1. País: República Francesa

El presente Documento Público

2. Fue firmado por el Abogado Koenig

3. Quien actúa en calidad de NOTARIO

4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

5. En París

6. El 21 de junio de 2005

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

8. Bajo el Número 81903

9. Sello/Estampilla:

Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

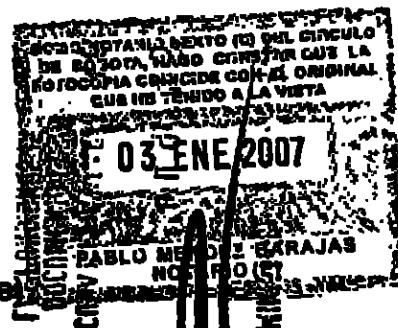
10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 671 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 118 DEL
DE SE. ...
del Ministerio de Justicia

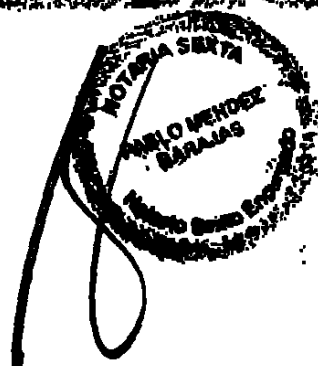


COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN JUAN DE
 SANTIAGO, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIORES) FIR
 (A) PUESTA(S) POR Maria Eugenia Sanz
 IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s) _____
 ES(SON) AUTENTICA(S)
 SANTIAGO DE CHILE 12 JUL 2005

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

400
 JEFE DE LEGALIZACIONES
 SANTIAGO DE CHILE D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES

449243
 Cuya firma aparece en el
 DOCUMENTO DESEMPENA
 LAS FUNCIONES INDICADAS



W/O [illegible]

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
16 février 2006 (16.02.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/016039 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 277/40, 277/44, 417/12, A61K 31/551, 31/427,
31/496, A61P 37/00, 29/00, 31/00, 9/00, 3/04

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2005/001729

(22) Date de dépôt international : 5 juillet 2005 (05.07.2005)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0407695 9 juillet 2004 (09.07.2004) 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) : CASEL-
LAS, Pierre [FR/FR]; 10, rue Carl Von Linné, F-34090
Montpellier (FR). FLOUTARD, Daniel [FR/FR]; 5, al-
lée des Cigales, F-34980 Combeillaux (FR). FRAISSE,
Pierre [FR/FR]; 76, rue Serge Lifar, F-34080 Montpel-
lier (FR). JEGHAM, Samir [TN/FR]; 206, rue des Aspho-
dèles, F-34980 Montferrier-sur-Lez (FR).

(74) Mandataire : RABOIN, Jean-Christophe; Sanofi-Aven-
tis, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de

protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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).

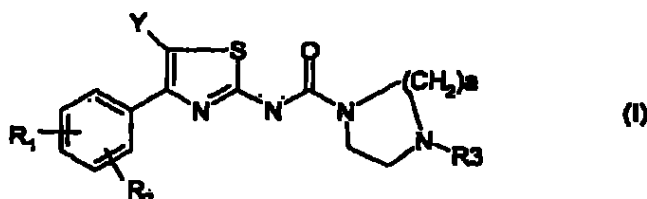
Publiée :

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

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

(54) Titre: 2-CARBAMIDE-4-PHENYLTHIAZOLE DERIVATIVES, PREPARATION THERBOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

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



(57) Abstract: The invention concerns 2-carbamide-4-phenylthiazole derivatives of general formula (I). The invention also concerns pharmaceutical compositions containing a compound of general formula (I).

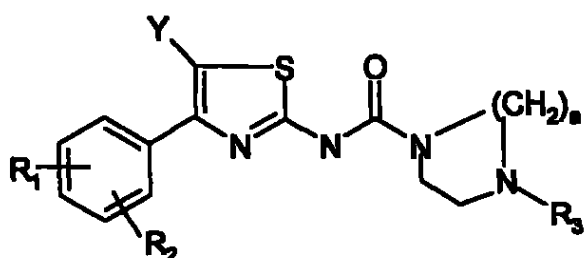
(57) Abrégé : L'invention a pour objet des dérivés de 2-carbamide-4-phenylthiazole, de formule générale (I) suivante : L'invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule générale (I).

10

DÉRIVÉS DE 2-CARBAMIDE-4-PHENYLTHIAZOLE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

L'invention se rapporte à des dérivés de 2-carbamide-4-phénylthiazole, à leur
5 préparation et à leur application en thérapeutique.

L'invention a pour objet des composés répondant à la formule (I) ci-après :



(I)

10 dans laquelle :

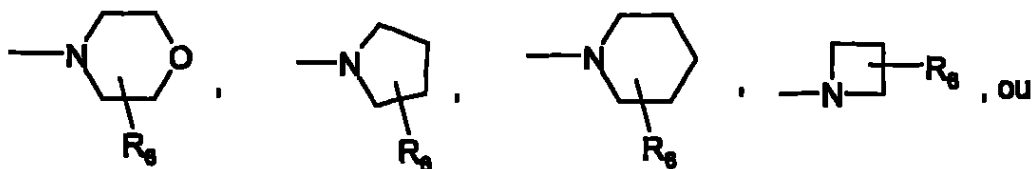
- (I) R₁ est sélectionné dans le groupe constitué par H, halogène, (C₁-C₈)alkyle, trifluoro(C₁-C₄)alkyle, -OH, -O-(C₁-C₈)alkyle, -O-trifluoro(C₁-C₈)alkyle, -O-(C₃-C₁₀)cycloalkyl(C₁-C₈)alkyle, -O-(C₃-C₁₀)cycloalkyle, -O-CH₂-CH=CH₂, et (C₁-C₄)alkylthio ;
- 15 - (II) R₂ est sélectionné dans le groupe constitué par H, halogène, -OH, (C₁-C₈)alkyle, trifluoro(C₁-C₄)alkyle, perfluoro(C₁-C₄)alkyle, (C₃-C₁₀)cycloalkyle, -O-(C₁-C₈)alkyle, -O-(C₃-C₁₀)cycloalkyl(C₁-C₈)alkyle, -O-(C₃-C₁₀)cycloalkyle, -O-CH₂-CH=CH₂, et (C₃-C₈)cycloalkyl(C₁-C₈)alkyle ;
- (III) Y représente un atome d'hydrogène ou un halogène ;
- 20 - (IV) R₃ représente :

a) un groupe de formule -(CH₂)_p-A

dans laquelle p représente 0, 1, 2, 3 ou 4 et :

- lorsque p représente 2, 3 ou 4, A représente un groupe de formule :

25

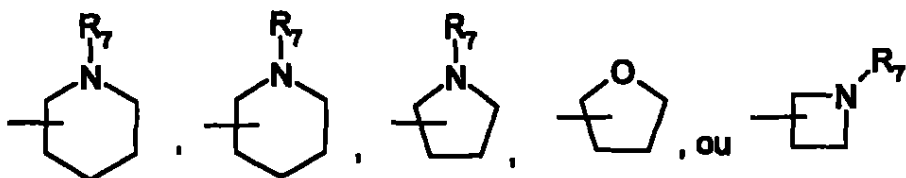


-NR₄R₅,

dans laquelle R_4 est sélectionné dans le groupe constitué par H, F, (C_1-C_4) alkyle, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nO(C_1-C_4)$ alkyle, et $-(CH_2)_nNR_4R_5$, où n représente 0, 1 ou 2 et R_4 et R_5 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_6) alkyle, $-CO(C_1-C_4)$ alkyle, ou $-CO-O-(C_1-C_6)$ alkyle;

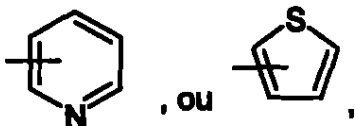
5

- ou, lorsque p représente 1, 2, 3 ou 4, A représente un groupe de formule :



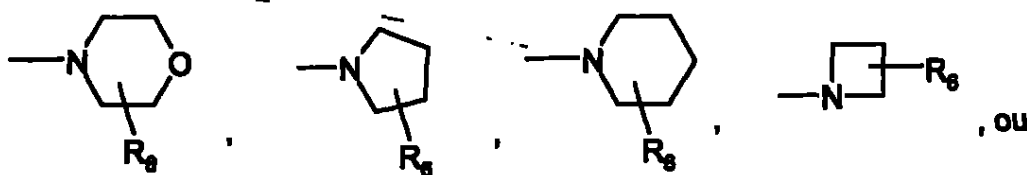
10 dans laquelle R_7 est sélectionné dans le groupe constitué par H, (C_1-C_6) alkyle, $-CO-(C_1-C_6)$ alkyle, benzyle, $-CO-O-(C_1-C_6)$ alkyle, $-CO-O$ -benzyle, $-CO$ -phenyl, $-CO$ -hétéroaryle, $-CO-(C_3-C_{10})$ cycloalkyle, $-SO_2-(C_1-C_6)$ alkyle, $-SO_2-(C_3-C_6)$ cycloalkyle, et $-SO_2$ -hétéroaryle ;

15 - ou, lorsque p représente 0, 1, 2, 3 ou 4, A représente un groupe de formule :



ledit groupe étant éventuellement substitué par un groupe (C_1-C_4) alkyle;

20 a2) un groupe de formule $-(CH_2)_p-CO-A$
 dans laquelle p représente 1, 2, 3 ou 4,
 - A représente un groupe de formule :

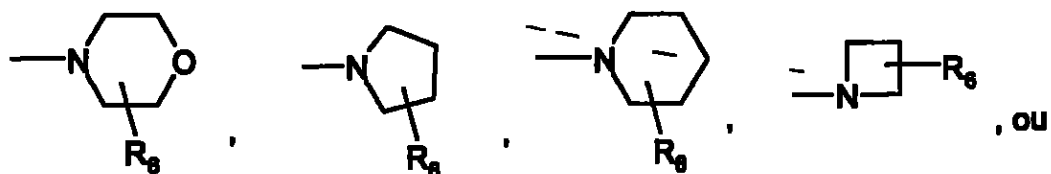


25 $-NR_4R_5$,

dans laquelle R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis dans ce qui précède;

a3) un groupe de formule $-\text{CO}(\text{CH}_2)_p\text{-A}$
 dans laquelle p représente 0, 1, 2, 3 ou 4

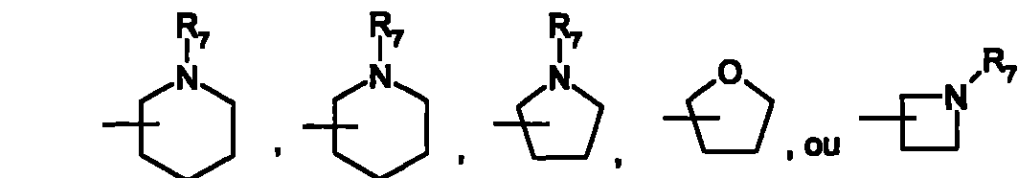
- lorsque p représente 1, 2, 3 ou 4, A représente un groupe de formule :



$-\text{NR}_4\text{R}_5$,

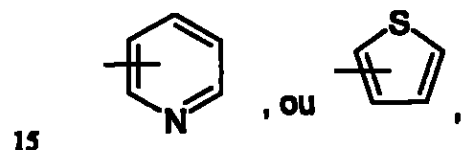
dans laquelle R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis dans ce qui précède;

- ou, lorsque p représente 0, 1, 2, 3 ou 4, A représente un groupe de formule :



dans laquelle R_7 est tel que défini précédemment ;

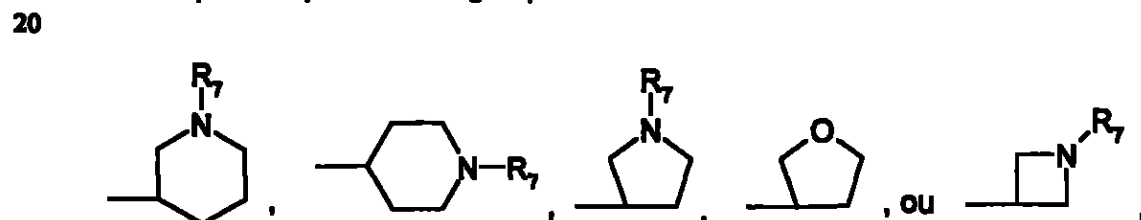
- ou, lorsque p représente 0, 1, 2, 3 ou 4, A représente un groupe de formule :



ledit groupe étant éventuellement substitué par un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle;

a4) un groupe -B

dans lequel B représente un groupe de formule :



dans laquelle R_7 est tel que défini précédemment;

- (v) a représente 2 ou 3.

Un halogène préféré est un fluor.

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

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

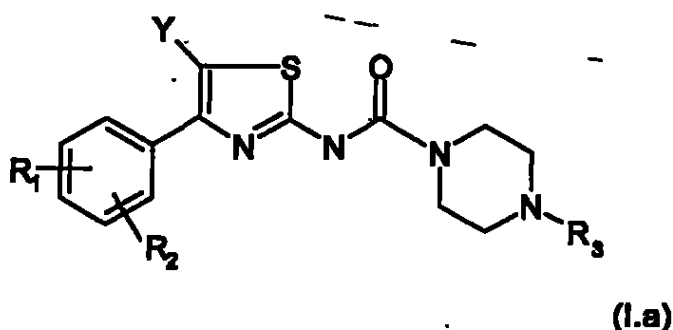
Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

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

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

- C_{t-z} où t et z peuvent prendre les valeurs de 1 à 10, 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 ;
- Hal : un atome d'halogène tel qu'un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un atome d'halogène. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, pentyle, 2-fluoroéthyle, etc ;
- un groupe cycloalkyle : un groupe alkyle cyclique. A titre d'exemples, on peut citer les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, etc ;
- un groupe alcoxy : un radical -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- un groupe hétéroaryle : un groupe aryle portant un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement substitué par un autre hétéroatome. A titre d'exemples, on peut citer les groupes pyrazine, pyrimidine, pyridazine, pyridine, triazine, triazole, thiazole, oxazole, pyrazole, imidazole, oxopyridine, etc ;
- un groupe perfluoroalkyle : un radical alkyle, tel que défini précédemment, pour lequel tous les atomes de carbone sont substitués par des atomes de fluor.

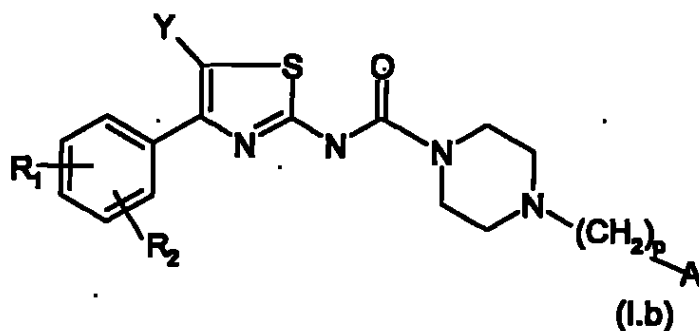
Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un premier groupe de composés de formule (I.a) suivante :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et Y sont tels que définis précédemment.

Des composés de l'invention de formule (I.a) sont ceux dans lesquels R_1 est en position 2 et R_2 est en position 5 du phényle.

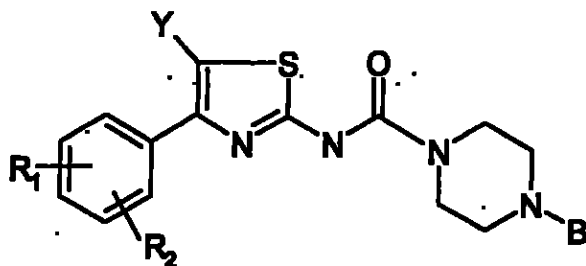
Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un second groupe de composés de formule (I.b) ci-après :



dans laquelle R_1 , R_2 , Y , p et A sont tels que définis précédemment.

Des composés de l'invention de formule (I.b) sont ceux dans lesquels R_1 est en position 2 et R_2 est en position 5 du phényle.

Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un troisième groupe de composés de formule (I.c) ci-après :



(I.c)

dans laquelle R₁, R₂, Y et B sont tels que définis précédemment.

Des composés de l'invention de formule (I.c) sont ceux dans lesquels R₁ est en position 2 et R₂ est en position 5 du phényle.

D'autres composés de l'invention sont ceux pour lesquels :

- R₁ représente un groupe -O-(C₁-C₈)alkyle et/ou;
- R₂ représente un groupe (C₁-C₈)alkyle, (C₂-C₁₀)cycloalkyle, perfluoro(C₁-C₄)alkyle, -O-(C₁-C₈)alkyle.

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

- (R)-N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(1-méthyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazin-1-yl]-urée (composé n° 76),
- N-[4-(2-méthoxy-5-propoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-pipérazin-1-yl]-urée (composé n° 1),
- N-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(3-pipéridin-1-yl-propyl)-pipérazin-1-yl]-urée (composé n° 11),
- N-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-diméthylamino-éthyl)-pipérazin-1-yl]-urée (composé n° 16),
- N-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-pipérazin-1-yl]-urée (composé n° 20),
- N-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-thiophén-2-yl-éthyl)-pipérazin-1-yl]-urée (composé n° 21),
- N-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-[2-(tétrahydro-furan-2-yl)-éthyl]-pipérazin-1-yl]-urée (composé n° 22),
- N-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-acétyl)-pipérazin-1-yl]-urée (composé n° 31),

- N-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-[2-(3-éthylamino-pyrrolidin-1-yl)-éthyl]-pipérazin-1-yl]-urée (composé n° 33),
- N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-pipérazin-1-yl]-urée (composé n° 47),
- 5 • N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(1-benzyl-pipéridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-urée (composé n° 68),
- N-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-pyridin-4-yl-éthyl)-pipérazin-1-yl]-urée (composé n° 28),
- N-[4-(2-méthoxy-5-pentafluoroéthyl-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-pipérazin-1-yl]-urée (composé n° 29),
- 10 • N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(1-isopropyl-pipéridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-urée (composé n° 70),
- N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-pipérazin-1-yl]-urée (composé n° 30),
- 15 • N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-5-fluoro-thiazol-2-yl]-N'-[4-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-pipérazin-1-yl]-urée (composé n° 59),
- N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-pipérazin-1-yl]-urée (composé n° 108),
- N-[4-(5-cyclohexyl-2-éthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-pipérazin-1-yl]-urée (composé n° 109),
- 20 • N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-oxo-2-morpholino-4-yl-éthyl)-pipérazin-1-yl]-urée (composé n° 116),
- N-[4-(5-cyclohexyl-2-éthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-oxo-2-morpholino-4-yl-éthyl)-pipérazin-1-yl]-urée (composé n° 110),
- 25 • (S) N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(1-sulfométhyl-piperidin-3-yl-méthyl)-pipérazin-1-yl]-urée (composé n° 112),
- N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(1-oxo-1-(1-oxo-pyridine-2-yl)méth-1-yl-piperidin-3-yl-méthyl)-pipérazin-1-yl]-urée (composé n° 113),

30

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

- 35 De façon similaire, certains composés de formule (I) de l'invention peuvent servir en tant qu'intermédiaires utiles pour la préparation de composés de formule (I) selon l'invention.

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

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

Dans ce qui suit, on entend par précurseur de R₁, R₂ ou R₃, un substituant R'₁, R'₂ ou R'₃ pouvant être transformé en R₁, R₂ et R₃ par une ou plusieurs réactions chimiques.

On entend par groupe Z dans ce qui suit, un groupe partant ou un dérivé fonctionnel de l'acide, tel qu'un chlorure d'acide, un anhydride mixte ou symétrique, ou encore l'acide opportunément activé par exemple avec l'hexafluoro phosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino) phosphonium (BOP), le O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tétraméthyluronium hexafluorophosphate (HBTU) ou le O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tétraméthyluronium tétrafluoroborate (TBTU).

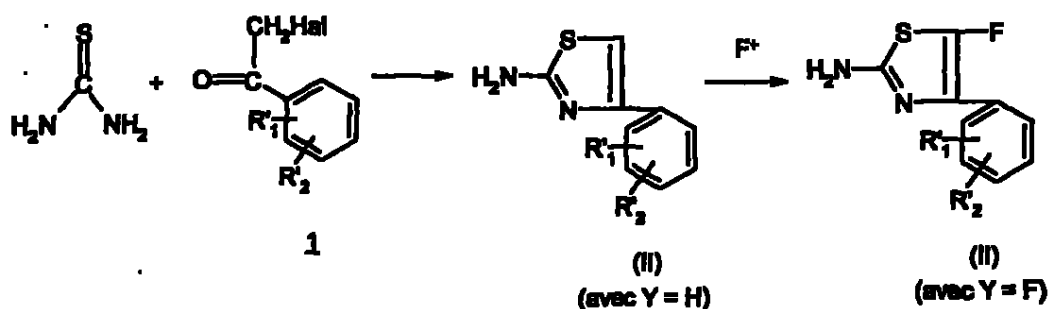
Lorsqu'un ou plusieurs substituants R'₁, R'₂ et/ou R'₃ représentent un groupement contenant une fonction amine ou hydroxyle, ces fonctions peuvent être protégées intermédiairement : une fonction amine peut être protégée par un groupement alcanoyle, benzyle, *tert*-butoxycarbonyle (Boc), benzyloxycarbonyle, ou 9-fluorénylméthoxycarbonyle (Fmoc), par exemple ; une fonction hydroxyle peut être protégée sous forme d'éther ou d'ester, par exemple.

Les composés de l'invention peuvent être préparés selon différentes méthodes décrites dans la présente demande de brevet.

Avant d'aborder ces méthodes, il est décrit ci-après les méthodes de préparation des dérivés aminothiazole de formule (II) et les méthodes de préparation des dérivés amine de formule (III) qui sont utilisés pour la préparation des composés de formule (I) de l'invention.

Les dérivés aminothiazole de formule (II) peuvent être préparés par des méthodes connues telles que celles décrites dans les documents EP 518 731, EP 611 766 et WO 99/15525.

De façon générale, quand $Y = H$, on fait réagir la thiorée avec une cétone halogénée de formule 1 selon le schéma réactionnel suivant :



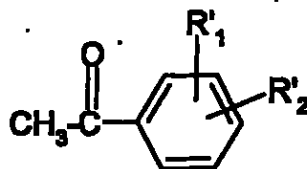
15

Les substituants R'_1 et R'_2 ont les valeurs indiquées plus haut, c'est à dire que R'_1 et R'_2 représentent respectivement R_1 et R_2 tels que définis pour le composé de formule générale (I) ou des groupes précurseurs de R_1 et R_2 ; Hal représente un atome d'halogène, de préférence le brome, le chlore ou l'iode.

Comme indiqué sur le schéma précédent, les composés de type (II) avec $Y = H$, R'_1 et R'_2 ayant les valeurs indiquées plus haut, peuvent être transformés en composés de type (II) avec $Y = F$ et R'_1 et R'_2 ayant les valeurs indiquées plus haut par réaction avec un agent de fluoration comme par exemple le Selectfluor® dans un solvant comme le DMF ou le DCM à une température variant de $0^\circ C$ à $50^\circ C$.

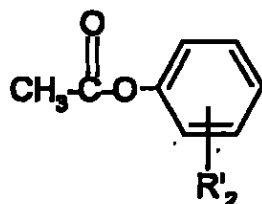
Les cétones halogénées de formule 1 peuvent être préparées par des procédés connus de l'homme de l'art. Par exemple, les bromocétone peuvent être obtenues par action du brome, du bromure cuivrique ou du phényltriméthylammoniumtribromure (PTT) sur un dérivé d'acétophénone de formule :

30

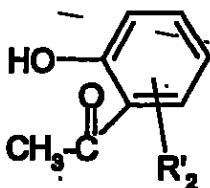
2

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

- 5 Lorsque le dérivé acétophénone de formule 2 n'est pas disponible commercialement, on peut le préparer par différentes méthodes :
- une réaction de Friedel-Crafts sur le benzène substitué par R'_1 et R'_2 que l'on fait réagir sur le chlorure d'acétyle ou l'anhydride acétique, en présence d'un acide de Lewis tel que $AlCl_3$ ou $TiCl_4$, par exemple;
 - 10 - l'action du chlorure d'acétyle en présence de Palladium sur le benzène substitué par R'_1 et R'_2 après déprotonation du benzène, par exemple par action du butyllithium puis addition du chlorure de zinc ou de l'iodure de manganèse. Ce mode opératoire est utilisable pour préparer un dérivé d'acétophénone de formule 2 dans laquelle $R'_2 = R_2 = (C_1-C_4)$ perfluoroalkyle ;
 - 15 - un réarrangement de Fries : à partir d'un dérivé d'acétoxybenzène de formule :

3

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

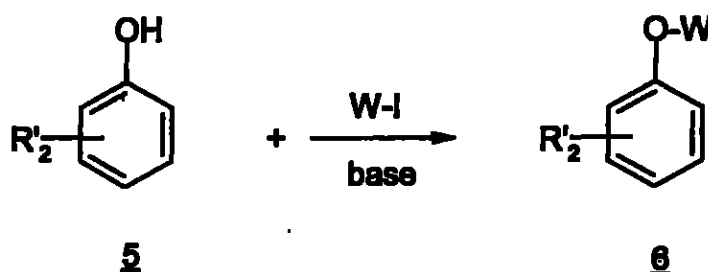
4

- La fonction hydroxylé correspond à un groupement R'_1 que l'on peut transformer dans une étape ultérieure en un groupement -O-W tel que -O-(C_1-C_8)alkyle, trifluorométhoxy, trifluoroéthoxy, allyloxy, (C_3-C_{10})cycloalkylméthoxy, (C_3-C_{10})cycloalkyloxy.
- 25

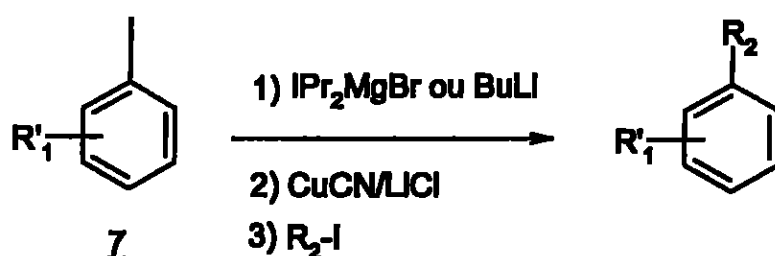
La transformation de R'_1 en R_1 peut être effectuée soit sur l'aminothiazole de formule (II), soit sur un composé de formule (I).

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

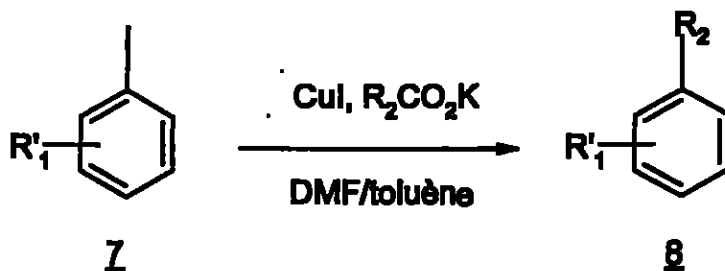
Par exemple, pour préparer un composé dans lequel R_1 est un groupement -O-W tel que défini ci-dessus, on opère de la façon suivante :



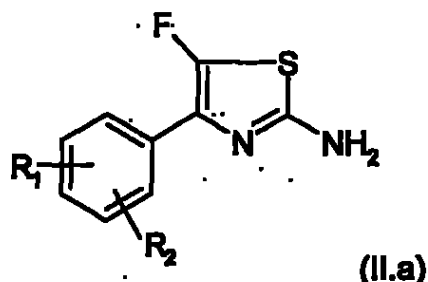
- 10 On peut également substituer un dérivé d'halogénobenzène selon le schéma ci-après :



- 15 Dans le cas particulier où R_2 représente un $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ perfluoroalkyle, on peut également procéder selon le schéma réactionnel ci-après :



L'invention a également pour objet les composés de formule (II.a) :



dans laquelle :

- R₁ représente un atome d'halogène, un groupe -O-(C₁-C₈)alkyle, (C₃-C₁₀)cycloalkyl(C₁-C₈)alcoxy ;
- 5 - R₂ représente un groupe (C₁-C₈)alcoxy, (C₁-C₈)alkyle, (C₃-C₁₀)cycloalkyle, trifluoro(C₁-C₄)alkyle, perfluoro(C₁-C₄)alkyle.

Des exemples de préparation de dérivés aminothiazole de formule (II) sont donnés dans ce qui suit.

10

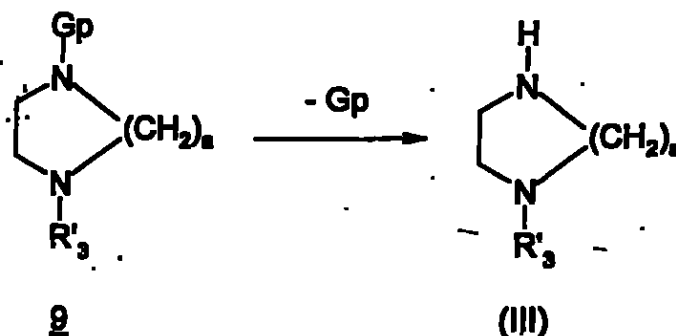
Les dérivés amine de formule (III) sont connus ou peuvent être préparés selon les méthodes décrites notamment dans le document WO 87/01708 ou selon les méthodes décrites dans ce qui suit.

15

Dans ce qui suit, le groupe A' représente un groupe précurseur du groupe A ou un groupe A tel que défini précédemment.

20 Les composés de formule (III) dans laquelle R'₃ représente un groupe précurseur de R₃ ou un groupe R₃ tel que défini dans ce qui précède et dans laquelle a est tel que défini dans ce qui précède, sont obtenus à partir de composés de formule 9 par déprotection de l'azote de la piperazine ou de l'homo-piperazine protégée selon des méthodes connues de l'homme du métier ou décrites dans la littérature (WO03/104230 et WO03/057145).

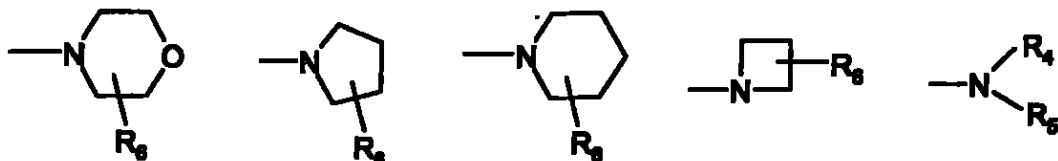
25 A titre d'exemple, on peut procéder comme suit :



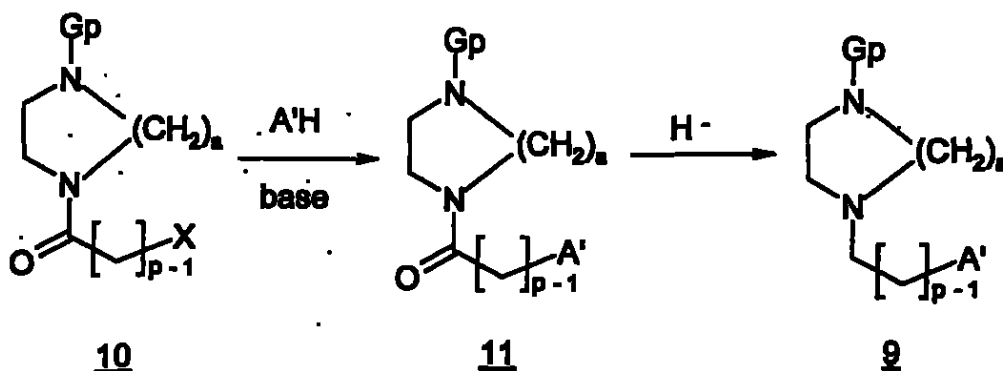
Les composés de formule 9 sont commerciaux ou peuvent être synthétisés à partir de composés commerciaux, selon des méthodes connues de l'homme du métier.

Préparation 2.1

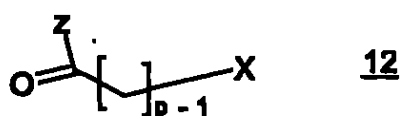
Les composés de formule 9 dans laquelle R'_3 est un groupe précurseur de R_3 avec R_3 représentant un groupe $-(CH_2)_p-A$, dans lequel A représente :



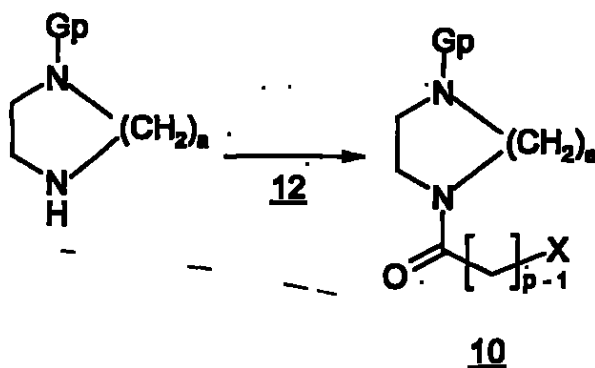
et p est 2, 3 ou 4, R_4 , R_5 , R_6 étant tels que définis dans ce qui précède, peuvent être préparés par réaction du composé 10 avec A'H en présence d'une base telle que K_2CO_3 , la triéthylamine ou le carbonate de césium dans un solvant tel que le THF, l'acétonitrile, le toluène ou le DMF, à des températures allant de 0°C à 150°C, de façon à obtenir le composé 11. Le composé 11 peut ensuite être transformé en un composé de formule 9 par réduction de la fonction amide, par exemple avec le $LiAlH_4$, l'hydruure de diisobutylaluminium (Dibal), le BH_3 dans le THF, l'éther ou le toluène à une température comprise entre 0°C et 70°C, pour donner le composé de formule 9 dans lequel R_3 représente $-(CH_2)_p-A$:



Le composé de formule 10 peut être préparé par réaction d'une pipérazine ou d'une homo-pipérazine mono-protégée avec un réactif de formule 12 ci-après :

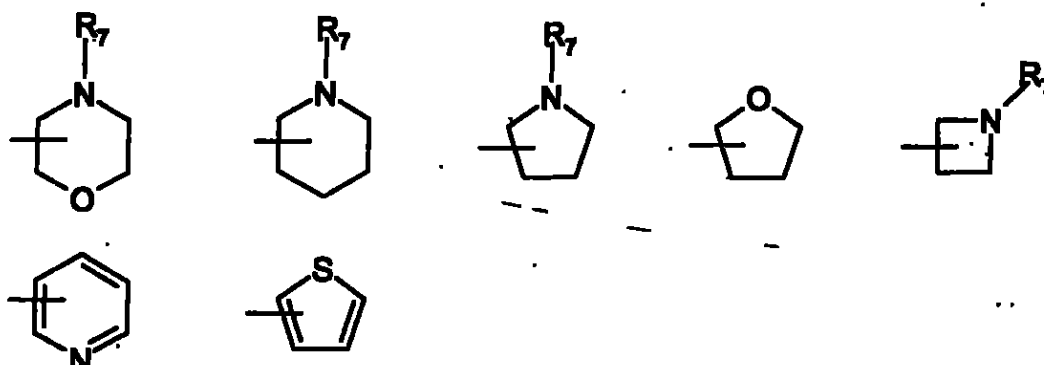


dans laquelle Z représente un groupe partant ou un groupe issu de l'activation d'une fonction acide carboxylique et X représente un groupe partant, dans un solvant tel que le THF, l'acétonitrile, le DMF, ou le dichlorométhane en présence d'une base telle que K_2CO_3 , la triéthylamine et, quand Z représente un groupe -OH, d'un réactif activant la fonction acide comme le BOP, le TBTU ou le CDI, selon le schéma ci-après :

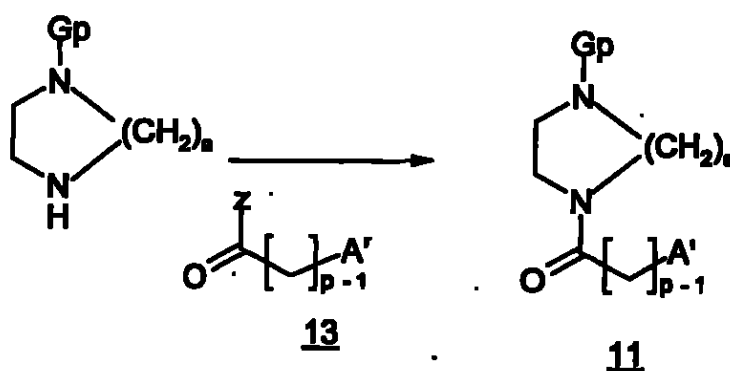


Préparation 2.2

Les composés de formule 9 dans laquelle R'_3 est un groupe précurseur de R_3 avec R_3 représentant un groupe $-(CH_2)_p-A$, dans lequel A représente :



et p représente 1, 2, 3 ou 4, R_7 étant tel que défini dans ce qui précède, peuvent être préparées par réaction du composé **13** avec une piperazine ou une homopiperazine mono-protégée dans un solvant tel que le THF, l'acétonitrile, le DMF ou le dichlorométhane en présence d'une base telle que K_2CO_3 , la triéthylamine et, quand Z représente un groupe -OH, d'un réactif activant la fonction acide comme le BOP, le TBTU ou le CDI, selon le schéma ci-après :

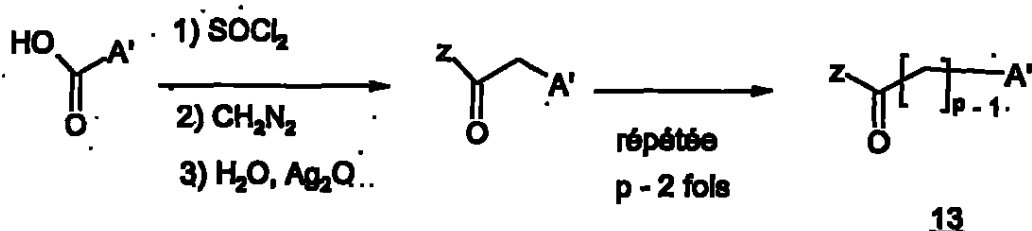


10

Le composé **11** obtenu peut être ensuite transformé en un composé de formule **9** selon le schéma décrit précédemment.

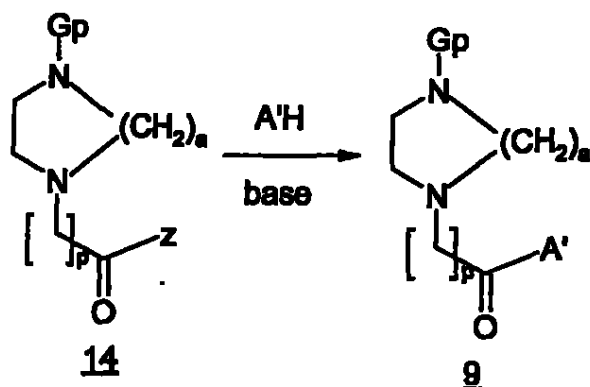
15 Le composé **13**, quand il n'est pas disponible commercialement, peut être obtenu par homologation de l'acide carboxylique commercial selon des méthodes classiques telle que des réactions de type Arndt-Eistert (Tetrahedron Lett., 1979, 29, 2667; « Advances In Organic Chemistry », J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, p. 1405-1407.), selon le schéma ci-après :

20

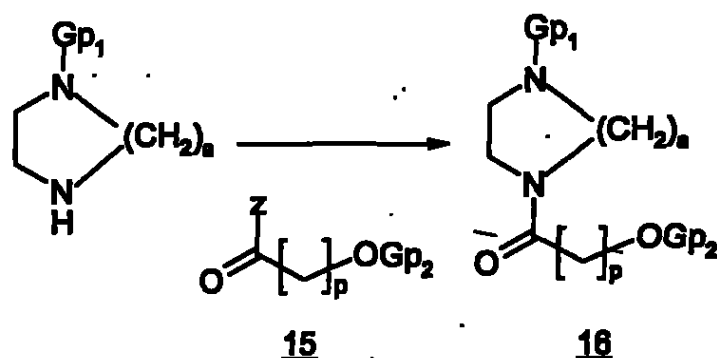


Préparation 2.3'

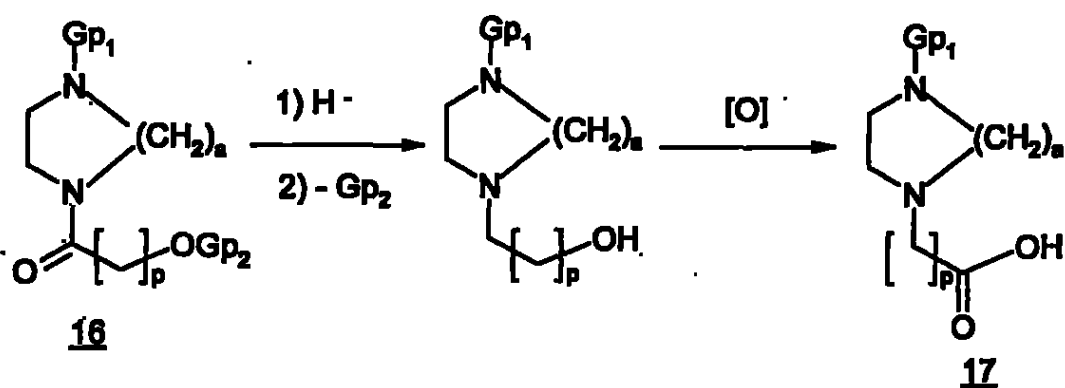
Les composés de formule 9 dans laquelle R₃ représente un groupe précurseur du groupe R₃ avec R₃ représentant $-(CH_2)_pCO-A$ tel que défini dans ce qui précède peuvent être obtenus à partir des composés de formule 14 dans laquelle Z est tel que défini précédemment, par réaction avec A'H en présence d'une base telle que K₂CO₃, la triéthylamine ou le carbonate de césium et, quand Z représente un groupe -OH, d'un réactif activant la fonction acide comme le BOP, le TBTU ou le CDI dans un solvant comme par exemple le THF, l'acétonitrile ou le DMF à des températures allant de 0°C à 150°C, selon le schéma ci-après :



Les composés de formule 14, lorsqu'ils ne sont pas disponibles
15 commercialement, peuvent être obtenus à partir d'une pipérazine ou d'une
homo-pipérazine mono-protégée et du réactif 15 dans lequel Z est tel que défini
précédemment, par acylation ou couplage de type peptidique en présence d'une
base telle que K_2CO_3 , la triéthylamine ou le carbonate de césium ou d'un réactif
de couplage comme le BOP, le TBTU ou le CDI, dans un solvant comme par
20 exemple le THF, l'acétonitrile ou le DMF à des températures allant de 0°C à
150°C, selon le schéma ci-après :

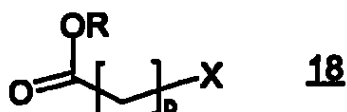


Le composé 16 est ensuite transformé par réduction de la fonction amide avec par exemple le LiAlH_4 dans le THF ou l'éther éthylique à une température comprise entre 0 et 50°C . L'intermédiaire obtenu est déprotégé puis oxydé en acide carboxylique 17 par exemple avec le CrO_3 ou avec d'autres réactifs selon les méthodes décrites dans « *Advances In Organic Chemistry* », J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, p. 1537-1539, selon le schéma ci-après :



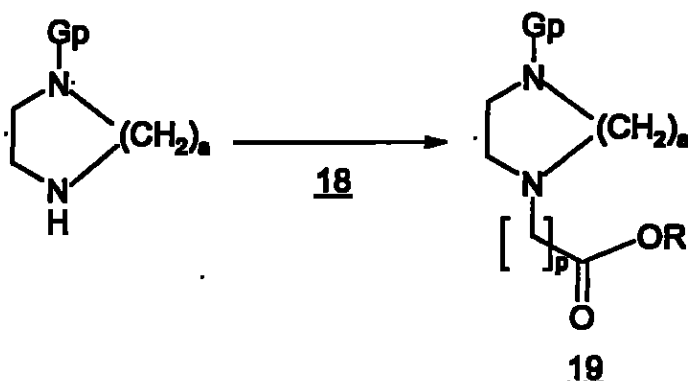
Le composé 17 est ensuite éventuellement transformé pour donner un composé de formule 14 ou utilisé sous sa forme acide ($\text{Z} = \text{OH}$).

Alternativement, les composés de formule 17 peuvent être préparés par réaction d'une pipérazine ou d'une homo-pipérazine mono-protégée avec un réactif 18 de formule :



dans laquelle X est tel que défini précédemment et R représente un groupe (C_1 - C_4)alkyle, par alkylation de l'azote en présence d'une base telle que K_2CO_3 , la

triéthylamine ou le carbonate de césium dans un solvant tel que THF, l'acétonitrile, le toluène ou le DMF à des températures allant de 25 à 150 °C, selon le schéma ci-après :

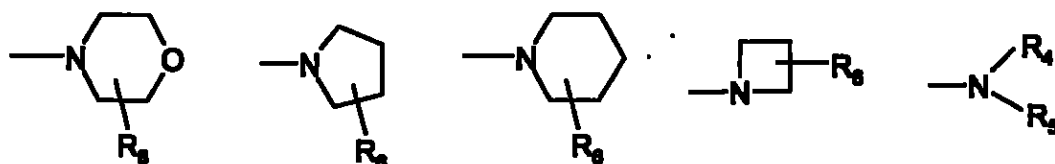


5

Le composé 19 obtenu est ensuite transformé en acide de formule 17 par saponification ou hydrolyse acide ou toute autre méthode connue de l'homme du métier.

10 Préparation 2.4

Les composés de formule 9 dans laquelle R'_3 représente un groupe précurseur du groupe R_3 avec R_3 représentant un groupe $-\text{CO}(\text{CH}_2)_p\text{A}$ dans lequel A représente :

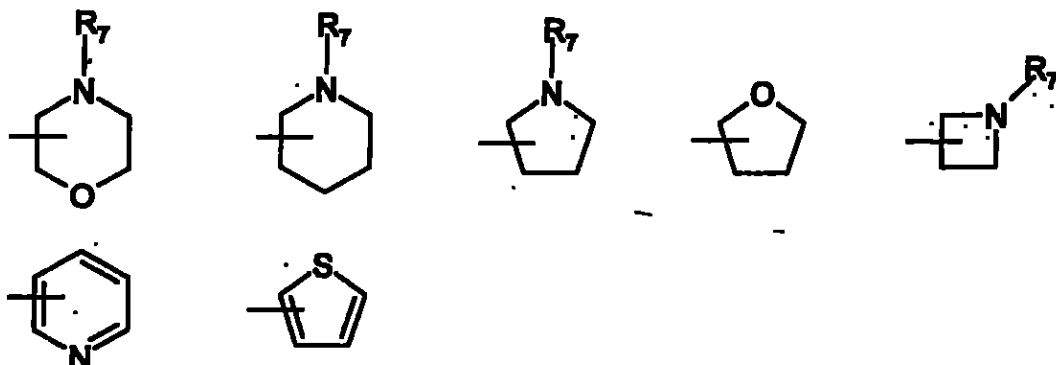


15

et p représentant 1, 2, 3, 4 et R_4 , R_5 , R_6 étant tels que définis dans ce qui précède peuvent être préparés en utilisant la méthode décrite dans la préparation 2.1 ci-dessus.

20 Préparation 2.5

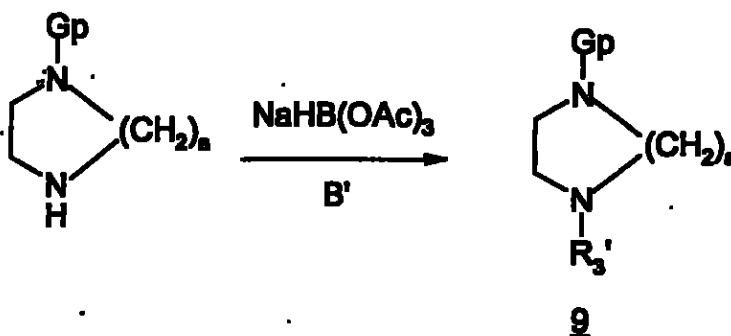
Les composés de formule 9 dans laquelle R'_3 représente un groupe précurseur du groupe R_3 avec R_3 représentant un groupe $-\text{CO}(\text{CH}_2)_p\text{A}$ dans lequel A représente :



et p représentant 0, 1, 2, 3, 4 et R_7 étant tel que défini dans ce qui précède
 5 peuvent être préparés en utilisant la méthode décrite dans la préparation 2.1 ci-
 dessus.

Préparation 2.6

Les composés de formule 9 dans laquelle R_3 représente un groupe précurseur
 10 du groupe R_3 avec R_3 représentant un groupe -B peuvent être préparés par
 réaction d'une pipérazine ou d'une homo-pipérazine mono-protégée et d'une
 cétone B' précurseur de B, par réaction d'amination réductrice en présence d'un
 agent réducteur tel que $NaHB(OAc)_3$, $NaBH_3CN$ dans un solvant tel que le 1,2-
 dichloroéthane, le dichlorométhane, le THF à des températures allant de 0°C à
 15 70°C (Synth. Commun., 1998, 28 (10), 1897-1905, J. Org. Chem., 1992, 57 (11),
 3218-3225, J. Org. Chem, 1996, 61, 3849-3862, Tetrahedron Lett., 1990, 31,
 5595-5598.), selon le schéma ci-après :

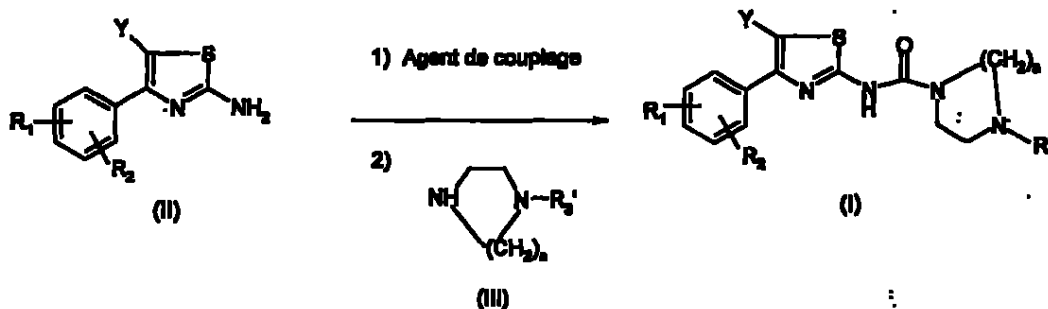


20

Les cétones B' utilisées sont commerciales ou peuvent être synthétisées selon la
 méthode décrite dans J. Org. Chem., 1989, 54, 1249-1256.

Les composés de formule (I) de l'invention peuvent être préparés selon le schéma général 1 ci-après.

Schéma 1



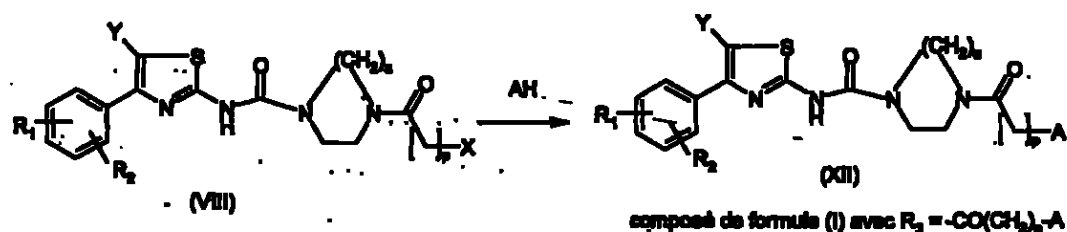
Selon le schéma 1, les composés de l'invention sont obtenus par couplage du dérivé aminothiazole de formule (II) dans laquelle R₁, R₂, Y sont tels que définis dans ce qui précède, avec un dérivé amine de formule (III) dans laquelle R₃' représente un groupe précurseur de R₃ ou un groupe R₃ tel que défini dans ce qui précède et a est tel que défini dans ce qui précède.

Selon le schéma 1, le dérivé aminothiazole de formule (II) est mis en présence d'un agent de couplage pendant une durée de 2 à 16 heures, puis avec le dérivé amine de formule (III) pendant une durée de 0,5 à 4 heures.

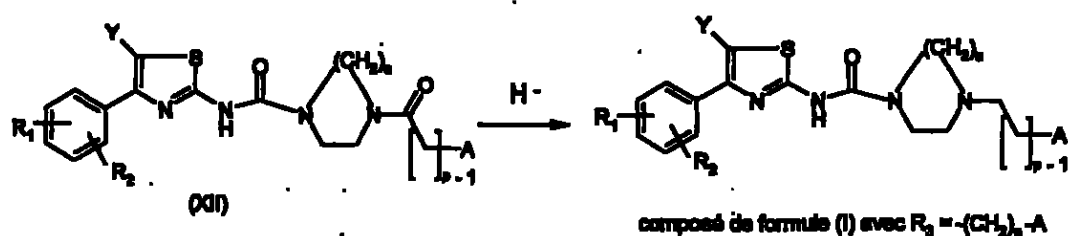
L'agent de couplage peut être choisi parmi ceux connus de l'homme du métier, par exemple le phosgène, le di-(N-succinimidyl)carbonate, le 1,1'-carbonyldiimidazole, selon les méthodes décrites dans « Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis », L. A. Paquette, volume 2, p 1006; volume 4, p 2304; volume 6, p 4107.

La réaction peut être réalisée dans différents solvants, par exemple le dichlorométhane, le diméthylformamide, le toluène, en présence d'une base telle que la triéthylamine, K₂CO₃, à une température variant de 0°C à 100 °C.

Les composés de l'invention de formule (I) dans laquelle R₃ représente un groupe -CO(CH₂)_p-A (ou -CO(CH₂)_p-A') dans lequel A et p sont tels que définis dans ce qui précède et A' représente un groupe précurseur de A peuvent également être préparés selon le schéma 2 ci-après.

Schéma 2

- Selon le schéma 2, le dérivé aminothiazole de formule (VII) dans laquelle R_1 , R_2 , Y , a et p sont tels que définis dans ce qui précède et X représente un groupe partant est mis à réagir avec un groupe AH précurseur du groupe A ou un groupe AH tel que défini dans ce qui précède pour donner le composé de formule (XII) (composé de formule (I) dans laquelle R_3 représente un groupe $-CO(CH_2)_p-A$).
- La réaction est réalisée dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, le diméthylformamide en présence d'une base telle que la triéthylamine ou K_2CO_3 , à des températures variant de la température ambiante à $150^\circ C$, pendant une durée de 1 à 24 heures.
- Les composés de l'invention de formule (I) dans laquelle R_3 représente un groupe $-(CH_2)_p-A$ peuvent être préparés de façon connue, à partir du composé de formule (XII) tel que défini ci-dessus, directement par réduction de la fonction carbonyle avec un agent réducteur tel que le $Red-Al$, $LiAlH_4$ selon le schéma 3 ci-après :

schéma 3

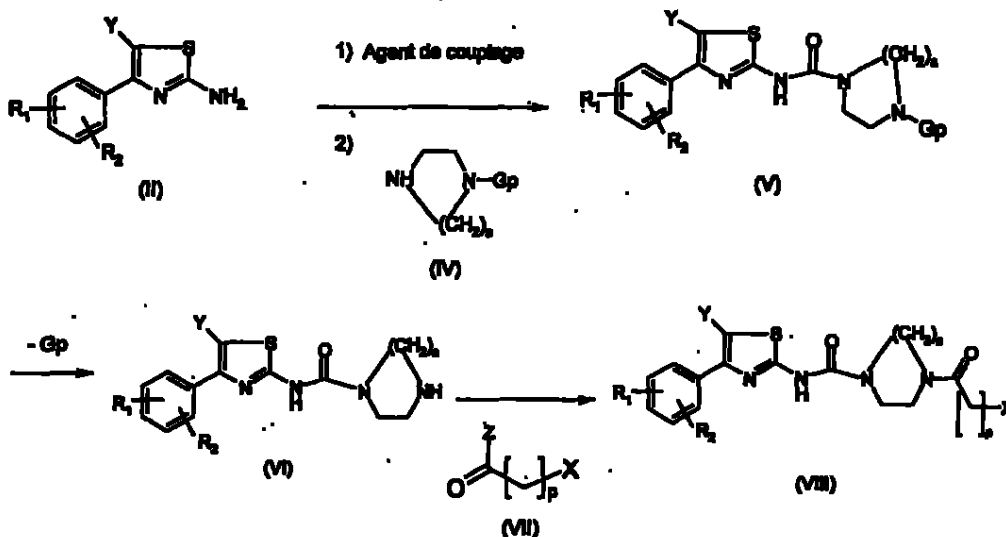
- Alternativement, les composés de formule (I) peuvent être préparés à partir du composé de formule (XII) dans lequel le groupe A est protégé préalablement à la réaction de réduction, notamment lorsque le groupe A comporte des fonctions incompatibles avec le type d'agent réducteur utilisé. Après réduction, un composé de formule (I) est ensuite obtenu par déprotection du groupe A et une éventuelle fonctionnalisation du groupe A .

21

Les composés de formule (VIII) peuvent être préparés selon le schéma 4 ci-après.

5

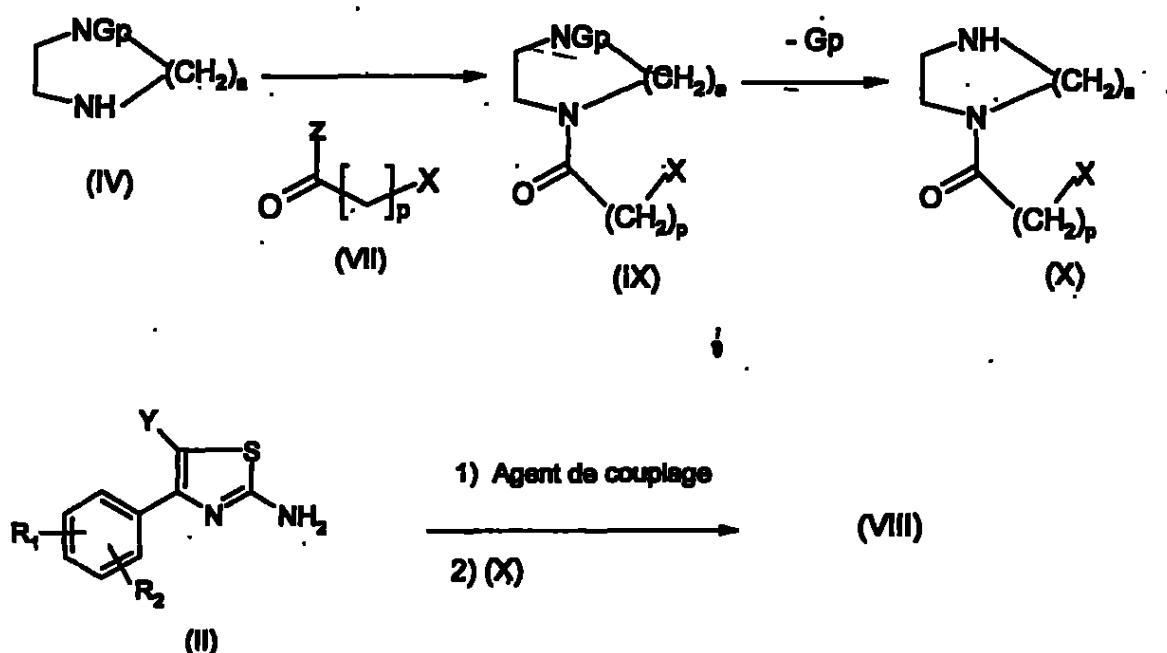
Schéma 4



- Selon le schéma 4, le dérivé aminothiazole de formule (II) tel que défini dans ce qui précède est couplé à un dérivé amine de formule (IV) dans laquelle Gp représente un groupe protecteur, par exemple un groupe benzyle ou Boc, et a est tel que défini dans ce qui précède, pour donner le composé de formule (V). La réaction est conduite dans les mêmes conditions que celles décrites ci-dessus pour le schéma 1.
- Le composé de formule (V) est ensuite déprotégé pour conduire au composé de formule (VI), selon les méthodes connues de l'homme du métier, qui est mis à réagir avec le composé de formule (VII) dans laquelle Z représente un groupe partant ou un groupe issu de l'activation d'une fonction acide carboxylique et X un groupe partant pour donner le composé de formule (VIII) dans laquelle R_1 , R_2 , Y, X et a sont tels que définis dans ce qui précède.

Alternativement, les composés de formule (VIII) peuvent être préparés selon le schéma 5 ci-après.

Schéma 5



5

Selon le schéma 5, le composé de formule (VII) dans lequel X est tel que défini précédemment et Z représente un groupe partant ou un groupe issu de l'activation d'une fonction acide carboxylique, peut être couplé au composé de formule (IV) par acylation ou couplage de type peptidique en présence d'une base telle que K_2CO_3 , la triéthylamine ou le carbonate de césium ou d'un réactif de couplage comme le BOP, le TBTU ou le CDI, dans un solvant comme par exemple le THF, l'acétonitrile ou le DMF à des températures allant de 0°C à 150°C. Le composé (IX) est ainsi obtenu. Le composé (X), obtenu par déprotection du composé (IX), est ensuite couplé avec un composé aminothiazole de formule (II) dans des conditions identiques à celles du schéma 1.

Dans les schémas généraux de synthèse, les composés de départ et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature; ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier.

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

X

Invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau II, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

- 5 Dans les préparations et exemples qui suivent :
- CyHex = un groupe cyclohexyle ;
 - TA = température ambiante ;
 - DCM = dichlorométhane
 - DSC = di-(N-succinimidy)carbonate
 - 10 - DIPEA = diisopropyléthylamine
 - THF = tétrahydrofurane
 - BOP = benzotriazole-1-yle-oxy-tris(diméthylamino)-phosphoniumhexafluorophosphate
 - PF = point de fusion
 - 15 - CDI = 1,1'-carbonyl-dimidazole
 - DMF = diméthylformamide
 - DCE = dichloroéthane
 - TFA = trifluoroacétique acid
 - Red-al® = hydruide de sodium bis(2-méthoxyethoxy)aluminium
 - 20 - TBME = *tert*-butyl-méthyl-ether
 - TBTU = 2-(1H-Benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetraméthyluroniumtetrafluoroborate

Préparation de dérivés aminothiazole de formule (II)

Composés de formule (II) dans laquelle :

- 25 Y représente - H (préparations 1.1 à 1.25),
R₁ et R₂ sont en position 2 et 5 respectivement du phényle.

Préparation 1.1

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

- 30 A) 1-(2-Hydroxy-5-propoxyphényl)éthanone.
Dans un ballon de 500 mL sont placés 10 g de 2,5-dihydroxyacétophénone en suspension dans 100 mL d'acétone, 9,14 g de K₂CO₃ anhydre sont ajoutés suivis par 12,4 g d'iodure de propyle. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant
35 30 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur Célite® puis concentré. L'huile brune obtenue est reprise dans l'AcOEt, filtrée, lavée à l'eau, avec une solution d'HCl 2M, puis avec une solution saturée de NaCl. La

phase organique est évaporée pour donner une pâte noire. La pâte est reprise dans le chloroforme et filtrée. Le milieu est concentré pour donner 11,4 g d'un solide noir. Ce dernier est repris dans l'éthanol absolu. La solution est placée 10 minutes au congélateur, un solide précipite, il est collecté par filtration. Le filtrat
5 est concentré, repris dans l'éthanol, refroidi au congélateur puis filtré à nouveau. Cette opération est répétée 4 fois pour donner 8,35 g du composé attendu sous forme d'une poudre.

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

10 A une solution de 35 g du solide précédent dans 350 mL de DMF, on ajoute 49,8 g de K_2CO_3 , puis 22,4 mL d'iodure de méthyle. Le milieu réactionnel est chauffé pendant 12 heures à 60°C. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur Célite®, dilué dans l'éther et lavé avec une solution d'HCl 2M. La phase aqueuse est extraite 2 fois dans l'éther. Les phases organiques rassemblées
15 sont lavées avec une solution de soude diluée, puis lavées à l'eau 2 fois et avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, puis évaporée pour donner 35,55 g d'une huile brune. L'huile est distillée sous pression réduite à 115°C, pour donner 32,8 g du composé attendu sous forme d'une huile.

20

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

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

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

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

Le solide est mis en suspension dans un mélange eau/dichlorométhane et on effectue un retour à la base par addition de soude. La phase aqueuse est extraite
35 2 fois dans le dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont

séchées sur MgSO_4 , puis évaporées. L'huile obtenue est chromatographiée sur gel de silice pour donner 12 g du produit attendu sous forme de poudre.
PF = 76°C

5 Préparation 1.2

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

A) 4-Butylphényl acétate

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

15

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

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

25

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

A une solution d'1 g de l'huile obtenue à l'étape précédente dans 10 mL de DMF,
on ajoute 1,44 g de K_2CO_3 puis 0,648 mL d'iodure de méthyle. Le milieu est
chauffé à 80°C pendant une nuit. Après retour à température ambiante, le milieu
30 est filtré sur Célite®, dilué dans l'éther et lavé avec une solution d'HCl 2M. La phase aqueuse est extraite 2 fois dans l'éther. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de soude diluée, puis lavées à l'eau deux fois et avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , puis évaporée pour donner 1,27 g d'une huile brune. L'huile est
35 purifiée par chromatographie pour donner 0,86 g du composé attendu.

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

- A une solution de 0,66 g du produit de l'étape précédente dans 10 mL de méthanol, on additionne 0,19 mL de brome. Le milieu est agité pendant 10 minutes, puis évaporé et repris dans le dichlorométhane. La phase organique est lavée 3 fois à l'eau, puis séchée sur MgSO_4 . On récupère 0,79 g du produit attendu après évaporation. Ce composé est dissout dans 5 mL d'éthanol en présence de 0,46 g de thiourée et le milieu est porté à reflux pendant 2 heures 30 minutes. Un solide précipite lors du retour à température ambiante. Le solide ainsi collecté est rincé avec un peu d'éthanol froid, puis à l'éther. On récupère ainsi 0,6 g du bromhydrate.
- 10 Le solide est mis en suspension dans un mélange eau/dichlorométhane et on effectue un retour à la base par addition de soude. La phase aqueuse est extraite 2 fois dans le dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO_4 , puis évaporées pour donner 0,34 g d'une huile jaune qui cristallise lentement. Les eaux mères sont évaporées, puis agitées dans un
- 15 mélange eau/dichlorométhane et on effectue un retour à la base par addition de soude. La phase aqueuse est extraite 2 fois dans le dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO_4 , puis évaporées. L'huile obtenue est chromatographiée sur gel de silice pour donner 0,18 g du composé attendu.
- 20 PF = 48°C.

Préparation 1.22

4-(5-Pentafluoroethyl-2-methoxy-phenyl)-1,3-thiazol-2-amine

25 A) 1-Methoxy-4-pentafluoroethyl-benzene

- Sous atmosphère inerte, dans un tricol de 500 ml équipé d'un Dean-Starck et d'un réfrigérant, on introduit 8,3 g de pentafluoropropionate de potassium et 9,8 g de CuI. On ajoute 90 ml de DMF et 110 ml de toluène. Le milieu est chauffé à 140°C sous azote, 80 ml de toluène sont distillés. Le milieu est alors refroidi à TA
- 30 puis dé-oxygéné avec un bullage à l'azote. On ajoute ensuite 6 g de Iodoanisole puis on chauffe à 155°C pendant 20 h. Après retour à TA, le milieu est dilué dans 200 ml d'un mélange eau / éther éthylique. Le milieu est alors filtré sur Célite®. La phase organique est lavée 3 fois à l'eau, séchée sur MgSO_4 , puis évaporée pour donner 4,3 g d'une huile marron.

35

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

A une solution de 3,5 g de 1-Methoxy-4-pentafluoroethyl-benzene dans 50 ml de THF anhydre, on additionne, à -70°C , 7,4 ml de BuLi à 2,5 M dans l'hexane. Le milieu est agité 30 min à -70°C puis 45 min à 0°C . On additionne alors 15,5 ml d'une solution de chlorure de zinc 1 M dans l'éther. Après 10 min d'agitation à 0°C , 1,33 ml de chlorure d'acétyle est ajouté. Le milieu est alors dé-oxygéné à l'azote et 332 mg de palladium benzyl(chloro)-bis(triphenylphosphine) dans 5 ml de THF anhydre sont introduits. Le milieu est agité 2 h 30 à 0°C puis 72 heures à TA. Le milieu est coulé sur une solution d'HCl 2,5 M puis extrait dans l'éther. La phase organique est lavée au NaHCO_3 à 5 % dans l'eau, à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO_4 et évaporation, le brut est purifié par flash-chromatographie sur silice pour donner 2,25 g d'un solide blanc. PF = 47°C .

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

A une solution de 2,25 g du produit obtenu à l'étape précédente dans 10 ml de méthanol, on additionne 0,5 ml de brome en solution dans 8 ml de méthanol. Le milieu est agité pendant 10 min puis évaporé et repris dans le dichlorométhane. La phase organique est lavée 3 fois à l'eau puis séchée sur MgSO_4 . On récupère 2,63 g du produit bromé après évaporation. Ce composé est dissout dans 15 ml de méthanol en présence de 1,25 g de thiorée et le milieu est porté à reflux pendant 2 h. Un solide précipite lors du retour à TA. Le solide ainsi collecté est rincé à l'éther éthylique. Le solide est mis en suspension dans un mélange eau / dichlorométhane et on effectue un retour à la base par addition de soude. La phase aqueuse est extraite 2 fois dans le dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO_4 puis évaporées pour donner 1,63 g d'un solide jaune. PF = 125°C

Préparation 1.3

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

A) A une solution de 5 g de 4-cyclohexylphénol dans 60 mL de DMF, on ajoute 7,84 g de K_2CO_3 , puis 3,53 mL d'iodure de méthyle. Le milieu est chauffé à 60°C pendant une nuit. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur Célite®, puis dilué dans l'éther et hydrolysé à l'eau. La phase aqueuse est acidifiée, puis extraite dans 3 fois 50 mL d'éther. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de soude diluée, puis lavées à l'eau 2

fois et avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , puis évaporée pour donner 4,31 g du composé attendu sous forme d'un solide.

PF = 67°C.

5

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

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

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

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

Préparation 1.4

4-(2-Méthoxy-5-propyl-phényl)-1,3-thiazol-2-amine

30 **A) 1-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-éthanone**

Une suspension de 10,6 g d' AlCl_3 dans 150 mL de dichlorométhane est refroidie à -10°C. On ajoute 5,7 mL d'AcCl et 6 g de 4-propyl anisole. Le milieu est agité 30 min à -10 °C puis versé dans un bûcher contenant de la glace mélangée à de l'HCl à 35%. Après décantation, la phase aqueuse est extraite 3 fois dans le
35 dichlorométhane, les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, avec une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO_4 , puis évaporées pour donner 7,86 g d'une huile brune (quant.).

B) 2-Bromo-1-(2-methoxy-5-propyl-phenyl)-ethanone

A une solution de 7,86 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 80 mL de méthanol, on ajoute au goutte à goutte 2,46 mL de brome dilué dans 40 mL de méthanol. Le milieu est agité 30 min à TA puis évaporé. L'huile obtenue est reprise dans le dichlorométhane, lavée 3 fois dans l'eau puis séchée sur $MgSO_4$ et évaporée pour donner 11,25 g (quant.) d'une huile jaune.

C) 4-(2-Méthoxy-5-propyl-phenyl)-1,3-thiazol-2-amine

A une solution de 8 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 60 mL d'éthanol sont ajoutées 4,94 g de thiorée. Le milieu est porté au reflux pendant 1h30 min. Le milieu est alors placé au réfrigérateur pendant 12 h puis filtré. Le solide ainsi collecté est rincé avec un peu d'éthanol froid puis à l'éther. La procédure est répétée une deuxième fois. Le solide est mis en suspension dans un mélange eau/dichlorométhane et on effectue un retour à la base par addition de soude. La phase aqueuse est extraite 2 fois dans le dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées pour donner 4,89 g d'une huile brune qui cristallise lentement (67%).

Les eaux mères sont évaporées puis agitées dans un mélange eau/dichlorométhane et on effectue un retour à la base par addition de soude. La phase aqueuse est extraite 2 fois dans le dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées. L'huile obtenue est chromatographiée sur gel de silice pour donner 580 mg du produit attendu.

Rdt (total) : 75%

PF = 84°C

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

20

Tableau I (suite)

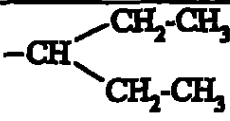
Préparations n°	R ₁	R ₂	Sel	PF (°C) M
1.10	-OMe	CF ₃	-	PF = 144°C
1.11	-OMe	-iPr	-	PF = 109°C
1.12	-OMe	-Me	-	PF = 121°C
1.13		-nBu	-	PF = 59°C
1.14	-OMe		-	PF = 91-93°C
1.16	-Cl	CF ₃	-	PF = 110°C
1.17	-OEt	Me	-	PF = 124°C
1.18	-OMe	-CH(nPr) ₂	HCl	MH ⁺ = 305,4 t = 7,61
1.19	-OnPr	-nBu	-	PF = 63°C
1.20	-OMe	-nHex	-	PF = 43°C
1.21	-OEt	-nHex	-	PF = 75°C
1.22	-OMe	CF ₃ CF ₂	-	PF = 125°C
1.23	-OEt	CF ₃ CF ₂	-	MH ⁺ = 338 t = 7,88

Tableau I (suite)

Préparations n°	R ₁	R ₂	Sel	PF (°C) M
1.24	-OEt	-nPr	-	PF = 87°C
1.25	-OEt	cyclopentyle	-	PF = 128°C

Préparation de dérivés aminothiazole de formule (II)

Composés de formule (II) dans laquelle :

Y représente un atome de fluor (préparations 1.26 et 1.27),

R₁ et R₂ sont en position 2 et 5 respectivement du phényle.

5

Préparation 1.264-(5-Cyclohexyl-2-methoxy-phényl)-5-fluoro-thiazol-2-ylamine

10 A une solution de 2,5 g du composé obtenu à la préparation 1.3 décrite ci-dessus dans 30 mL de DMF, on ajoute à 0°C, 3,4 g de Selectfluor® et le milieu est agité pendant 2 h à TA. Le milieu est hydrolysé par de l'ammoniac 2M dans l'éthanol, concentré puis dilué dans l'eau. Le brut est filtré, le solide est repris dans le DCM, lavé à l'eau puis à la soude 1M et avec une solution saturée de NaCl. Après séchage de la phase organique sur MgSO₄ et évaporation, le brut est

15 purifié par flash-chromatographie.

On obtient 600 mg du composé attendu sous la forme d'une poudre blanche.

PF = 159°C

Préparation 1.2720 4-(5-Propyl-2-methoxy-phényl)-5-fluoro-thiazol-2-ylamine

Le composé est préparé selon la préparation 1.26 à partir du composé de la préparation 1.4.

PF = 107°C

25 Analyse élémentaire :

%C 59.06 (théorie 58.63)

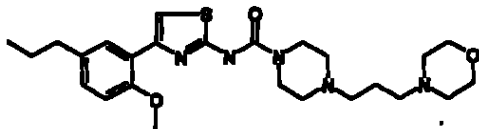
%H 5.85 (théorie 5.68)

%N 10.22 (théorie 10.52)

30 Exemple 1 : (composé n° 9) N-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(3-morpholin-4-yl-propyl)-pipérazin-1-yl]-urée

Composé de formule générale (I) dans laquelle:

R₁ = 2-OMe ; R₂ = 5-nPr ; R₃ = 3-(morpholin-4-ylpropyl) ; a = 2



1.1. Préparation de la N-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(3-morpholin-4-yl-propyl)-pipérazin-1-yl]-urée

5 A une solution de 0,1 g de 4-(2-Méthoxy-5-propyl-phényl)-1,3-thiazol-2-amine, obtenue à la préparation 1.4 ci-dessus dans 2 mL de DMF, on additionne 0,18 g de DSC et on agite le milieu pendant 12 heures à TA. On ajoute 0,05 g de 1-(morpholin-4-yl-propyl)-pipérazine et le milieu est agité pendant 3 heures à TA. Le milieu est hydrolysé par une solution de NaHCO₃ saturée puis extrait dans le DCM. La phase organique est lavée à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl, puis concentrée. Après séchage sur MgSO₄, la solution est concentrée et purifiée par flash-chromatographie sur gel de silice. Le solide est repris dans le DCM, traité par une solution d'HCl 2M dans l'éther puis la suspension est évaporée pour donner 0,077 g du composé attendu sous la forme de son chlorhydrate.

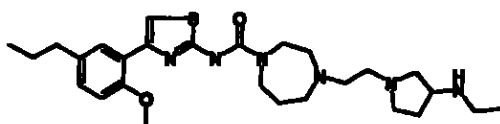
PF = 229°C

Exemple 2 : (composé n° 35) N-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-[2-(3-éthylamino-pyrrolidin-1-yl)-éthyl]-[1,4]diazépan-1-yl]-urée

Composé de formule générale (I) dans laquelle :

R₁ = 2-OCH₃ ; R₂ = 5-(CH₂)₂CH₃ ; R₃ = 4-[2-(3-éthylamino-pyrrolidin-1-yl)-éthyl] ;

a = 3



2.1 Préparation de la N-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-Chloro-acétyl)-[1,4]diazépan-1-yl]-urée

30 A une solution de 3,87 g de 4-(2-Méthoxy-5-propyl-phényl)-1,3-thiazol-2-amine, obtenue à la préparation 1.4 ci-dessus dans 60 mL de DCM, on additionne 4 g de DSC et on agite le milieu pendant 12 heures à TA. On ajoute 5,7 g de 2-Chloro-1-[1,4]diazépan-1-yl-éthanone et 3,26 mL de triéthylamine. Le milieu est agité pendant 3 heures à TA. Le milieu est hydrolysé par une solution de

NaHCO₃ saturée puis extrait dans le DCM. La phase organique est lavée à l'eau puis à la saumure puis concentrée. Après séchage sur MgSO₄, la solution est concentrée pour donner 5,9 g du composé attendu.

MH⁺ = 452 à t = 8,53 min

5

2.2. Préparation de la N-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-[2-(3-Acétylamino-pyrrolidin-1-yl)-acétyl]-[1,4]diazépan-1-yl]-urée (composé n° 32)

Composé de formule générale (I) dans laquelle :

R₁ = 2-OCH₃ ; R₂ = 5-(CH₂)₂CH₃ ; R₃ = 4-[2-(3-Acétylamino-pyrrolidin-1-yl)-acétyl]

10 ; a = 3

A une solution de 2 g de l'acide 4-(2-Chloro-acétyl)-[1,4]diazépane-1-carboxylique[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-amide préparé à l'étape 2.1 dans 10 mL d'acétonitrile, on additionne 0,62 g de 3-acétamidopyrrolidine puis 0,612 g de K₂CO₃. Le milieu est agité à TA pendant 48 h. Après filtration, le milieu est lavé avec une solution de NaOH 1M puis à l'eau et avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, la solution est concentrée puis purifiée par flash-chromatographie pour donner 0,95 g du produit attendu.

15 AE : %C = 56,94 %H = 6,89 %N = 14,52 (2 H₂O)20 MH⁺ = 543 à t = 5,85 min.

2.3. Préparation de la N-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-[2-(3-éthylamino-pyrrolidin-1-yl)-éthyl]-[1,4]diazépan-1-yl]-urée

A une solution de 0,79 g de l'acide 4-[2-(3-Acétylamino-pyrrolidin-1-yl)-acétyl]-[1,4]diazépane-1-carboxylique[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-amide préparé à l'étape 2.2, dans 3 mL de DCM, on ajoute à 0°C 2,2 mL d'une solution à 65% de Red-al dans le toluène. Après 3 heures d'agitation à TA, le milieu est concentré puis repris au DCM et lavé à la soude 1M, à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, la phase organique est concentrée puis purifiée par flash-chromatographie pour donner 0,27 g du produit attendu.

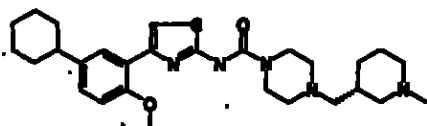
30

MH⁺ = 515 à t = 8,77 min.

35 Exemple 3 : (composé n° 76) (R)-N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(1-méthyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazin-1-yl]-urée

Composé de formule (I) dans laquelle :

$R_1 = 2\text{-OCH}_3$; $R_2 = 5\text{-CyHex}$; $R_3 = (R)\text{-4-(1-Méthyl-piperidin-3-ylméthyl)}$;
 $a = 2$



3.1. Préparation de l'acide (R)-3-Méthanesulfonyloxyméthyl-pipéridine-1-carboxylique tert-butyl ester

A une solution de 5 g d'acide (R) -3-Hydroxyméthyl-pipéridine-1-carboxylique tert-butyl ester dans 80 mL de DCM refroidie à 0°C, on ajoute 2,16 mL de chlorure de méthanesulfonyle puis 3,86 mL de triéthylamine. Le milieu est agité 1 h 30 à 0°C puis sont rajoutés 0,7 mL de triéthylamine et 0,54 mL de chlorure de méthanesulfonyle. Après 30 min à 0°C, le milieu est hydrolysé, la phase organique est lavée deux fois dans l'eau puis avec une solution saturée de NaCl puis séchée sur MgSO₄. Le milieu est évaporé pour donner 6,8 g d'une huile jaune pâle.

3.2. Préparation de l'acide (R)-3-(4-Benzyl-pipérazin-1-ylméthyl)-pipéridine-1-carboxylique tert-butyl ester

Le brut obtenu à l'étape 3.1 est mis en solution dans 75 mL de toluène. On ajoute 12,16 g de benzylpipérazine, le milieu réactionnel est scellé puis chauffé pendant 5 heures à 150°C. Après retour à TA, le milieu est dilué dans un mélange éther/pentane (1/1), lavé deux fois par une solution de NaHCO₃ saturée, deux fois dans l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄ et évaporation, le brut est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice pour donner 5,73 g du solide attendu.

MH⁺ = 374 à t = 5,26 min

3.3. Préparation du (R)-1-Benzyl-4-(1-méthyl-pipéridin-3-yl-méthyl)-pipérazine

A une solution de 1 g de LiAlH₄ dans 45 mL de THF refroidie à 0°C, on ajoute 5 g du composé obtenu à l'étape 3.2 dissout dans 45 mL de THF. Le milieu est agité deux heures à TA puis refroidi à 0°C. On ajoute 0,96 mL d'eau puis 3 mL de NaOH 5M, le milieu est alors filtré et le solide est rincé à l'éther. Le filtrat est évaporé, repris dans l'éther, lavé deux fois par une solution de NaHCO₃ saturée.

puls avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO_4 et évaporation, on récupère 3,5 g du composé souhaité.

$\text{MH}^+ = 288$ à $t = 5,68$ min

5. 3.4. Préparation du (R)-1-(1-Méthyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine

Une solution de 3,46 g du composé obtenu à l'étape 3.3 dans 100 mL de méthanol est hydrogénée en présence de 1,9 g de Pd/C à 10% humide sous 800 kPa de pression d'hydrogène à 40°C pendant 3 heures. Le milieu est filtré puis évaporé pour donner 2,26 g d'une huile incolore.

10

3.5. Préparation de la (R)-N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(1-méthyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazin-1-yl]-urée

La synthèse de ce composé est réalisée selon la procédure décrite dans l'exemple 1, à partir de la 4-(5-cyclohexyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-amine décrite à la préparation 1.3 et du composé obtenu à l'étape 3.4.

15

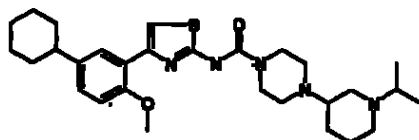
PF = 108°C ; $[\alpha]_D^{25} = -27^\circ$ (c = 1,05 ; MeOH)

Exemple 4 : (composé n° 70) N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(1-isopropyl-pipéridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-urée

20

Composé de formule (I) dans laquelle :

$R_1 = 2\text{-OCH}_3$; $R_2 = 5\text{-CyHex}$; $R_3 = 4\text{-(1-isopropyl-pipéridin-3-yl)}$; $a = 2$



25

4.1. Préparation de l'acide 4-(1-Benzyl-pipéridin-3-yl)-pipérazine-1-carboxylique tert-butyl ester

A une suspension de 9,96 g de l'hydrate du monochlorhydrate de la 1-benzyl-3-piperidone en suspension dans 200 mL de DCM, on ajoute 20 mL d'une solution de soude à 10%. Le milieu est agité, la phase organique est décantée puis lavée avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO_4 , la phase organique est concentrée. La gomme obtenue est reprise dans 180 mL de DCE, on ajoute 10,1 g de Boc-pipérazine puis 15,9 g de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ et le milieu est agité 12 h à TA. Le milieu est concentré puis repris dans l'AcOEt. La phase organique est lavée deux fois avec une solution de NaHCO_3 saturée puis avec

30

35

une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO_4 , la phase organique est concentrée pour donner 18,63 g du produit attendu.

PF = 103°C

5 4.2. Préparation du 1-(1-Benzyl-piperidin-3-yl)-piperazine

A une solution de 9,2 g du composé obtenu à l'étape 4.1 dans 85 mL de DCM, on ajoute 30 g de TFA. Le milieu est agité 5 h à TA puis concentré. Le brut obtenu est repris dans le DCM puis lavé 4 fois avec une solution de soude 2M. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl. Après séchage
10 sur MgSO_4 , la phase organique est concentrée pour donner 6,32 g du produit attendu.

RMN ^1H : δ (ppm) = 7.28 (sél, 5H), 3.43 (sél, 2H), 2.88 (d, 1H), 2.70 (d, 1H), 2.64 (m, 4H), 2.43-2.22 (m, 5H), 1.85-1.58 (m, 4H), 1.39 (ddd, 1H), 1.15 (ddd, 1H).

15

4.3. Préparation de la N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-(4-(1-benzyl-piperidin-3-yl)-piperazin-1-yl)-urée (composé n° 68)

Composé de formule générale (I) dans laquelle :

$\text{R}_1 = 2\text{-OCH}_3$; $\text{R}_2 = 5\text{-CyHex}$; $\text{R}_3 = 4\text{-(1-Benzyl-piperidin-3-yl)}$; $a = 2$

20

La procédure est identique à celle décrite dans l'exemple 1 à partir de la 4-(5-cyclohexyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-amine décrite à la préparation 1.3 et du composé obtenu à l'étape 4.2.

PF = 90°C

25

4.4. Préparation de la N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-(4-Piperidin-3-yl)-piperazin-1-yl)-urée (composé n° 69)

Composé de formule (I) dans laquelle :

$\text{R}_1 = 2\text{-OCH}_3$; $\text{R}_2 = 5\text{-CyHex}$; $\text{R}_3 = 4\text{-(Piperidin-3-yl)}$; $a = 2$

30

A une solution de 1,69 g du composé obtenu à l'étape 4.3 dans 10 mL de DCE, on ajoute à 0°C, 1,26 g de chloroéthylchloroformate. Le milieu est ramené à TA puis chauffé à reflux pendant 45 min. Le milieu est évaporé puis repris dans 10 mL de MeOH et chauffé 1 h à reflux. Le brut est filtré, le solide est rincé à l'éther
35 puis séché pour donner 1,27 g du composé attendu sous forme d'un trichlorhydrate.

PF = 240°C

MH+ = 484 à 6,81 min

4.5. Préparation de la N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-(1-isopropyl-pipéridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-urée (composé n° 70)

5 Composé de formule (I) dans laquelle :

$R_1 = 2\text{-OCH}_3$; $R_2 = 5\text{-CyHex}$; $R_3 = 4\text{-(1-isopropyl-pipéridin-3-yl)}$; $a = 2$

10 A une solution de 0,2 g du composé obtenu à l'étape 4.4 dans 1,2 mL de DCE, on ajoute 0,05 mL d'acétone puis 0,15 g de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ et le milieu est agité 3 h à TA. On ajoute 0,1 mL de Et_3N puis 0,1 mg de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Le milieu est agité 12 h à TA. Le milieu est concentré puis repris dans l'AcOEt. La phase organique est lavée deux fois avec une solution de NaHCO_3 saturée puis avec une solution saturée de NaCl . Après séchage sur MgSO_4 , la phase organique est concentrée puis purifiée par flash-chromatographie pour donner 0,11 g du produit attendu.

15 PF = 130°C

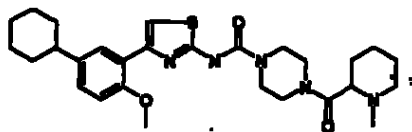
MH+ = 526 à t = 7,06 min

Exemple 5 : (composé n° 74) N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-(4-(1-Méthyl-pipéridine-2-carbonyl)-pipérazin-1-yl)-urée

20

Composé de formule (I) dans laquelle :

$R_1 = 2\text{-OCH}_3$; $R_2 = 5\text{-CyHex}$; $R_3 = 4\text{-(1-Méthyl-pipéridine-2-carbonyl)}$;
 $a = 2$



25

5.1. Préparation de l'acide 4-(1-Benzoyloxycarbonyl-pipéridine-2-carbonyl)-pipérazine-1-carboxylique tert-butyl ester

30 A une solution de 8 g de 1-Boc-pipérazine dans 80 mL d'acétonitrile, on ajoute, à 0°C, 28,6 g de BOP, 13,8 g d'acide 1-(carbobenzyloxy)-2-pipéridine-carboxylique, puis 11,9 mL de triéthylamine. Le milieu est agité à TA pendant 12 heures puis concentré. Le milieu est repris dans l'AcOEt, lavé trois fois par une solution de Na_2CO_3 saturée puis avec une solution saturée de NaCl . Après séchage sur MgSO_4 et évaporation, on récupère 35,45 g de brut réactionnel. Il est repris dans le DCM puis lavé deux fois avec de la soude 5M, avec une

35

solution saturée de NaCl, puis séché sur MgSO₄. Après évaporation, le solide est trituré dans le TBME, filtré, rincé au TBME puis séché pour donner 17,93 g du composé souhaité.

PF = 102°C

5

5.2. Préparation de l'acide 4-(Pipéridine-2-carbonyl)-pipérazine-1-carboxylique tert-butyl ester

A une solution de 1,79 g du composé obtenu à l'étape 5.1 dans 14 mL d'EtOH, on ajoute sous atmosphère inerte, 3,9 mL de cyclohexadiène puis 1,3 g de Pd/C 10% humidifié à 50%. Le milieu est agité à TA pendant 24 heures puis filtré. Le filtrat est évaporé pour donner 1,02 g du composé souhaité.

5.3. Préparation de l'acide 4-(1-Méthyl-pipéridine-2-carbonyl)-pipérazine-1-carboxylique tert-butyl ester

A une solution de 0,99 g du composé obtenu à l'étape 5.2 dans 11 mL de DCE, on ajoute 0,54 mL de formaldéhyde aqueux à 37% puis 1,41 g de NaBH(OAc)₃ et le milieu est agité 12 h à TA. Le milieu est dilué dans le DCM, filtré sur coton. La phase organique est lavée deux fois avec une solution de NaHCO₃ saturée puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, évaporation des solvants, on récupère 0,84 g du produit attendu.

5.4. Préparation du (1-Méthyl-pipéridin-2-yl)-pipérazine-1-yl-méthanone

A une solution de 0,84 g du composé obtenu à l'étape 5.3 dans 2 mL de DCM, on ajoute 2 mL de TFA. Le milieu est agité 6 h à TA. Le milieu est évaporé, repris plusieurs fois dans le DCM et évaporé pour entraîner le TFA. Le milieu est repris dans le DCM puis traité par une solution de NH₄OH à 10%. La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis évaporée pour donner 0,15 g du produit attendu.

5.5. Préparation de la N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-(4-(1-Méthyl-pipéridine-2-carbonyl)-pipérazin-1-yl)-urée

La procédure est identique à celle décrite dans l'exemple 1 à partir de la 4-(5-cyclohexyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-amine décrite à la préparation 1.3 et du produit obtenu à l'étape 5.4.

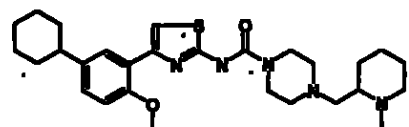
PF = 135°C

35

Exemple 6 : (composé n° 66) N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-(4-(1-Méthyl-pipéridin-2-ylméthyl)-pipérazin-1-yl)-urée

Composé de formule (I) dans laquelle :

$R_1 = 2\text{-OCH}_3$; $R_2 = 5\text{-CyHex}$; $R_3 = 4\text{-(1-Méthyl-pipéridin-2-ylméthyl)}$;
 $n = 2$



5

6.1. Préparation de l'acide 4-(1-Benzoyloxycarbonyl-pipéridin-2-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique tert-butyl ester

A une solution de 14 g du composé préparé à l'étape 5.1 dans 50 mL de THF, on ajoute, à 0°C, 162 mL d'une solution molaire de borane dans le THF sur une période de 30 min. Le milieu est agité à TA pendant 24 heures puis hydrolysé par addition d'eau à 0°C. Après dilution dans l'AcOEt, le milieu est lavé trois fois par une solution de Na_2CO_3 saturée puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO_4 et évaporation, on récupère 12,6 g du composé attendu.

15

6.2. Préparation de l'acide 4-Pipéridin-2-ylméthyl-pipérazine-1-carboxylique tert-butyl ester

A une solution de 6,43 g du composé obtenu à l'étape 6.1 dans 50 mL d'EtOH, on ajoute sous atmosphère Inerte, 14,5 mL de cyclohexadiène puis 3,3 g de Pd/C 10% humidifié à 50%. Le milieu est agité à TA pendant 48 heures puis filtré. Le filtrat est évaporé pour donner 3,63 g du composé souhaité.

20

6.3. Préparation de l'acide 4-(1-Méthyl-pipéridin-2-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique tert-butyl ester

A une solution de 3,34 g du composé préparé à l'étape 6.2 dans 40 mL de DCE, on ajoute 1,91 mL de formaldéhyde aqueux à 37% et quelques billes de tamis moléculaire 4Å puis 5 g de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ et le milieu est agité 48 h à TA. Le milieu est dilué dans le DCM, filtré sur coton. La phase organique est lavée deux fois avec une solution de NaHCO_3 saturée puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO_4 , évaporation des solvants, on récupère 3,28 g du produit attendu.

30

6.4. Préparation du 1-(1-Méthyl-pipéridin-2-ylméthyl)-pipérazine

A une solution de 3,28 g du composé obtenu à l'étape 6.3 dans 1 mL de dioxane, on ajoute 1 mL d'une solution 4 M d'HCl dans le dioxane. Le milieu est agité 48 h

35

à TA. Le milieu est filtré, le solide est rincé à l'éther, puis séché pour donner 2,9 g du composé souhaité.

5 6.5. Préparation de la N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(1-méthyl-pipéridin-2-ylméthyl)-pipérazin-1-yl]-urée

La procédure est identique à celle décrite dans l'exemple 1 à partir de la 4-(5-cyclohexyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-amine décrite à la préparation 1.3 et du composé obtenu à l'étape 6.4.

10 PF = 103°C

32

4

32

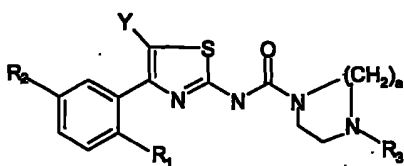
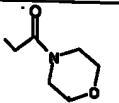
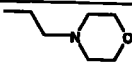
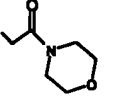
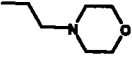
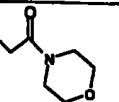


Tableau II

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sel	PF (°C) M
1	-OCH ₃	-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	-	144 °C
2	-OCH ₃	-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	-	96°C
3	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	-	66°C

Tableau II (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sel	PF (°C) M
4	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	-	90°C
5	-OCH ₃			H	2	-	86°C
6	-OCH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	2	7	133°C
7	-OCH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	2	1	45°C
8	-OCH ₃			H	2	-	113°C

W
W

W/O 2006/016439

PCT/FR2006/01729

23

Tableau II (suite)

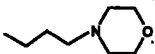
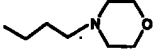
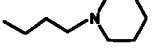
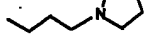
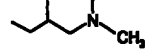
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sel	PF (°C) M
9	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	229°C
10	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	3	HCl	234°C
11	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	202°C
12	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	189°C
13	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	230°C
14	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	145°C

Tableau II (suite)

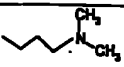
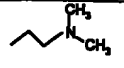
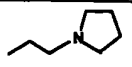
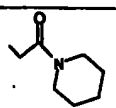
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sel	PF (°C) M
15	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	245°C
16	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	239°C
17	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	3	HCl	223°C
18	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	245°C
19	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	180°C

Tableau II (suite)

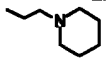
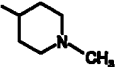
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sol	PF (°C) M
20	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	181°C
21	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	209°C
22	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	200°C
23	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	242°C
24	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	248°C

Tableau II (suite)

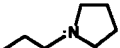
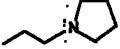
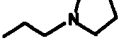
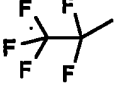
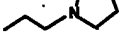
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sel	PF (°C) M
25	-OCH ₃			H	2	-	114°C
26	-OCH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	2	-	65°C
27	-OCH ₃	-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	- /	70°C
28	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	- /	82°C
29	-OCH ₃			H	2	HCl	MH ⁺ = 534 à 6,14 min

Tableau II (suite)

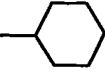
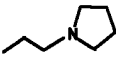
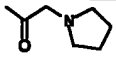
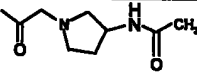
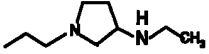
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sol	PF (°C) -M
30	-OCH ₃			H	2	-	MH ⁺ = 498 à 6,52 min
31	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	-	89°C
32	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	3	-	MH ⁺ = 543 à 5,85 min
33	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	-	MH ⁺ = 501 à 5,03 min

Tableau II (suite)

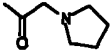
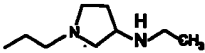
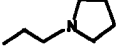
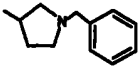
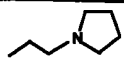
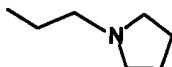
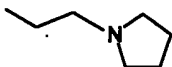
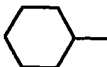
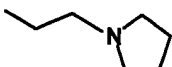
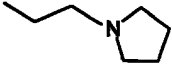
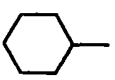
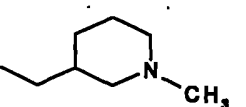
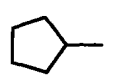
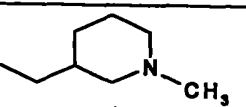
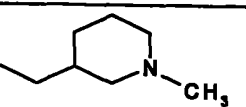
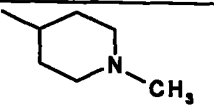
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sol	PF (°C) M
34	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	3	-	MH ⁺ = 488 à 8,04 min
35	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	3	HCl	MH ⁺ = 515 à 8,77 min
36	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		F	2	-	63°C
37	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	-	63°C

Tableau II (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sel	PF (°C) M
38	-OCH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	2	HCl	MH ⁺ = 500 à 6,98 mln
39	-OCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		H	2	-	96°C
40	-OCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	2	-	130°C
41	-OCH ₂ CH ₃			H	2	-	88°C
42	-OCH ₃	-CH ₂ CH ₃		H	2	-	100°C

36

Tableau II (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sol	PF (°C) M
43	-OCH ₃			H	2	-	108°C
44	-OCH ₃			H	2	-	98°C
45	-OCH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	2	-	90°C
46	-OCH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	2	-	88°C

32

W/O 2006/016039

4

PCV/R2005/001729

35

Tableau II (suite)

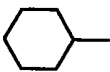
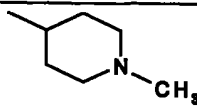
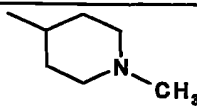
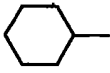
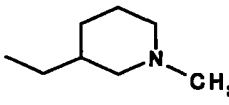
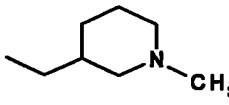
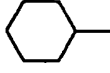
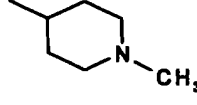
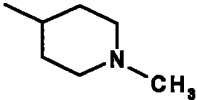
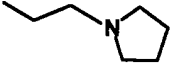
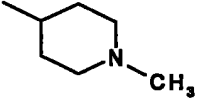
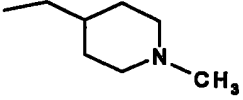
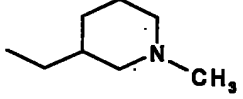
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sel	PF (°C) M
47	-OCH ₃			H	2	-	103°C
48	-OCH ₃			H	2	-	98°C
49	-OCH ₂ CH ₃			H	2	-	109°C
50	-OCH ₂ CH ₃			H	2	-	108°C
51	-OCH ₂ CH ₃			H	2	-	108°C

Tableau II (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sel	PF (°C) M
52	-OCH ₂ CH ₃			H	2	-	98°C
53	-OCH ₂ CH ₃			H	2	-	75°C
54	-OCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	2	-	140°C
55	-OCH ₃			H	2	-	102°C
58	-OCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	2	-	91°C

W/O 2006/016039

25

PCT/FR2006/01729

55

W/O 2006/016439

34

PC/FR2005001729

32

Tableau II (suite)

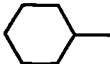
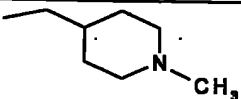
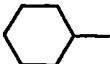
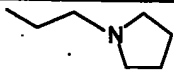
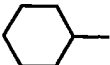
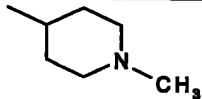
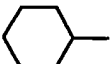
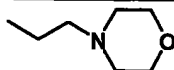
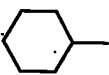
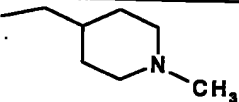
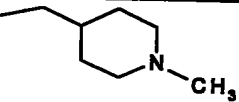
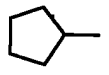
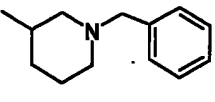
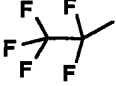
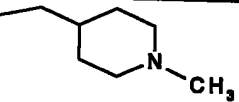
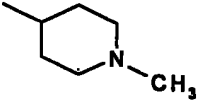
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sel	PF (°C) M
57	-OCH ₂ CH ₃			H	2	-	110°C
58	-OCH ₃			F	2	HCl	MH ⁺ = 516 à 6,79 min
59	-OCH ₃			F	2	HCl	MH ⁺ = 515 à 6,01 min
60	-OCH ₃			F	2	HCl	MH ⁺ = 532 à 6,91 min

Tableau II (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sol	PF (°C) M
61	-OCH ₃			H	2	-	118°C
62	-OCH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	2	-	84°C
63	-OCH ₃			H	2	-	79°C
64	-OCH ₃			H	2	-	97°C
65	-OCH ₃			H	2	-	172°C

23

WO 2006/016039

38

PCT/FR2005/001729

39

Tableau II (suite)

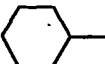
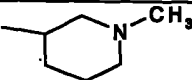
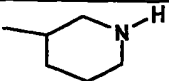
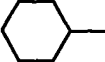
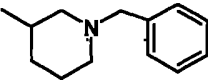
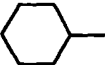
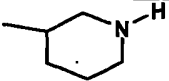
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sel	PF (°C) M
66	-OCH ₃			H	2	-	107°C
67	-OCH ₃			H	2	-	83°C
68	-OCH ₃			H	2	-	90°C
69	-OCH ₃			H	2	3 HCl	240°C

Tableau II (suite)

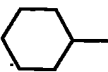
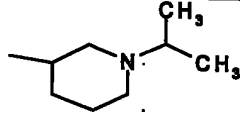
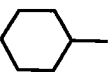
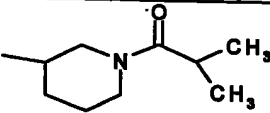
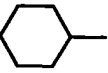
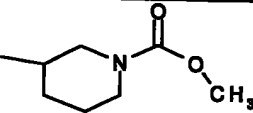
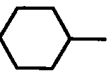
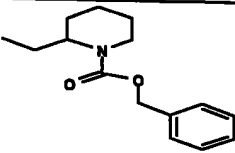
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	Sol	PF (°C) M
70	-OCH ₃			H	2	-	130°C
71	-OCH ₃			H	2	-	127°C
72	-OCH ₃			H	2	-	125°C
73	-OCH ₃			H	2	-	122°C

Tableau II (suite)

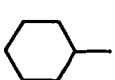
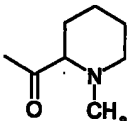
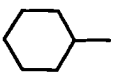
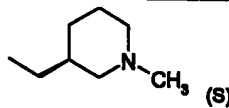
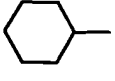
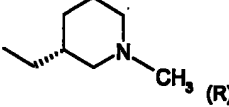
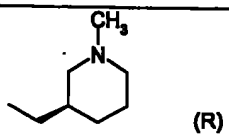
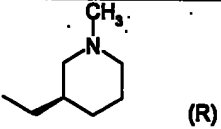
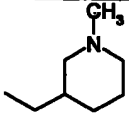
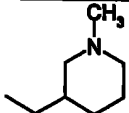
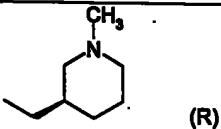
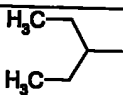
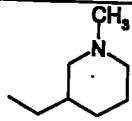
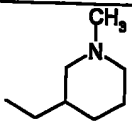
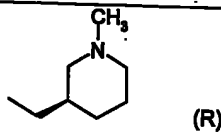
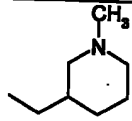
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	Sel	PF (°C) M
74	-OCH ₃			H	2	-	135°C
75	-OCH ₃		 (S)	H	2	-	107°C
76	-OCH ₃		 (R)	H	2	-	108°C
77	-OCH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃	 (R)	H	2	-	85°C

Tableau II (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	Sol	PF (°C) M
78	-OCH ₃		 (R)	H	2	-	94°C
79	-OCH ₃	-(CH ₂) ₆ CH ₃		H	2	-	88°C
80	-OCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₆ CH ₃		H	2	-	85°C
81	-OCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₆ CH ₃	 (R)	H	2	-	75°C

47

Tableau II (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	Sol	PF (°C) M
82	-OCH ₃			H	2	-	85°C
83	-OCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	-	74°C
84	-OCH ₂ CH ₃		 (R)	H	2	-	92°C
85	-O(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		H	2	-	73°C

47

Tableau II (suite)

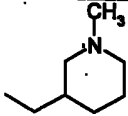
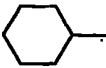
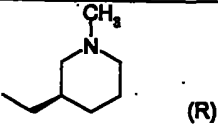
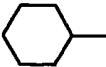
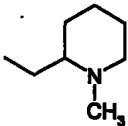
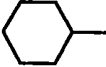
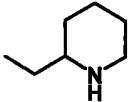
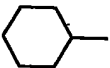
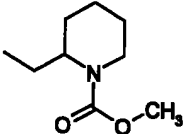
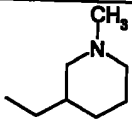
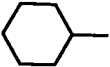
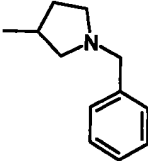
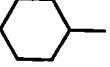
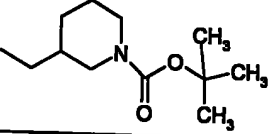
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	Sol	PF (°C) M
86	-OCH ₃	-CH ₂ CH ₃		H	2	-	88°C
87	-OCH ₂ CH ₃			H	2	-	98°C, 103°C
88	-OCH ₃			H	2	-	103°C
89	-OCH ₃			H	2	-	121°C

Tableau II (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	Sol	PF (°C) M
90	-OCH ₃			H	2	-	119°C
91	-OCH ₃	-CH ₃		H	2	-	85°C
92	-OCH ₃			H	2	-	85°C
93	-OCH ₃			H	2	-	125°C

472

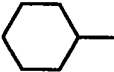
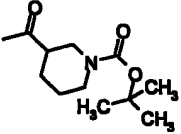
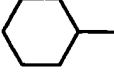
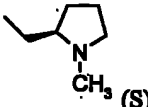
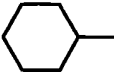
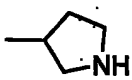
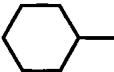
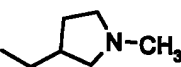
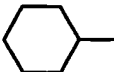
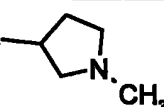
WO 2006/016439

54

PCT/FR2005/001729

472

Tableau II (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	Sel	PF (°C) M
94	-OCH ₃			H	3	-	112°C
95	-OCH ₃			H	2	-	101°C
96	-OCH ₃			H	2	-	215°C
97	-OCH ₃			H	2	-	103°C
98	-OCH ₃			H	2	-	106°C

43

WO 2006/016139

66

PCT/FR2005/001729

43

Tableau II (suite)

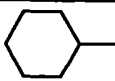
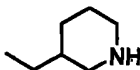
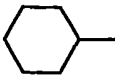
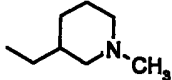
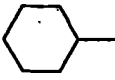
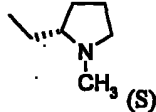
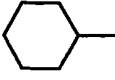
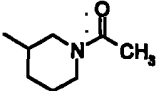
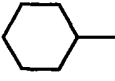
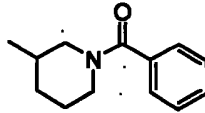
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	Sol	PF (°C) M
99	-OCH ₃			H	2	-	128°C
100	-OCH ₃			H	3	-	88°C
101	-OCH ₃			H	2	-	122°C
102	-OCH ₃			H	2	-	146°C
103	-OCH ₃			H	2	-	132°C

Tableau II (suite)

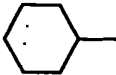
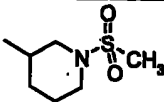
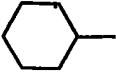
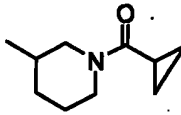
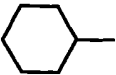
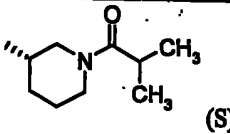
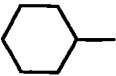
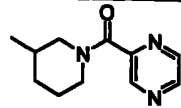
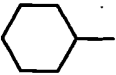
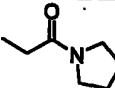
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	Sol	PF (°C) M	Autre analyse
104	-OCH ₃			H	2	-	132°C	
105	-OCH ₃			H	2	-	119°C	-
106	-OCH ₃			H	2	-	118°C	-
107	-OCH ₃			H	2	-	-	MH ⁺ = 590 à 7,52 min
108	-OCH ₃			H	2	-	-	C : 63,17 H : 7,20 N : 13,51

Tableau II (suite)

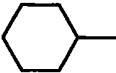
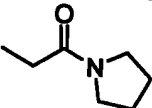
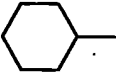
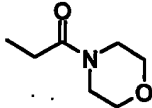
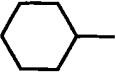
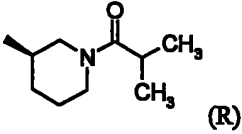
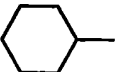
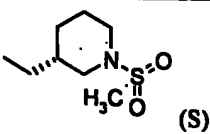
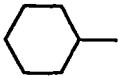
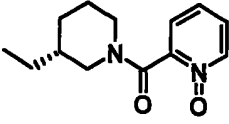
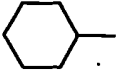
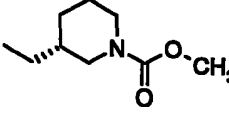
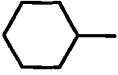
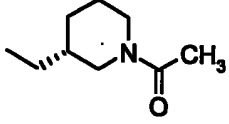
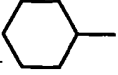
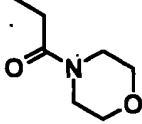
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	Sol	PF (°C) M	Autre analyse
109	-OCH ₂ CH ₃			H	2	-	111°C	-
110	-OCH ₂ CH ₃			H	2	-	113°C	-
111	-OCH ₃		 (R)	H	2	-	98°C	$\alpha_D = -6,2^\circ$ c = 1,0 M MeOH
112	-OCH ₃		 (S)	H	2	-	158°C	-

Tableau II (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	Sol	PF (°C) M
113	-OCH ₃		 (S)	H	2	-	158°C
114	-OCH ₃		 (S)	H	2	-	125°C
115	-OCH ₃		 (S)	H	2	-	157°C
116	-OCH ₃			H	2	-	118°C

45

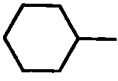
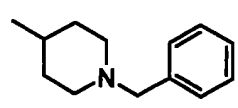
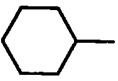
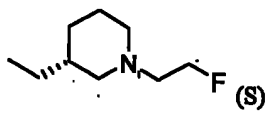
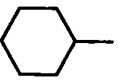
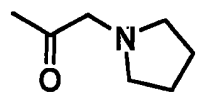
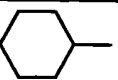
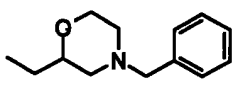
WO 2006/016039

70

PCT/FR2005/001729

45

Tableau II (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	Sel	PF (°C) M
117	-OCH ₃			H	2	-	81°C
118	-OCH ₃			H	2	-	91°C
119	-OCH ₃			H	2	-	117°C
120	-OCH ₃			H	2	-	78°C

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

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

Parmi les chimiokines, on distingue le hMCP-1 (de l'anglais human Monocyte Chemotactic Protein) qui appartient au groupe des CC chimiokines et qui est un agoniste naturel du récepteur CCR2b.

On a mesuré l'activité inhibitrice des composés selon l'invention sur des cellules exprimant le récepteur CCR2b humain. La concentration d'agoniste naturel hMCP-1 qui inhibe 50 % (CI_{50}) de l'activité du récepteur CCR2b est de 0,57 nM. Les composés selon l'invention présentent une CI_{50} généralement inférieure à 0,1 μ M. Par exemple, le composé n° 14 a présenté une CI_{50} de 0,0033 μ M; le composé n° 28 a présenté une CI_{50} de 0,028 μ M; le composé n° 55 a présenté une CI_{50} de 0,014 μ M.

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

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

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

On a également mesuré l'activité inhibitrice des composés selon l'invention sur des PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cells) infectées par le virus VIH-1 Bal, selon une technique adaptée de celle décrite par V. Dolle et col., J. Med. Chem., 2000, 43, 3949, 3962. Selon cette technique, les PBMC sont infectés par le VIH-1 Bal puis les composés à tester sont ajoutés dans le milieu de culture pendant 5 jours. Au

terme de cette exposition, on mesure dans le surnageant le taux de transcriptase reverse qui est corrélié avec le niveau de réplication virale dans les cellules.

Dans ces conditions, l'AZT, molécule de référence qui inhibe la réplication virale présente une CI_{50} inférieure à 1 μ M. Des composés selon l'invention présentent également des CI_{50} inférieures à 1 μ M. Par exemple, le composé n° 30 a montré une CI_{50} de 0,6 μ M.

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

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

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

- les maladies et les syndromes immuno-inflammatoires aigus et chroniques comme l'athérosclérose, les resténoses, les maladies pulmonaires chroniques, en particulier COPD (de l'anglais chronic obstructive pulmonary disease); le syndrome de détresse respiratoire; l'hyperactivité bronchique; les colites; la silicose; les pathologies fibreuses, les fibroses pulmonaires, les fibroses kystiques; les infections virales ou bactériennes, SIDA, méningite, malaria, lèpre, tuberculose, herpès, infections par cytomégalovirus; les chocs septiques, la septicémie, les chocs endotoxiques; les rejets de greffes; les pathologies osseuses telles que l'ostéoporose, les ostéoarthrites; les conjonctivites; les dermatites atypiques ou de contact; les eczémas; les glomérulonéphrites; les pancréatites; les colites ulcéreuses, les maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, la sclérose amyotrophique latérale, la maladie de Crohn, le lupus érythémateux, la sclérodermie, le psoriasis; la maladie de Parkinson; la maladie d'Alzheimer; le diabète; la cachexie; l'obésité;
- le traitement de la douleur, en particulier neuropathique et inflammatoire;
- les maladies allergiques comme les maladies respiratoires allergiques, l'asthme, les rhinites, l'hypersensibilité pulmonaire, l'hypersensibilité retardée;
- les maladies et les désordres dans lesquels les processus angiogéniques sont impliqués comme les cancers (angiogénèse intratumorale), les maladies rétiennes (dégénérescence maculaire liée à l'âge : DMLA);

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

5 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou solvat dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

10 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.

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

20 Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, 25 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 :

30	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
35	Stéarate de magnésium	3,0 mg

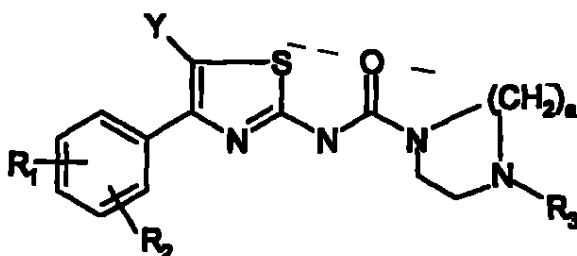
Par voie orale, la dose de principe actif administrée par jour peut atteindre 0,1 à 1000 mg/kg, en une ou plusieurs prises.

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la
5 pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

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

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) suivante :



(I)

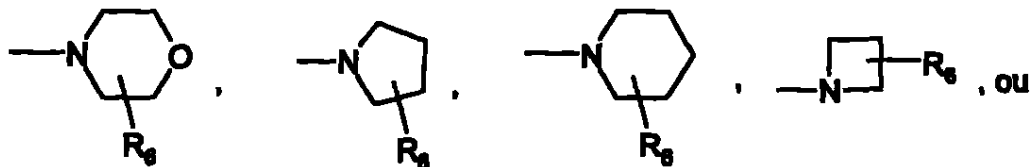
dans laquelle :

- (I) R_1 est sélectionné dans le groupe constitué par H, halogène, (C_1-C_8) alkyle, trifluoro (C_1-C_4) alkyle, -OH, -O (C_1-C_8) alkyle, -O-trifluoro (C_1-C_8) alkyle, -O (C_2-C_{10}) cycloalkyl (C_1-C_8) alkyle, -O (C_2-C_{10}) cycloalkyle, -O-CH₂-CH=CH₂, et (C_1-C_4) alkylthio ;
- (II) R_2 est sélectionné dans le groupe constitué par H, halogène, -OH, (C_1-C_8) alkyle, trifluoro (C_1-C_4) alkyle, perfluoro (C_1-C_4) alkyle, (C_2-C_{10}) cycloalkyle, -O (C_1-C_8) alkyle, -O (C_2-C_{10}) cycloalkyl (C_1-C_8) alkyle, -O (C_2-C_{10}) cycloalkyle, -O-CH₂-CH=CH₂, et (C_2-C_8) cycloalkyl (C_1-C_8) alkyle ;
- (III) Y représente un atome d'hydrogène ou un halogène ;
- (IV) R_3 représente :

a1) un groupe de formule $-(CH_2)_p-A$

dans laquelle p représente 0, 1, 2, 3 ou 4 et :

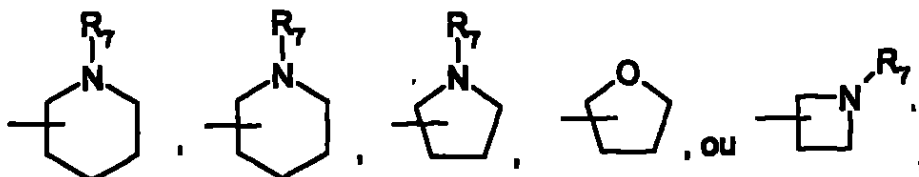
- lorsque p représente 2, 3 ou 4, A représente un groupe de formule :



-NR₄R₅,

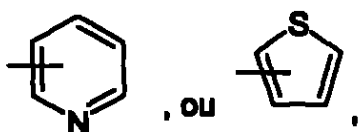
- dans laquelle R_6 est sélectionné dans le groupe constitué par H, F, (C_1-C_4) alkyle, $-(CH_2)_n$ OH, $-(CH_2)_n$ O (C_1-C_4) alkyle, et $-(CH_2)_n$ NR₄R₅, où n représente 0, 1 ou 2 et R_4 et R_5 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_8) alkyle, un groupe -CO (C_1-C_4) alkyle, ou -CO-O (C_1-C_8) alkyle;

- ou, lorsque p représente 1, 2, 3 ou 4, A représente un groupe de formule :



5 dans laquelle R_7 est sélectionné dans le groupe constitué par H, (C_1-C_8) alkyle, $-CO-(C_1-C_8)$ alkyle, benzyle, $-CO-O-(C_1-C_8)$ alkyle, $-CO-O$ -benzyle, $-CO$ -phenyl, $-CO$ -hétéroaryle, $-CO-(C_2-C_{10})$ cycloalkyle, $-SO_2-(C_1-C_8)$ alkyle, $-SO_2-(C_2-C_8)$ cycloalkyle, et $-SO_2$ -hétéroaryle ;

10 - ou, lorsque p représente 0, 1, 2, 3 ou 4, A représente un groupe de formule :

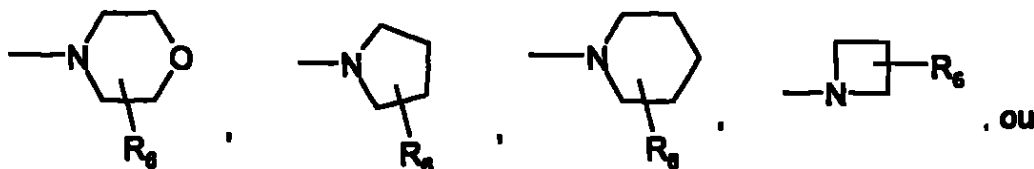


ledit groupe étant éventuellement substitué par un groupe (C_1-C_4) alkyle;

a2) un groupe de formule $-(CH_2)_p-CO-A$

15 dans laquelle p représente 1, 2, 3 ou 4,

- A représente un groupe de formule :



$-NR_4R_5$,

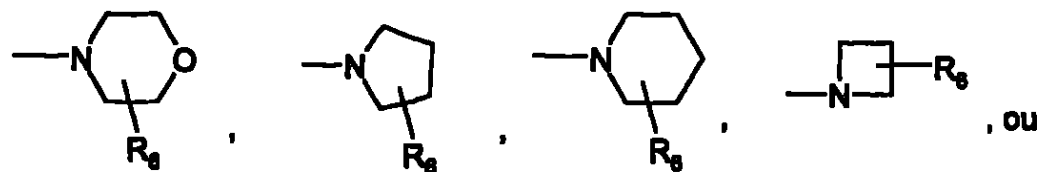
dans laquelle R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis dans ce qui précède;

20

a3) un groupe de formule $-CO(CH_2)_p-A$

dans laquelle p représente 0, 1, 2, 3 ou 4,

- lorsque p représente 1, 2, 3 ou 4, A représente un groupe de formule :



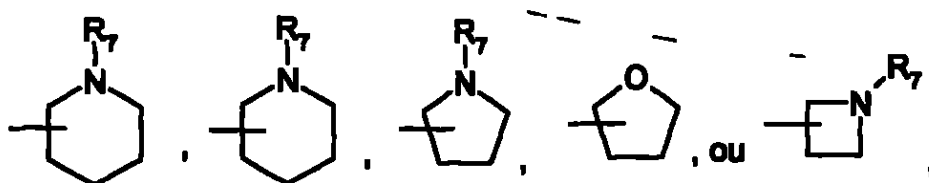
25

$-NR_4R_5$,

dans laquelle R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis dans ce qui précède;

- ou, lorsque p représente 0, 1, 2, 3 ou 4, A représente un groupe de formule :

5



dans laquelle R_7 est tel que défini précédemment ;

- ou, lorsque p représente 0, 1, 2, 3 ou 4, A représente un groupe de formule :

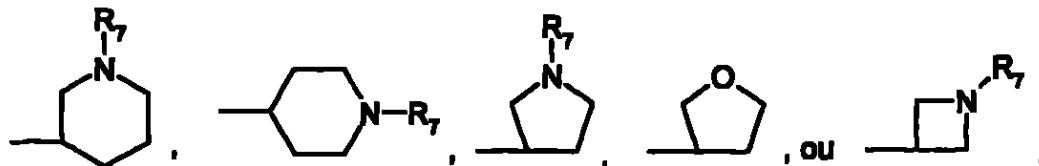
10



ledit groupe étant éventuellement substitué par un groupe (C_1-C_4) alkyle;

a4) un groupe $-B$

15 dans lequel B représente un groupe de formule :

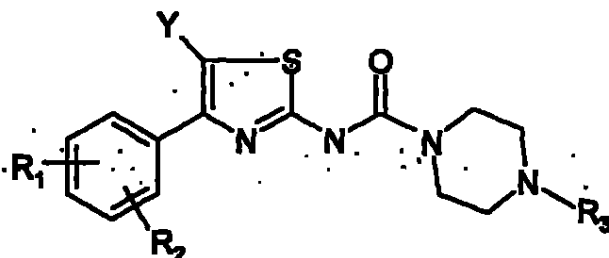


dans laquelle R_7 est tel que défini précédemment;

- (v) a représente 2 ou 3;

20 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrates ou de solvates.

2. Composé selon la revendication 1, de formule (I.a) suivante :



(I.a)

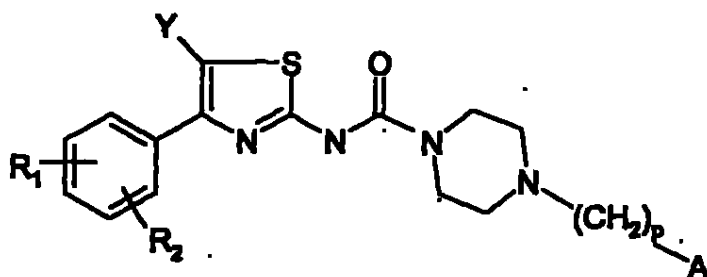
dans laquelle :

R₁, R₂, R₃ et Y sont tels que définis précédemment,

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

5

3. Composé selon la revendication 1, de formule (I.b) suivante :

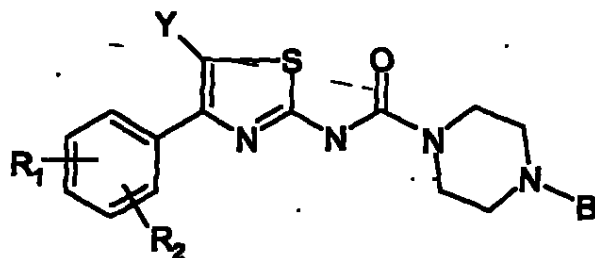


(I.b)

10 dans laquelle R₁, R₂, Y, p et A sont tels que définis précédemment, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrates ou de solvats.

4. Composé selon la revendication 1, de formule (I.c) suivante :

15



(I.c)

dans laquelle R₁, R₂, Y et B sont tels que définis précédemment,

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

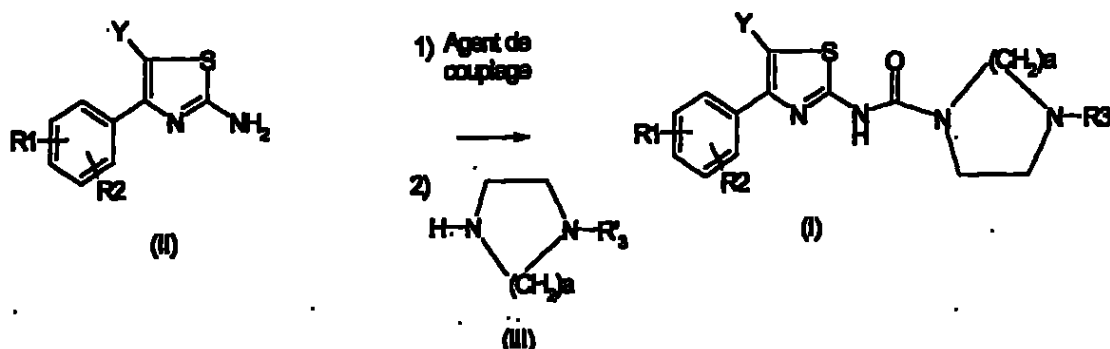
5. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, choisis parmi :

- (R)-N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(1-méthyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazin-1-yl]-urée,
- 5 • N-[4-(2-méthoxy-5-propoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-morpholin-4-yl-éthyl)-pipérazin-1-yl]-urée,
- N-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(3-pipéridin-1-yl-propyl)-pipérazin-1-yl]-urée,
- N-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-diméthylamino-éthyl)-pipérazin-1-yl]-urée,
- 10 • N-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-pipérazin-1-yl]-urée,
- N-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-thiophén-2-yl-éthyl)-pipérazin-1-yl]-urée,
- 15 • N-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-[2-(tétrahydro-furan-2-yl)-éthyl]-pipérazin-1-yl]-urée,
- N-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-acétyl)-pipérazin-1-yl]-urée,
- N-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-[2-(3-éthylamino-pyrrolidin-1-yl)-éthyl]-pipérazin-1-yl]-urée,
- 20 • N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-pipérazin-1-yl]-urée,
- N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(1-benzyl-pipéridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-urée,
- 25 • N-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-pyridin-4-yl-éthyl)-pipérazin-1-yl]-urée,
- N-[4-(2-méthoxy-5-pentafluoroéthyl-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-pipérazin-1-yl]-urée,
- N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(1-isopropyl-pipéridin-3-yl)-pipérazin-1-yl]-urée,
- 30 • N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-pipérazin-1-yl]-urée,
- N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-5-fluoro-thiazol-2-yl]-N'-[4-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-pipérazin-1-yl]-urée,
- 35 • N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-pipérazin-1-yl]-urée,

- N-[4-(5-cyclohexyl-2-éthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yl-éthyl)-pipérazin-1-yl]-urée,
- N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-oxo-2-morpholino-4-yl-éthyl)-pipérazin-1-yl]-urée,
- 5 • N-[4-(5-cyclohexyl-2-éthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(2-oxo-2-morpholino-4-yl-éthyl)-pipérazin-1-yl]-urée,
- (S) N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(1-sulfométhyl-piperidin-3-yl-méthyl)-pipérazin-1-yl]-urée,
- N-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-N'-[4-(1-oxo-1-(1-oxo-pyridine-2yl)-méth-1-yl-piperidin-3-yl-méthyl)-pipérazin-1-yl]-urée,

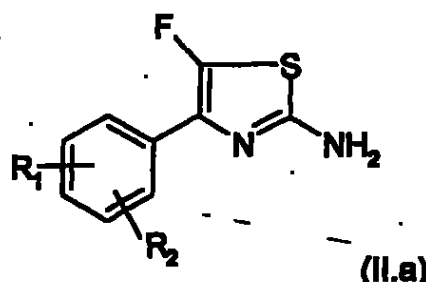
6. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, comprenant l'étape consistant à faire réagir un composé de

15 formule (II) avec un dérivé amine de formule (III) :



dans lesquelles R_1 , R_2 , Y , R_3 et a sont tels que définis dans la revendication 1 et R'_3 représente un groupe précurseur de R_3 ou un groupe R_3 tel que défini dans la revendication 1, en présence d'un agent de couplage et dans un solvant tel que le dichlorométhane, le diméthylformamide, le toluène, en présence d'une base telle que la triéthylamine, K_2CO_3 , à une température variant de 0°C à 100°C .

25 7. Composé de formule (II.a) suivante:



dans laquelle :

- R₁ représente un atome d'halogène, un groupe -O-(C₁-C₈)alkyle, -O-(C₃-C₁₀)cycloalkyl(C₁-C₈)alkyle ;
- 5 - R₂ représente un groupe -O-(C₁-C₈)alkyle, (C₁-C₈)alkyle, (C₃-C₁₀)cycloalkyle, trifluoro(C₁-C₄)alkyle, perfluoro(C₁-C₄)alkyle.

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

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

10. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à
20 la prévention des maladies et des syndromes immuno-inflammatoires aigus ou chroniques, tels que l'athérosclérose, des maladies allergiques ainsi que des maladies dans lesquelles les processus angiogéniques sont impliqués.

11. Utilisation d'un composé de formule (I) selon la revendication 10 pour la
25 préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention des cancers dans lesquels les processus angiogéniques sont impliqués.

12. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à
30 la prévention des maladies virales ou bactériennes, les pathologies cardiaques, l'obésité.

13. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention des maladies liées à une modulation de l'activité du récepteur CCR2b.

52

T 100

(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
16 Febrero 2006 (16.02.2006)

PCT

(10) Número de publicación Internacional
WO 2006/016039 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 277/40, 277/44, 417/12, A61K 31/551, 31/427,
31/498, A61P 37/00, 29/00, 31/00, 9/00, 3/04

(21) Número de solicitud Internacional:
PCT/FR2005/001728

(22) Fecha de presentación Internacional:
5 Julio 2005 (05.07.2005)

(25) Idioma de la presentación:
Francés

(26) Idioma de la publicación:
Francés

(30) Datos de prioridad:
0407895 9 Julio 2004 (09.07.2004) FR

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
EE.UU.): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 París (FR).

(72) Inventores; E
(75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.):
CASELLAS, Pierre [FR/FR]; 10, rue Carl Von Linné, F-
34090 Montpellier (FR). FLOUTARD, Daniel [FR/FR]; 5,
allée des Cigales, F-34980 Combeblaux (FR). FRAISSE,
Pierre [FR/FR]; 76, rue Serge Lifar, F-34080 Montpellier
(FR). JEGHAM, Samir [TN/FR]; 206, rue des Asphodèles,
F-34980 Montferrier-sur-Lez (FR).

(74) Agente: RABOIN, Jean-Christophe; Sanofi-Aventis, 174,
avenue de France, F-75013 París (FR).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG,
AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

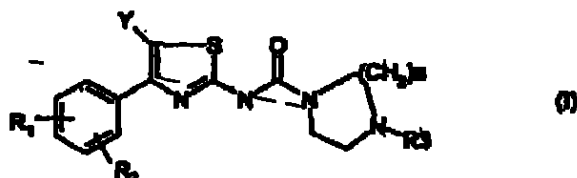
(84) Estados designados (a menos que se
indique otra cosa, para todo tipo de protección regional
disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasática (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, 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).

Publicada:

- Con informe de búsqueda internacional.
- Antes de expirar el plazo previsto para la modificación de
las reivindicaciones, se volverá a publicar si se reciben las
modificaciones.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace referencia
a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al
comienzo de cada índice regular del Boletín PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE 2-CARBAMIDA-4-FENILTIAZOL, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN
TERAPÉUTICA



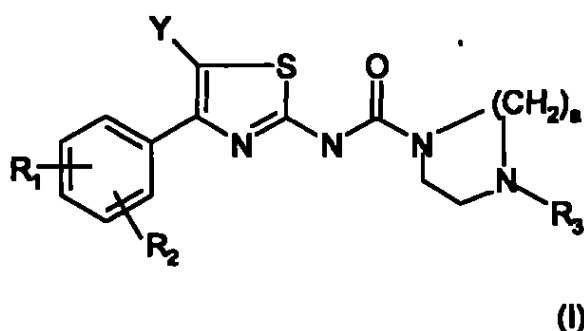
(57) Resumen: La invención tiene por objeto derivados de 2-carbamida-feniltiazol, de fórmula general (I) siguiente: la
invención tiene igualmente por objeto composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula general (I).

WO 2006/016039 A1

DERIVADOS DE 2-CARBAMIDA-4-FENILTIAZOL, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

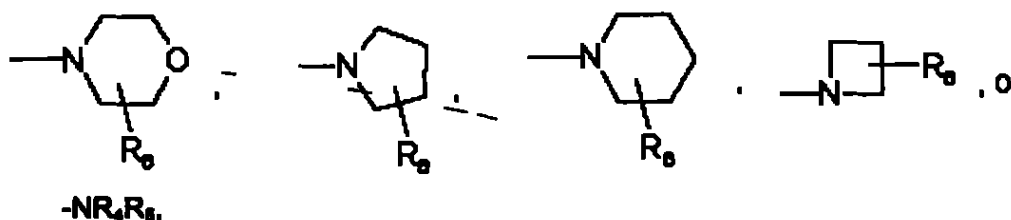
La invención se refiere a derivados de 2-carbamida-4-feniltiazol, a su preparación y a su aplicación en terapéutica.

- 5 La invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I) siguiente:



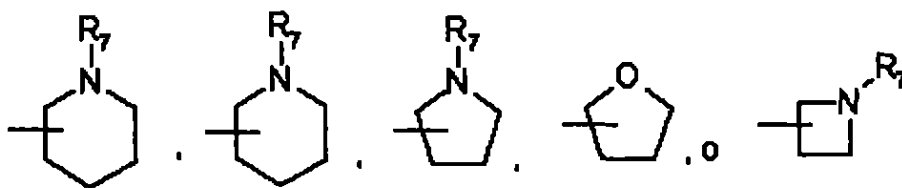
en la que:

- 10 - (i) R_1 se selecciona del grupo constituido por H, halógeno, alquilo(C_1-C_8), trifluoroalquilo(C_1-C_4), -OH, -O-alquilo(C_1-C_8), -O-trifluoroalquilo(C_1-C_8), -O-cicloalquil(C_3-C_{10})alquilo(C_1-C_8), -O-cicloalquil(C_3-C_{10}), -O- $CH_2-CH=CH_2$, y alquiltio(C_1-C_4);
- 15 - (ii) R_2 se selecciona del grupo constituido por H, halógeno, -OH, alquilo(C_1-C_8), trifluoroalquilo(C_1-C_4), perfluoroalquilo(C_1-C_4), cicloalquilo(C_3-C_{10}), -O-alquilo(C_1-C_8), -O-cicloalquil(C_3-C_{10})alquilo(C_1-C_8), -O-cicloalquil(C_3-C_{10}), -O- $CH_2-CH=CH_2$, y cicloalquil(C_3-C_8)alquilo(C_1-C_8);
- (iii) Y representa un átomo de hidrógeno o un halógeno;
- (iv) R_3 representa:
- 20 a1) un grupo de fórmula $-(CH_2)_p-A$
 en la que p representa 0, 1, 2, 3 ó 4 y :
 - cuando p representa 2, 3 ó 4, A representa un grupo de fórmula:



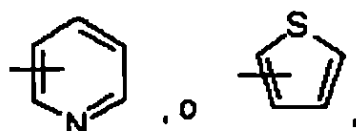
- 25 en la que R_6 se selecciona del grupo constituido por H, F, alquilo(C_1-C_4), - $(CH_2)_nOH$, - $(CH_2)_nO$ alquilo(C_1-C_4), y - $(CH_2)_nNR_4R_5$, en la que n representa 0, 1 ó 2 y R_4 y R_5 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_8), -COalquilo(C_1-C_4), o -CO-O-alquilo(C_1-C_8);

- o, cuando p representa 1, 2, 3 ó 4, A representa un grupo de fórmula:



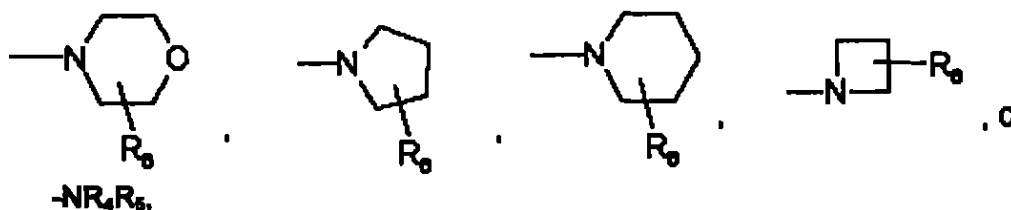
en la que R_7 se selecciona del grupo constituido por H, alquilo(C_1-C_8), -CO-alquilo(C_1-C_8), bencilo, -CO-O-alquilo(C_1-C_8), -CO-O-bencilo, -CO-fenilo, -CO-heteroarilo, -CO-cicloalquilo(C_3-C_{10}), -SO₂-alquilo(C_1-C_8), -SO₂-cicloalquilo(C_3-C_8), y -SO₂-heteroarilo;

- o, cuando p representa 0, 1, 2, 3 ó 4, A representa un grupo de fórmula:



estando dicho grupo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo(C_1-C_4);

a2) un grupo de fórmula $-(CH_2)_p-CO-A$
 en la que p representa 1, 2, 3 ó 4,
 - A representa un grupo de fórmula:

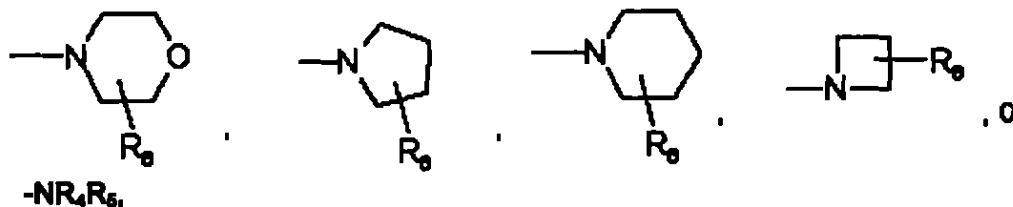


-NR₄R₅,

en la que R₄, R₅ y R₆ son tales como se han definido en el texto anterior;

a3) un grupo de fórmula $-CO(CH_2)_p-A$
 en la que p representa 0, 1, 2, 3 ó 4

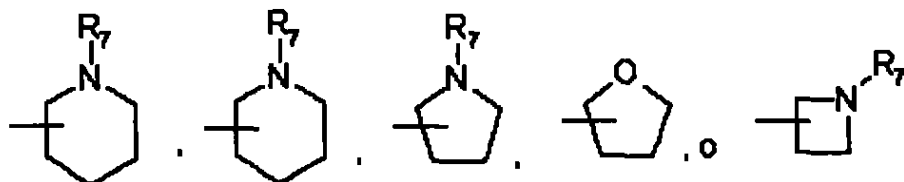
- cuando p representa 1, 2, 3 ó 4, A representa un grupo de fórmula:



-NR₄R₅,

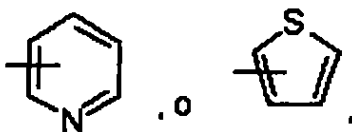
en la que R₄, R₅ y R₆ son tales como se han definido en el texto anterior;

- o, cuando p representa 0, 1, 2, 3 ó 4, A representa un grupo de fórmula:



en la que R_7 es tal como se ha definido anteriormente;

- o, cuando p representa 0, 1, 2, 3 ó 4, A representa un grupo de fórmula:

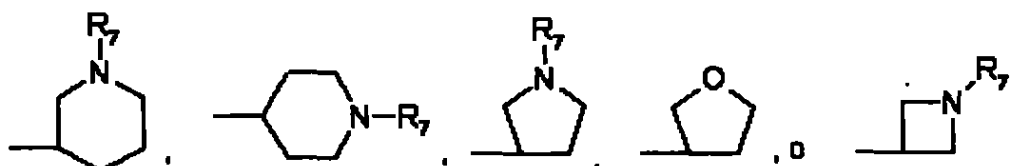


estando dicho grupo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo (C_1 -

5 C_4);

a4) un grupo -B

en el que B representa un grupo de fórmula:



en la que R_7 es tal como se ha definido anteriormente;

10

- (v) a representa 2 ó 3.

Un halógeno preferido es flúor.

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

15

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

Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos aceptables desde un punto de vista farmacéutico, aunque las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de la fórmula (I) también forman parte de la invención.

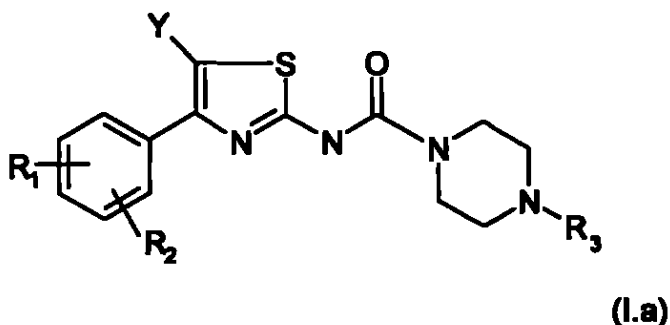
20

Los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en 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. Dichos hidratos y solvatos también forman parte de la invención.

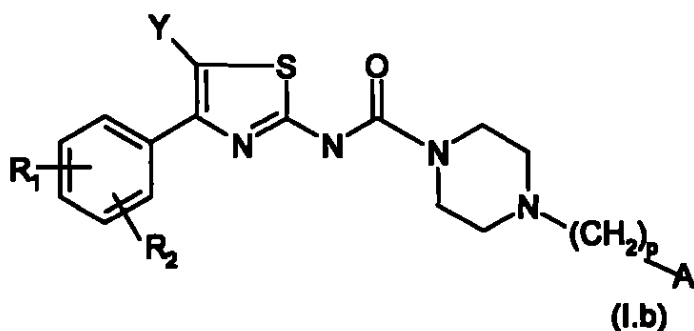
25

En el marco de la presente invención se entiende por:

- C_{t-z} donde t y z pueden tener los valores de 1 a 10, una cadena carbonada que puede tener de t a z átomos de carbono, por ejemplo, C_{1-3} una cadena carbonada que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono;
 - Hal: un átomo de halógeno tal como flúor, cloro, bromo o yodo;
 - 5 - un grupo alquilo: un grupo alifático saturado lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno. Como ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, pentilo, 2-fluoroetilo, etc;
 - 10 - un grupo cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico. Como ejemplos, se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc;
 - 15 - un grupo alcoxi: un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;
 - 15 - un grupo heteroarilo: un grupo arilo que tiene uno o varios heteroátomos, sustituido opcionalmente con otro heteroátomo. Como ejemplos, se pueden citar los grupos piracina, pirimidina, piridacina, piridina, triacina, triazol, tiazol, oxazol, pirazol, imidazol, oxopiridina, etc;
 - 20 - un grupo perfluoroalquilo: un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente, en el que todos los átomos de carbono están sustituidos con átomos de flúor.
- Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un primer grupo de compuestos de fórmula (I.a) siguiente:



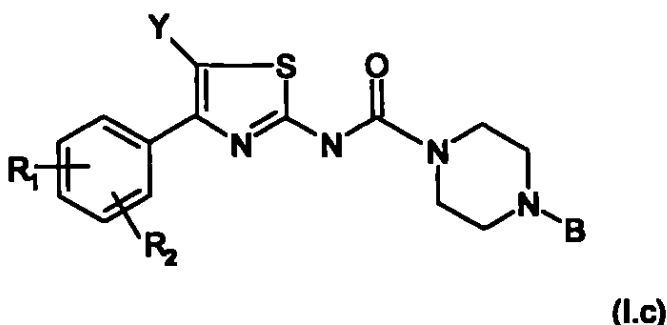
- en la que R_1 , R_2 , R_3 e Y son tales como se han definido anteriormente.
- 25 Los compuestos de la invención de fórmula (I.a) son aquellos en los que R_1 está en posición 2 y R_2 está en posición 5 del fenilo.
- Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un segundo grupo de compuestos de fórmula (I.b) siguiente:



en la que R_1 , R_2 , Y, p y A son tales como se han definido anteriormente.

Los compuestos de la invención de fórmula (I.b) son aquellos en los que R_1 está en posición 2 y R_2 está en posición 5 del fenilo.

5 Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un tercer grupo de compuestos de fórmula (I.c) siguiente:



en la que R_1 , R_2 , Y y B son tales como se han definido anteriormente.

10 Los compuestos de la invención de fórmula (I.c) son aquellos en los que R_1 está en posición 2 y R_2 está en posición 5 del fenilo.

Otros compuestos de la invención son aquellos en los que:

- R_1 representa un grupo -O-alkilo(C_1 - C_8) y/o;
- R_2 representa un grupo alkilo(C_1 - C_8), cicloalkilo(C_3 - C_{10}),
- 15 perfluoroalkilo(C_1 - C_4), -O-alkilo(C_1 - C_8).

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

- (R)-N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-piperacín-1-il]-urea (compuesto n° 76),
- 20 • N-[4-(2-metoxi-5-propoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperacín-1-il]-urea (compuesto n° 1),
- N-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperacín-1-il]-urea (compuesto n° 11),
- N-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-dimetilamino-etil)-
- 25 piperacín-1-il]-urea (compuesto n° 16),

- N-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperacin-1-il]-urea (compuesto n° 20),
- N-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-tiofen-2-il-etil)-piperacin-1-il]-urea (compuesto n° 21),
- 5 • N-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-[2-(tetrahidro-furan-2-il)-etil]-piperacin-1-il]-urea (compuesto n° 22),
- N-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-piperacin-1-il]-urea (compuesto n° 31),
- N-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-[2-(3-etilamino-pirrolidin-1-il)-etil]-piperacin-1-il]-urea (compuesto n° 33),
- 10 • N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperacin-1-il]-urea (compuesto n° 47),
- N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(1-bencil-piperidin-3-il)-piperacin-1-il]-urea (compuesto n° 68),
- 15 • N-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-piridin-4-il-etil)-piperacin-1-il]-urea (compuesto n° 28),
- N-[4-(2-metoxi-5-pentafluoroetil-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperacin-1-il]-urea (compuesto n° 29),
- N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(1-isopropil-piperidin-3-il)-piperacin-1-il]-urea (compuesto n° 70),
- 20 • N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperacin-1-il]-urea (compuesto n° 30),
- N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-tiazol-2-il]-N'-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperacin-1-il]-urea (compuesto N° 59),
- 25 • N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperacin-1-il]-urea (compuesto n° 108),
- N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperacin-1-il]-urea (compuesto n° 109),
- N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-oxo-2-morfolino-4-il-etil)-piperacin-1-il]-urea (compuesto n° 116),
- 30 • N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-oxo-2-morfolino-4-il-etil)-piperacin-1-il]-urea (compuesto n° 110),
- (S) N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(1-sulfometil-piperidin-3-il-metil)-piperacin-1-il]-urea (compuesto n° 112),
- 35 • N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(1-oxo-1-(1-oxo-piridin-2-il)met-1-il-piperidin-3-il-metil)-piperacin-1-il]-urea (compuesto n° 113),

Determinados intermedios útiles para la preparación de los compuestos de fórmula (I) también pueden servir como producto final de fórmula (I), así como aparecerá en los ejemplos proporcionados más adelante en la presente memoria.

5 De manera similar, determinados compuestos de fórmula (I) de la invención pueden servir como intermedios útiles para la preparación de compuestos de fórmula (I) según la invención.

En el texto que sigue, se entiende por grupo protector Gp un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una
10 amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y de desprotección se proporcionan en «*Protective Groups in Organic Synthesis*», Green *et al.*, 2ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

Se entiende por grupo saliente X, en el texto que sigue, un grupo que
15 puede ser fácilmente escindido de una molécula por ruptura de una unión heterolítica, con la salida de un par electrónico. Este grupo puede ser así reemplazado fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un mesilo, tosilo, triflato, acetilo, etc. Ejemplos de
20 grupos salientes así como referencias para su preparación se proporcionan en "Advances in Organic Chemistry", J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, p. 310-316,

En el texto que sigue, se entiende por precursor de R₁, R₂ o R₃, un
sustituyente R'₁, R'₂ o R'₃ que puede transformarse en R₁, R₂ y R₃ mediante una
25 o varias reacciones químicas.

Se entiende por grupo Z en el texto que sigue, un grupo saliente o un derivado funcional de ácido, tal como un cloruro de ácido, un anhídrido mixto o simétrico, o también el ácido activado oportunamente por ejemplo con hexafluoro
fosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfonio (BOP), O-benzotriazol-1-
30 il-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU) o O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU).

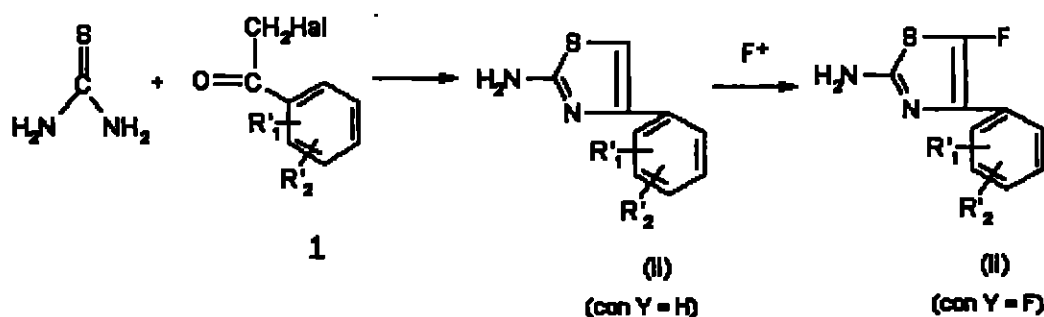
Cuando uno o varios sustituyentes R'₁, R'₂ y/o R'₃ representan un grupo que contiene una función amina o hidroxilo, estas funciones pueden estar protegidas intermediariamente: una función amina puede estar protegida
35 mediante un grupo alcanoilo, bencilo, *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo, o 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc), por ejemplo; una función hidroxilo puede estar protegida en forma de éter o de éster, por ejemplo.

Los compuestos de la invención pueden prepararse según diferentes métodos descritos en la presente solicitud de patente.

Antes de abordar estos métodos, se describen a continuación los métodos de preparación de los derivados aminotiazol de fórmula (II) y los métodos de preparación de los derivados amina de fórmula (III) que se utilizan para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de la invención.

Los derivados aminotiazol de fórmula (II) pueden prepararse mediante métodos conocidos tales como los descritos en los documentos EP 518 731, EP 611 766 y WO 99/15525.

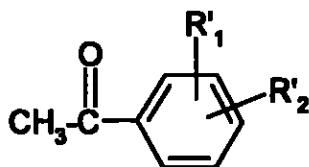
De manera general, cuando $Y = H$, se hace reaccionar la tiourea con una cetona halogenada de fórmula 1 según el esquema de reacción siguiente:



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

Como se ha indicado en el esquema anterior, los compuestos de tipo (II) con $Y = H$, teniendo R'_1 y R'_2 los valores indicados más arriba, pueden transformarse en compuestos de tipo (II) con $Y = F$ y teniendo R'_1 y R'_2 los valores indicados más arriba por reacción con un agente de fluoración como por ejemplo Selectfluor® en un disolvente como DMF o DCM a una temperatura que varía de 0°C a 50°C .

Las cetonas halogenadas de fórmula 1 pueden prepararse mediante procesos conocidos por el experto en la técnica. Por ejemplo, las bromocetonas pueden obtenerse por acción de bromo, bromo cúprico o feniltrimetilamoniotribromuro (PTT) sobre un derivado de acetofenona de fórmula:

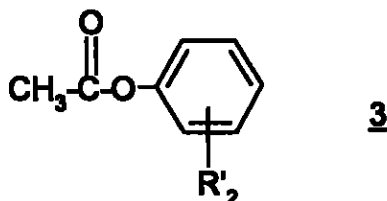


2

en la que R'_1 y R'_2 tienen los valores indicados anteriormente, en un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, un disolvente clorado o su mezcla o también un alcohol.

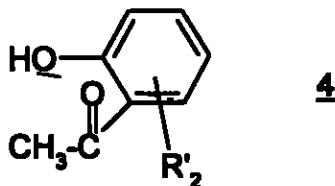
5 Cuando el derivado acetofenona de fórmula 2 no está disponible comercialmente, se puede preparar mediante diferentes métodos:

- una reacción de Friedel-Crafts sobre el benceno sustituido con R'_1 y R'_2 que se hace reaccionar sobre el cloruro de acetilo o el anhídrido acético, en presencia de un ácido de Lewis tal como $AlCl_3$ o $TiCl_4$, por ejemplo;
- 10 - la acción del cloruro de acetilo en presencia de Paladio sobre el benceno sustituido con R'_1 y R'_2 después de desprotonación del benceno, por ejemplo, por acción de butillitio y adición de cloruro de cinc o de yoduro de manganeso. Este modo operatorio es utilizable para preparar un derivado de acetofenona de fórmula 2 en la que $R'_2 = R_2 =$ perfluoroalquilo(C_1-C_4);
- 15 - una transposición de Fries: a partir de un derivado acetoxibenceno de fórmula:



3

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



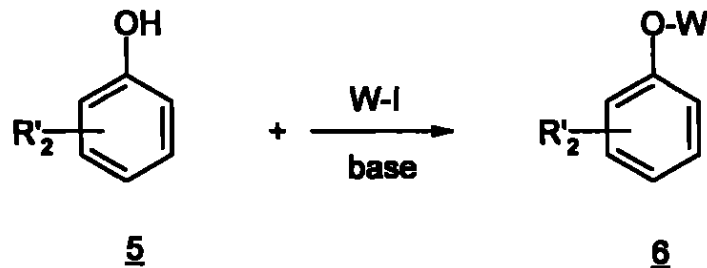
4

25 La función hidroxilo corresponde a un grupo R'_1 que puede transformarse en una etapa posterior en un grupo -O-W tal como -O-alquilo(C_1-C_8), trifluorometoxi, trifluoroetoxi, aliloxi, cicloalquilmetoxi(C_3-C_{10}) o cicloalquilo(C_3-C_{10}).

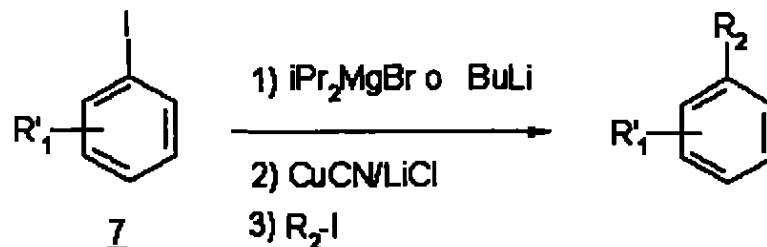
La transformación de R'_1 en R_1 puede efectuarse bien sobre el aminotiazol de fórmula (II), o sobre un compuesto de fórmula (I).

Los derivados de benceno sustituidos con R'_1 y R'_2 están disponibles comercialmente o se preparan mediante métodos conocidos por el experto en la técnica.

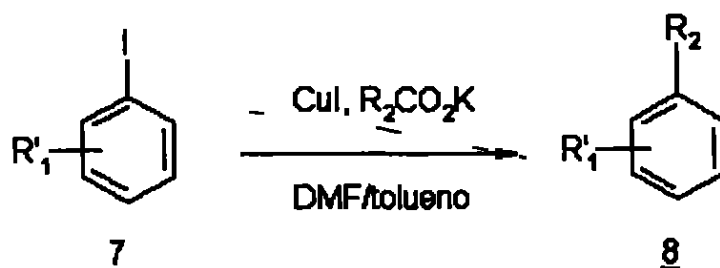
Por ejemplo, para preparar un compuesto en el que R_1 es un grupo -O-W tal como se ha definido anteriormente, se opera de la manera siguiente:



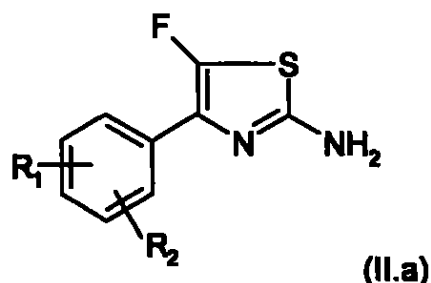
También se puede sustituir un derivado halógenobenceno según el esquema siguiente:



En el caso particular en el que R_2 representa un perfluoroalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), también se puede proceder según el esquema de reacción siguiente:



La invención también tiene por objeto los compuestos de fórmula (II.a):



en la que:

- R₁ representa un átomo de halógeno, un grupo -O-alquilo(C₁-C₈), cicloalquil(C₃-C₁₀)alcoxi(C₁-C₈);

- 5 - R₂ representa un grupo alcoxi(C₁-C₈), alquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₁₀), trifluoroalquilo(C₁-C₄) o perfluoroalquilo(C₁-C₄).

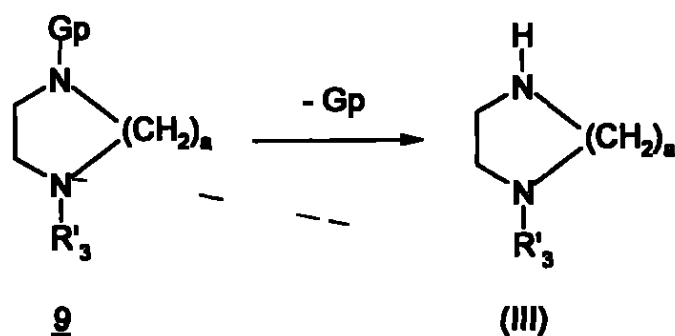
En el texto que sigue se proporcionan ejemplos de preparación de derivados aminotiazol de fórmula (II).

Los derivados amina de fórmula (III) son conocidos o pueden prepararse según los métodos descritos principalmente en el documento WO 87/01706 o según los métodos descritos en el texto que sigue.

En el texto que sigue, el grupo A' representa un grupo precursor del grupo A o un grupo A tal como se ha definido anteriormente.

Los compuestos de fórmula (III) en la que R'₃ representa un grupo precursor de R₃ o un grupo R₃ tal como se ha definido en el texto anterior y en la que a es tal como se ha definido en el texto anterior, se obtienen a partir de compuestos de fórmula 9 por desprotección del nitrógeno de la piperacina o de la homo-piperacina protegido según los métodos conocidos por el experto en la técnica o descritos en la bibliografía (WO03/104230 y WO03/057145).

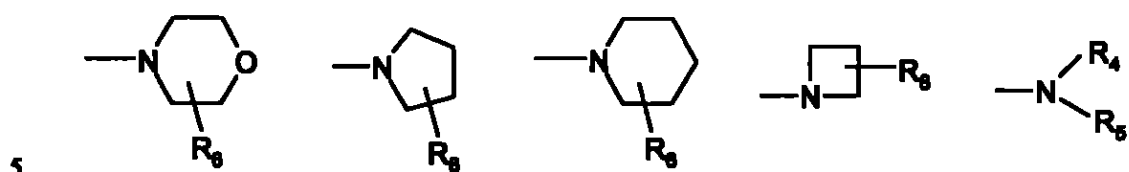
20 Como ejemplo, se puede proceder como sigue:



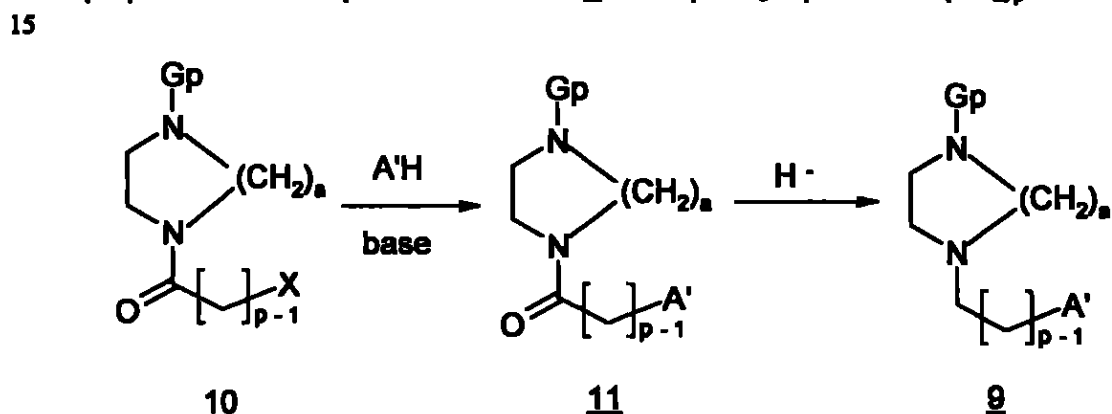
Los compuestos de fórmula 9 son comerciales o pueden sintetizarse a partir de compuestos comerciales, según métodos conocidos por el experto en la técnica.

Preparación 2.1

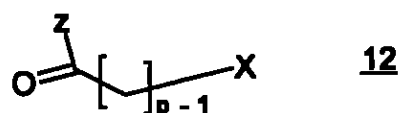
Los compuestos de fórmula 9 en la que R'_3 es un grupo precursor de R_3 representando R_3 un grupo $-(CH_2)_p-A$, en el que A representa:



y p es 2, 3 ó 4, siendo R_4 , R_5 , R_6 tales como se han definido en el texto anterior, pueden prepararse por reacción del compuesto 10 con $A'H$ en presencia de una base tal como K_2CO_3 , trietilamina o carbonato de cesio en un disolvente tal como THF, acetonitrilo, tolueno o DMF, a temperaturas que van de 0°C a 150°C, de manera que se obtiene el compuesto 11. El compuesto 11 puede transformarse en un compuesto de fórmula 9 por reducción de la función amida, por ejemplo, con $LiAlH_4$, hidruro de diisobutilaluminio (Dibal), BH_3 en THF, éter o tolueno a una temperatura comprendida entre 0°C y 70°C, para proporcionar el compuesto de fórmula 9 en el que R_3 representa $-(CH_2)_p-A$:



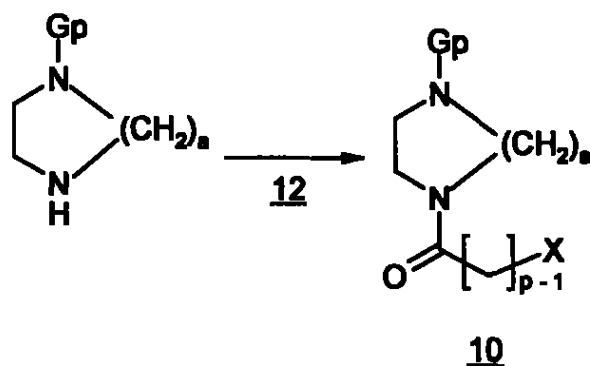
El compuesto de fórmula 10 puede prepararse por reacción de una piperacina o de una homo-piperacina mono-protegida con un reactivo de fórmula 12 siguiente:



25 en la que Z representa un grupo saliente o un grupo resultante de la activación de una función ácido carboxílico y X representa un grupo saliente, en

un disolvente tal como THF, acetonitrilo, DMF, o diclorometano en presencia de una base tal como K_2CO_3 o trietilamina y, cuando Z representa un grupo -OH, de un reactivo que activa la función ácida como BOP, TBTU o CDI, según el esquema siguiente:

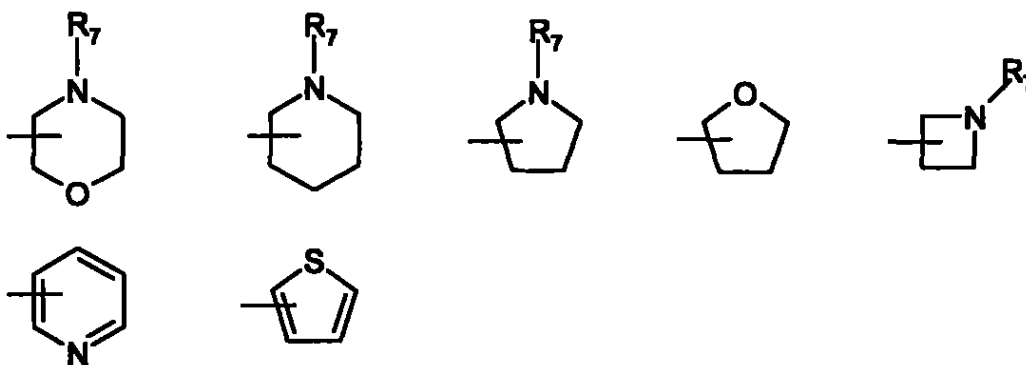
5



Preparación 2.2

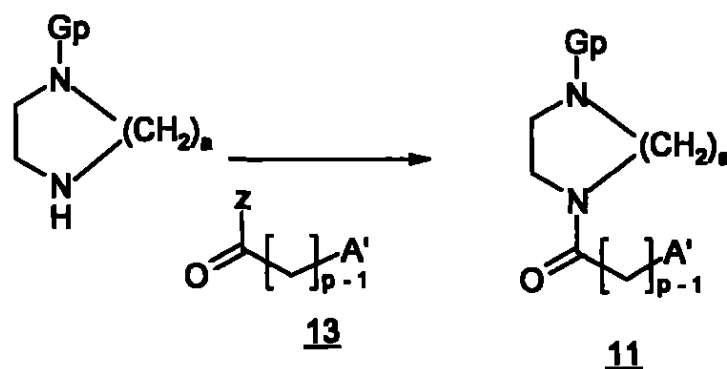
Los compuestos de fórmula 9 en la que R'_3 es un grupo precursor de R_3 , representando R_3 un grupo $-(CH_2)_p\text{-A}$, en el que A representa:

10



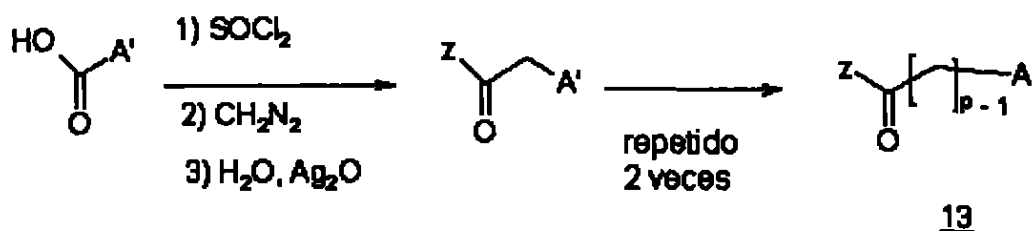
15

y p representa 1, 2, 3 ó 4, siendo R_7 tal como se ha definido en el texto anterior, pueden prepararse por reacción del compuesto 13 con una piperacina o una homo-piperacina mono-protegida en un disolvente tal como THF, acetonitrilo, DMF o diclorometano en presencia de una base tal como K_2CO_3 o trietilamina y, cuando Z representa un grupo -OH, de un reactivo que activa la función ácida como BOP, TBTU o CDI, según el esquema siguiente:



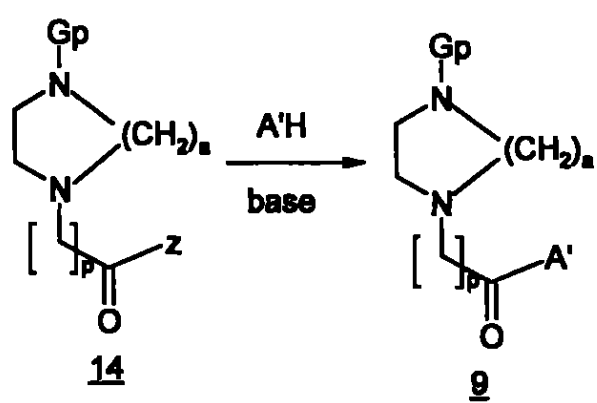
El compuesto 11 obtenido puede transformarse en un compuesto de fórmula 9 según el esquema descrito anteriormente.

El compuesto 13, cuando no está disponible comercialmente, puede obtenerse por homologación del ácido carboxílico comercial según los métodos clásicos tales como las reacciones de tipo Arndt-Eistert (Tetrahedron Lett., 1979, 29, 2667; «Advances in Organic Chemistry», J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, p. 1405-1407.), según el esquema siguiente:

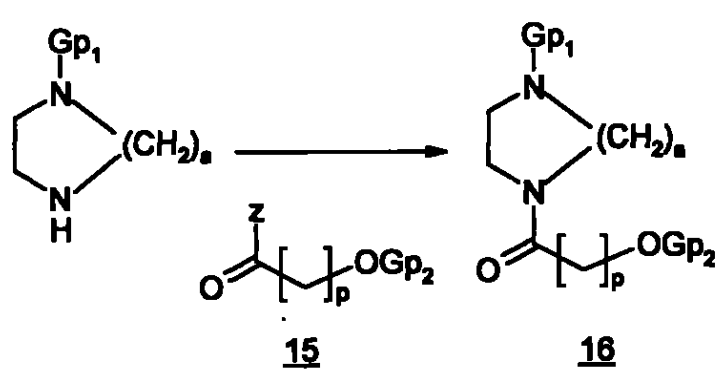


10 Preparación 2.3

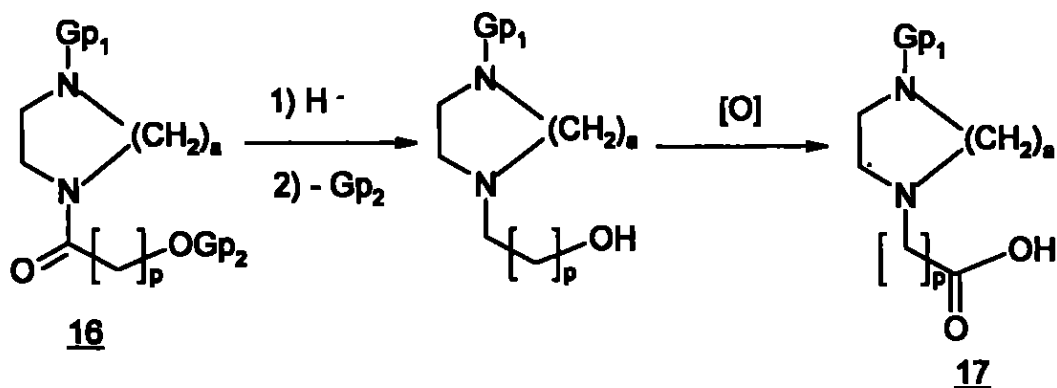
Los compuestos de fórmula 9 en la que R'3 representa un grupo precursor del grupo R3 representando R3 -(CH2)pCO-A tal como se ha definido en el texto anterior pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula 14 en la que Z es tal como se ha definido anteriormente, por reacción con A'H en presencia de una base tal como K2CO3, trietilamina o carbonato de cesio y, cuando Z representa un grupo -OH, de un reactivo que activa la función ácida como BOP, TBTU o CDI en un disolvente tal como por ejemplo THF, acetonitrilo o DMF a temperaturas que van de 0°C a 150°C, según el esquema siguiente:



Los compuestos de fórmula 14, cuando no están disponibles comercialmente, pueden obtenerse a partir de una piperacina o una homopiperacina mono-protegida y del reactivo 15 en el que Z es tal como se ha definido anteriormente, por acilación o acoplamiento de tipo peptídico en presencia de una base tal como K_2CO_3 , trietilamina o carbonato de cesio o de un reactivo de acoplamiento como BOP, TBTU o CDI, en un disolvente como por ejemplo THF, acetonitrilo o DMF a temperaturas que van de 0°C a 150°C , según el esquema siguiente:

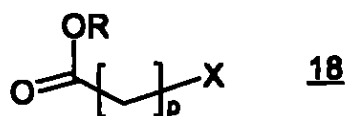


El compuesto 16 se transforma por reducción de la función amida con, por ejemplo LiAlH_4 en THF o éter etílico a una temperatura comprendida entre 0 y 50°C . El intermedio obtenido se desprotege y se oxida en ácido carboxílico 17 por ejemplo con CrO_3 o con otros reactivos según los métodos descritos en «Advances in Organic Chemistry», J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, p. 1537-1539, según el esquema siguiente:



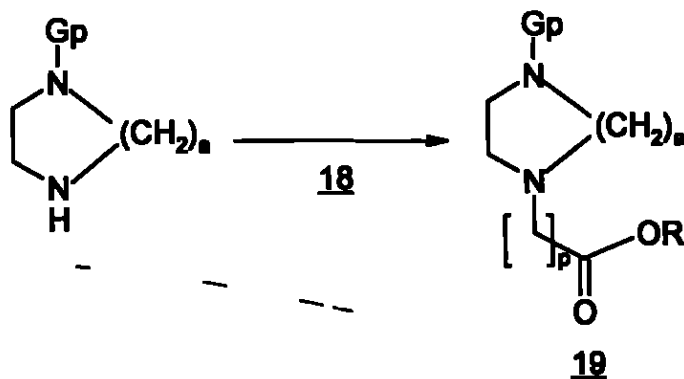
El compuesto 17 se transforma opcionalmente para proporcionar un compuesto de fórmula 14 o se utiliza en su forma ácida (Z = OH).

- 5 Alternativamente, los compuestos de fórmula 17 pueden prepararse por reacción de una piperacina o una homo-piperacina mono-protégida con un reactivo 18 de fórmula:



- 10 en la que X es tal como se ha definido anteriormente y R representa un grupo alquilo(C₁-C₄), por alquilación del nitrógeno en presencia de una base tal como K₂CO₃, trietilamina o carbonato de cesio en un disolvente tal como THF, acetonitrilo, tolueno o DMF a temperaturas que van de 25 a 150 °C, según el esquema siguiente:

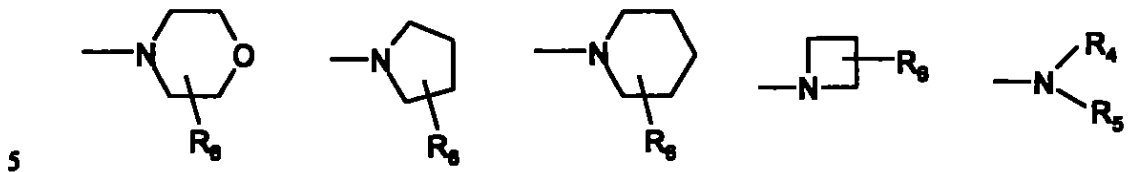
15



El compuesto 19 obtenido se transforma en ácido de fórmula 17 por saponificación o hidrólisis ácida o cualquier otro método conocido por el experto en la técnica.

Preparación 2.4

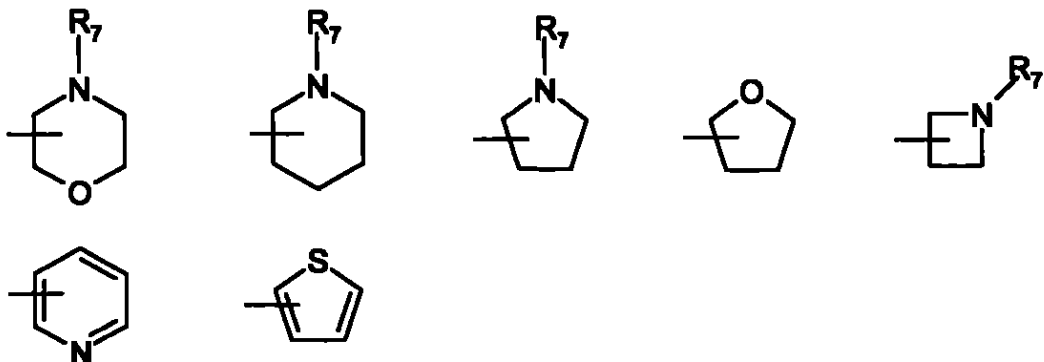
Los compuestos de fórmula 9 en la que R'₃ representa un grupo precursor del grupo R₃ representando R₃ un grupo -CO(CH₂)_p-A en el que A representa:



y representando p 1, 2, 3, 4 y siendo R₄, R₅, R₆ tales como se han definido en el texto anterior pueden prepararse utilizando el método descrito en la preparación 2.1 anterior.

Preparación 2.5

10 Los compuestos de fórmula 9 en la que R'₃ representa un grupo precursor del grupo R₃ representando R₃ un grupo -CO(CH₂)_p-A en el que A representa:



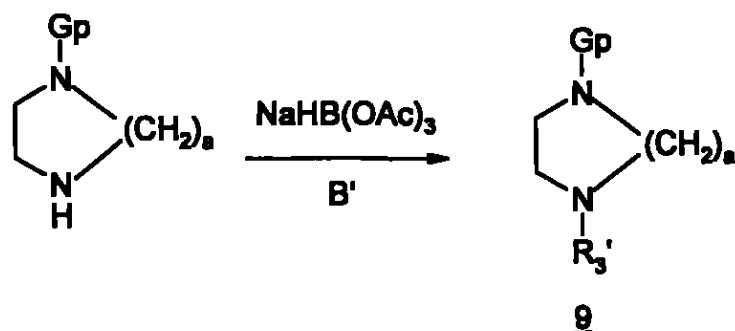
15

y representando p 0, 1, 2, 3, 4 y siendo R₇ tal como se ha definido en el texto anterior pueden prepararse utilizando el método descrito en la preparación 2.1 anterior.

Preparación 2.6

20 Los compuestos de fórmula 9 en la que R'₃ representa un grupo precursor del grupo R₃ representando R₃ un grupo -B pueden prepararse por reacción de una piperacina o una homo-piperacina mono-protegida y de una cetona B' precursora de B, por reacción de aminación reductora en presencia de un agente reductor tal como NaHB(OAc)₃, NaBH₃CN en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano, diclorometano o THF a temperaturas que van de 0°C a 70°C (Synth. Commun., 1998, 28 (10), 1897-1905, J. Org. Chem., 1992, 57 (11), 3218-3225, J. Org. Chem, 1996, 61, 3849-3862, Tetrahedron Lett., 1990, 31, 5595-5598.), según el esquema siguiente:

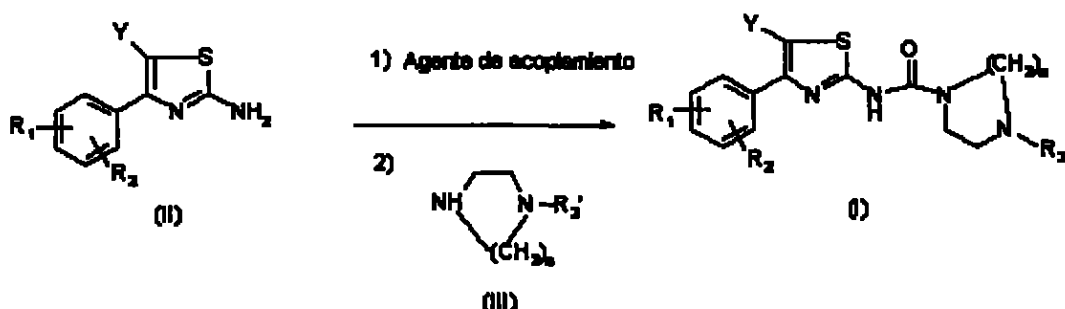
25



Las cetonas B' utilizadas son comerciales o pueden sintetizarse según el
 5 método descrito en J. Org. Chem., 1989, 54, 1249-1256.

Los compuestos de fórmula (I) de la invención pueden prepararse según
 el esquema general 1 siguiente.

Esquema 1



10

Según el esquema 1, los compuestos de la invención se obtienen por
 acoplamiento del derivado aminotiazol de fórmula (II) en la que R₁, R₂, Y son
 tales como se han definido en el texto anterior, con un derivado amina de
 fórmula (III) en la que R₃ representa un grupo precursor de R₃ o un grupo R₃ tal
 15 como se ha definido en el texto anterior y a es tal como se ha definido en el texto
 anterior.

Según el esquema 1, el derivado aminotiazol de fórmula (II) se pone en
 presencia de un agente de acoplamiento durante una duración de 2 a 16 horas, y
 después con el derivado amina de fórmula (III) durante una duración de 0,5 a 4
 20 horas.

El agente de acoplamiento puede elegirse entre los conocidos por el
 experto en la técnica, por ejemplo, fosfógeno, di-(N-succinimidil)carbonato o 1,1'-
 carbonil-diimidazol, según los métodos descritos en «Encyclopedia of Reagents

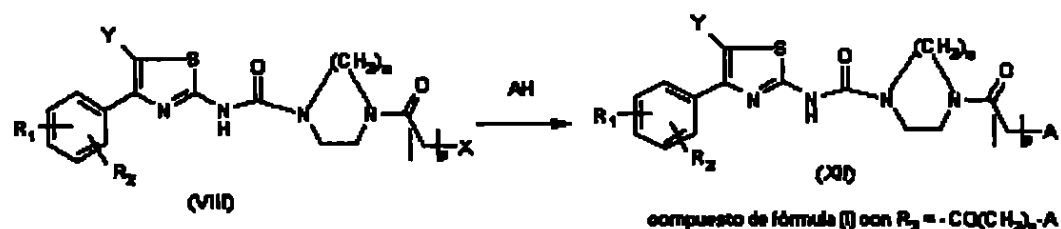
for Organic Synthesis», L. A. Paquette, volumen 2, p 1006; volumen 4, p 2304; volumen 6, p 4107.

La reacción puede realizarse en diferentes disolventes, por ejemplo, diclorometano, dimetilformamida o tolueno, en presencia de una base tal como trietilamina o K₂CO₃, a una temperatura que varía de 0°C a 100 °C.

Los compuestos de la invención de fórmula (I) en la que R₃ representa un grupo -CO(CH₂)_p-A (o -CO(CH₂)_p -A') en el que A y p son tales como se han definido en el texto anterior y A' representa un grupo precursor de A también pueden prepararse según el esquema 2 siguiente.

10

Esquema 2



Según el esquema 2, el derivado aminotiazol de fórmula (VII) en la que R₁, R₂, Y, a y p son tales como se han definido en el texto anterior y X representa un grupo saliente se hace reaccionar con un grupo A'H precursor del grupo A o un grupo AH tal como se ha definido en el texto anterior para proporcionar el compuesto de fórmula (XII) (compuesto de fórmula (I) en la que R₃ representa un grupo -CO(CH₂)_p-A).

La reacción se realiza en un disolvente tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida en presencia de una base tal como trietilamina o K₂CO₃, a temperaturas que varían entre la temperatura ambiente y 150°C, durante una duración de 1 a 24 horas.

Los compuestos de la invención de fórmula (I) en la que R₃ representa un grupo -(CH₂)_p-A pueden prepararse de manera conocida, a partir del compuesto de fórmula (XII) tal como se ha definido anteriormente, directamente por reducción de la función carbonilo con un agente reductor tal como Red-Al o LiAlH₄ según el esquema 3 siguiente:

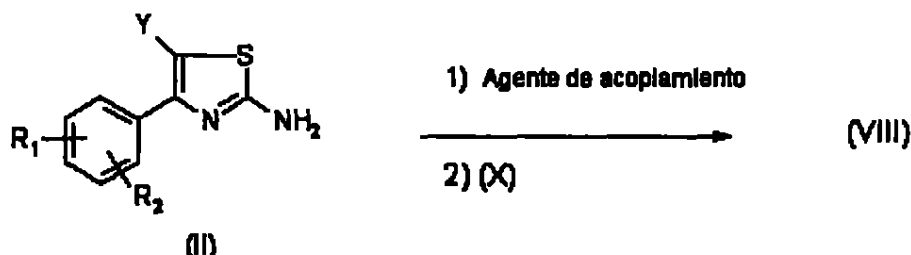
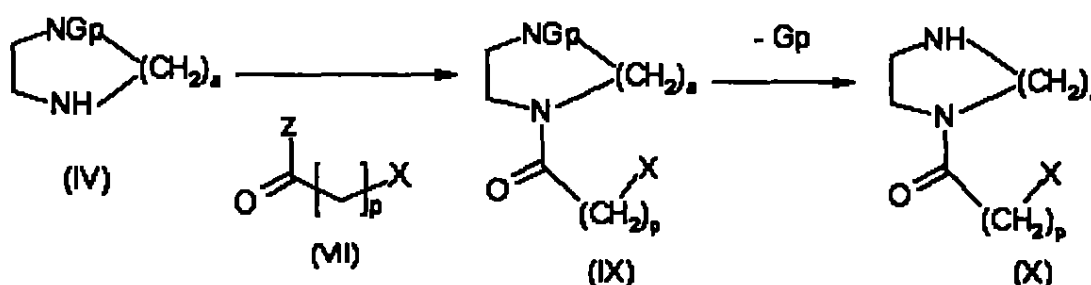
30

La reacción se realiza en las mismas condiciones que las descritas anteriormente para el esquema 1.

El compuesto de fórmula (V) se desprotege para rendir el compuesto de fórmula (VI), según los métodos conocidos por el experto en la técnica, que se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (VII) en la que Z representa un grupo saliente o un grupo resultante de la activación de una función ácido carboxílico y X un grupo saliente para proporcionar el compuesto de fórmula (VIII) en la que R₁, R₂, Y, X y a son tales como se han definido en el texto anterior.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (VIII) pueden prepararse según el esquema 5 siguiente.

Esquema 5



Según el esquema 5, el compuesto de fórmula (VII) en el que X es tal como se ha definido anteriormente y Z representa un grupo saliente o un grupo resultante de la activación de una función ácido carboxílico, puede acoplarse al compuesto de fórmula (IV) por acilación o acoplamiento de tipo peptídico en presencia de una base tal como K₂CO₃, trietilamina o carbonato de cesio o de un reactivo de acoplamiento como BOP, TBTU o CDI, en un disolvente como por ejemplo THF, acetonitrilo o DMF a temperaturas que van de 0°C a 150°C. Así se obtiene el compuesto (IX). El compuesto (X), obtenido por desprotección del

compuesto (IX), se acopla con un compuesto aminotiazol de fórmula (II) en condiciones idénticas a las del esquema 1.

En los esquemas generales de síntesis, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos que allí se describen, o que son conocidos por el experto en la técnica.

Los ejemplos que siguen describen la preparación de compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos se corresponden con los proporcionados en la tabla II, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

En las preparaciones y ejemplos que siguen:

- CyHex = un grupo ciclohexilo;
- TA = temperatura ambiente;
- DCM = diclorometano
- DSC = di-(N-succinimidil)carbonato
- DIPEA = diisopropiletilamina
- THF = tetrahidrofurano
- BOP = benzotriazol-1-ilo-oxi-tris(dimetilamino)-fosfoniohexafluorofosfato
- PF = punto de fusión
- CDI = 1,1'-carbonil-diimidazol
- DMF = dimetilformamida
- DCE = dicloroetano
- TFA = ácido trifluoroacético
- Red-al[®] = hidruro de sodio bis(2-metoxietóxi)aluminio
- TBME = *terc*-butil-metil-éter
- TBTU = 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniotetrafluoroborato

Preparación de derivados aminotiazol de fórmula (II)

Compuestos de fórmula (II) en la que:

- Y representa - H (preparaciones 1.1 a 1.25),
R₁ y R₂ están en posición 2 y 5 respectivamente del fenilo.

Preparación 1.1

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

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

- En un balón de 500 mL se ponen 10 g de 2,5-dihidroxiacetofenona en suspensión en 100 mL de acetona y se añaden 9,14 g de K₂CO₃ anhidro seguidos de 12,4 g de yoduro de propilo. El medio de reacción se calienta a

reflujo durante 30 horas. Después de volver a temperatura ambiente, el medio se filtra sobre Célite® y se concentra. El aceite marrón obtenido se recoge en AcOEt, se filtra, se lava con agua, con una disolución de HCl 2M, y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se evapora para proporcionar una
5 pasta negra. La pasta se recoge en cloroformo y se filtra. El medio se concentra para proporcionar 11,4 g de un sólido negro. Este último se recoge en etanol absoluto. La disolución se pone 10 minutos en el congelador y precipita un sólido que se recoge por filtración. El filtrado se concentra, se recoge en etanol, se enfría en el congelador y se filtra de nuevo. Esta operación se repite 4 veces
10 para proporcionar 8,35 g del compuesto esperado en forma de un polvo.

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

A una disolución de 35 g del sólido anterior en 350 mL de DMF, se añaden 49,8 g de K₂CO₃, y 22,4 mL de yoduro de metilo. El medio de reacción se calienta durante 12 horas a 60°C. Después de volver a temperatura ambiente,
15 el medio se filtra sobre Célite®, se diluye en éter y se lava con una disolución de HCl 2M. La fase acuosa se extrae 2 veces con éter. Las fases orgánicas juntas se lavan con una disolución de sosa diluida, se lavan con agua 2 veces y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora para proporcionar 35,55 g de un aceite marrón. El aceite se destila bajo
20 presión reducida a 115°C, para proporcionar 32,8 g del compuesto esperado en forma de un aceite.

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

A una disolución de 16,4 g del aceite obtenido en la etapa anterior en 100 mL de metanol, se añaden, gota a gota, 4,8 mL de bromo. El medio se agita 30
25 minutos a temperatura ambiente, y se evapora. El aceite obtenido se recoge en diclorometano, se lava 3 veces con agua, se seca sobre MgSO₄ y se evapora para proporcionar 24,5 g de un aceite marrón.

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

A una disolución de 42 g de la bromocetona preparada en la etapa anterior en 200 mL de etanol se añaden 24,5 g de tiourea. El medio se lleva a
30 reflujo durante 1 hora 30 minutos. El medio se pone en la nevera durante 12 horas y se filtra. El sólido así recogido se lava con un poco de etanol frío y con éter. Se recuperan 25 g de bromhidrato.

El sólido se pone en suspensión en una mezcla agua/diclorometano y se
35 vuelve a la base por adición de sosa. La fase acuosa se extrae 2 veces con diclorometano. Las fases orgánicas juntas se secan sobre MgSO₄ y se evaporan.

24

76

El aceite obtenido se cromatografía en gel de sílice para proporcionar 12 g del producto esperado en forma de polvo.

PF = 76°C

Preparación 1.2

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

A) 4-Butilfenil acetato

Una disolución de 10 g de 4-n-butilfenol, 10 mL de Ac_2O y 8 mL de piridina se agita a reflujo en 10 mL de diclorometano. Después de 2 horas, el medio se enfría a temperatura ambiente, se diluye en diclorometano, se lava con
10 agua, se lava con una disolución de HCl 1M, se lava en una disolución de CuSO_4 saturada, se lava con agua y se seca sobre MgSO_4 . Después de evaporar, se recuperan 10,8 g del compuesto esperado en forma de un aceite.

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

A 5 g del aceite obtenido en la etapa anterior en un balón de 100 mL, se
15 añaden en varias veces 3,22 g de AlCl_3 . El medio se calienta a 130°C durante 1 hora. Después de volver a temperatura ambiente, se vierte sobre el producto bruto de la reacción una disolución de agua helada acidificada con HCl al 35 %. El medio se pone en un baño de ultrasonidos. Se añade AcOEt para obtener, después de 15 minutos, la solubilización del medio. La fase acuosa se extrae 3
20 veces en AcOEt, las fases orgánicas se lavan con agua y con una disolución saturada de NaCl. Después de secar sobre MgSO_4 y de evaporar, se recuperan 4,5 g de un aceite amarillo.

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

A una disolución de 1 g del aceite obtenido en la etapa anterior en 10 mL
25 de DMF, se añaden 1,44 g de K_2CO_3 y 0,648 mL de yoduro de metilo. El medio se calienta a 60°C durante una noche. Después de volver a temperatura ambiente, el medio se filtra sobre Célite®, se diluye en éter y se lava con una disolución de HCl 2M. La fase acuosa se extrae 2 veces con éter. Las fases orgánicas juntas se lavan con una disolución de sosa diluida, se lavan con agua
30 dos veces y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se evapora para proporcionar 1,27 g de un aceite marrón. El aceite se purifica mediante cromatografía para proporcionar 0,66 g del compuesto esperado.

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

35 A una disolución de 0,66 g del producto de la etapa anterior en 10 mL de metanol, se añaden 0,19 mL de bromo. El medio se agita durante 10 minutos, se evapora y se recoge en diclorometano. La fase orgánica se lava 3 veces con

agua y se seca sobre MgSO_4 . Se recuperan 0,79 g del producto esperado después de evaporar. Este compuesto se disuelve en 5 mL de etanol en presencia de 0,46 g de tiourea y el medio se lleva a reflujo durante 2 horas 30 minutos. Un sólido precipita cuando se vuelve a temperatura ambiente. El sólido así recogido se lava con un poco de etanol frío y con éter. Se recuperan así 0,6 g del bromhidrato.

El sólido se pone en suspensión en una mezcla agua/diclorometano y se vuelve a la base por adición de sosa. La fase acuosa se extrae 2 veces con diclorometano. Las fases orgánicas juntas se secan sobre MgSO_4 y se evaporan para proporcionar 0,34 g de un aceite amarillo que cristaliza lentamente. Las aguas madre se evaporan, se agitan en una mezcla agua/diclorometano y se vuelve a la base por adición de sosa. La fase acuosa se extrae 2 veces con diclorometano. Las fases orgánicas juntas se secan sobre MgSO_4 y se evaporan. El aceite obtenido se cromatografía en gel de sílice para proporcionar 0,18 g del compuesto esperado.

PF = 48°C.

Preparación 1.22

4-(5-Pentafluoroetil-2-metoxi-fenil)-1,3-tiazol-2-amina

A) 1-Metoxi-4-pentafluoroetil-benceno

Bajo atmósfera inerte, en un matraz de tres bocas de 500 ml equipado con un Dean-Starck y un refrigerante, se introducen 8,3 g de pentafluoropropionato de potasio y 9,8 g de CuI. Se añaden 90 ml de DMF y 110 ml de tolueno. El medio se calienta a 140°C bajo nitrógeno y se destilan 80 ml de tolueno. El medio se enfría a TA y se desoxigena con un burbujeo de nitrógeno. Se añaden 6 g de yodoanisol y se calienta a 155°C durante 20 h. Después de volver a TA, el medio se diluye en 200 ml de una mezcla agua/éter etílico. El medio se filtra sobre Célite®. La fase orgánica se lava 3 veces con agua, se seca sobre MgSO_4 y se evapora para proporcionar 4,3 g de un aceite marrón.

B) 1-(2-Metoxi-5-pentafluoroetil-fenil)-etanona

A una disolución de 3,5 g de 1-Metoxi-4-pentafluoroetil-benceno en 50 ml de THF anhidro, se añaden a -70°C, 7,4 ml de BuLi 2,5 M en hexano. El medio se agita 30 min a -70°C y 45 min a 0°C. Se añaden 15,5 ml de una disolución de cloruro de cinc 1 M en éter. Después de 10 min de agitación a 0°C, se añaden 1,33 ml de cloruro de acetilo. El medio se desoxigena con nitrógeno y se introducen 332 mg de paladio bencil(cloro)-bis(trifenilfosfina) en 5 ml de THF anhidro. El medio se agita 2 h 30 a 0°C y 72 horas a TA. El medio se vierte sobre una disolución de HCl 2,5 M y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con

NaHCO₃ al 5 % en agua, con agua y con una disolución saturada de NaCl. Después de secar sobre MgSO₄ y de evaporar, el producto bruto se purifica mediante cromatografía flash en sílice para proporcionar 2,25 g de un sólido blanco.

5 PF = 47°C.

C) 4-(2-Metoxi-5-pentafluoroetil-fenil)-tiazol-2-ilamina

A una disolución de 2,25 g del producto obtenido en la etapa anterior en 10 ml de metanol, se añaden 0,5 ml de bromo en disolución en 8 ml de metanol. El medio se agita durante 10 min, se evapora y se recoge en diclorometano. La
10 fase orgánica se lava 3 veces con agua y se seca sobre MgSO₄. Se recuperan 2,63 g del producto bromado después de evaporar. Este compuesto se disuelve en 15 ml de metanol en presencia de 1,25 g de tiourea y el medio se lleva a reflujo durante 2 h. Un sólido precipita cuando se vuelve a TA. El sólido así recogido se lava con éter etílico. El sólido se pone en suspensión en una mezcla
15 agua/diclorometano y se vuelve a la base por adición de sosa. La fase acuosa se extrae 2 veces con diclorometano. Las fases orgánicas juntas se secan sobre MgSO₄ y se evaporan para proporcionar 1,63 g de un sólido amarillo.

PF = 125°C

Preparación 1.3

20 4-(5-Ciclohexil-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina

A) A una disolución de 5 g de 4-ciclohexilfenol en 60 mL de DMF, se añaden 7,84 g de K₂CO₃, y después 3,53 mL de yoduro de metilo. El medio se calienta a 60°C durante una noche. Después de volver a temperatura ambiente, el medio se filtra sobre Célite®, se diluye en éter y se hidroliza con agua. La fase
25 acuosa se acidifica y se extrae en 3 veces con 50 mL de éter. Las fases orgánicas juntas se lavan con una disolución de sosa diluida, se lavan con agua 2 veces y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, y se evapora para proporcionar 4,31 g del compuesto esperado en forma de un sólido.

30 PF = 67°C.

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

Una suspensión de 5,6 g de AlCl₃ en 40 mL de diclorometano se enfría a -10°C. Se añaden 3 mL de AcCl y 4 g del compuesto de la etapa anterior. El medio se agita 1 hora a -10°C, y se vierte en un vaso de precipitados que
35 contiene hielo mezclado con HCl al 35%. Después de decantar, las fases orgánicas juntas se secan sobre MgSO₄ y se evaporan para proporcionar 4,54 g del producto esperado.

71

79

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

A una disolución de 4,5 g del producto de la etapa anterior en 25 mL de metanol, se añaden, gota a gota, 1,16 mL de bromo. El medio se agita 30 minutos a temperatura ambiente, y se vuelve muy viscoso. Se añaden 5 mL de metanol seguidos de 3,23 g de tiourea. El medio se calienta a reflujo durante 2 horas. Un sólido precipita cuando se vuelve a temperatura ambiente. El sólido se recoge y se lava con un poco de metanol frío. El sólido se pone en suspensión en una mezcla agua/diclorometano y se vuelve a la base por adición de sosa. La fase acuosa se extrae 2 veces con diclorometano. Las fases orgánicas juntas se secan sobre MgSO_4 , y se evaporan para proporcionar 3,33 g del compuesto esperado en forma de un sólido. PF = 113°C.

Preparación 1.4

4-(2-Metoxi-5-propil-fenil)-1,3-tiazol-2-amina

A) 1-(2-metoxi-5-propil-fenil)-etanona

Una suspensión de 10,6 g de AlCl_3 en 150 mL de diclorometano se enfría a -10°C. Se añaden 5,7 mL de AcCl y 6 g de 4-propil anisol. El medio se agita 30 min a -10°C, y se vierte en un vaso de precipitados que contiene hielo mezclado con HCl al 35%. Después de decantar, la fase acuosa se extrae 3 veces con diclorometano, las fases orgánicas juntas se lavan con agua, con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO_4 , y se evaporan para proporcionar 7,86 g de un aceite marrón (quant.).

B) 2-Bromo-1-(2-metoxi-5-propil-fenil)-etanona

A una disolución de 7,86 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 80 mL de metanol se añaden, gota a gota, 2,46 mL de bromo diluido en 40 mL de metanol. El medio se agita 30 min a TA y se evapora. El aceite obtenido se recoge en diclorometano, se lava 3 veces con agua, se seca sobre MgSO_4 , y se evapora para proporcionar 11,25 g (quant.) de un aceite amarillo.

C) 4-(2-Metoxi-5-propil-fenil)-1,3-tiazol-2-amina

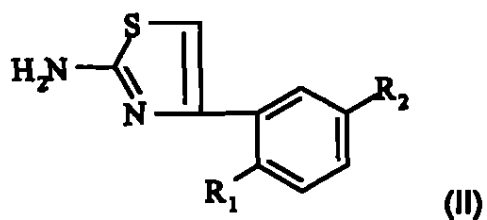
A una disolución de 8 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 60 mL de etanol se añaden 4,94 g de tiourea. El medio se lleva a reflujo durante 1h30 min. El medio se pone en la nevera durante 12 h y se filtra. El sólido así recogido se lava con un poco de etanol frío y con éter. El proceso se repite una segunda vez. El sólido se pone en suspensión en una mezcla agua/diclorometano y se vuelve a la base por adición de sosa. La fase acuosa se extrae 2 veces con diclorometano. Las fases orgánicas juntas se secan sobre MgSO_4 , y se evaporan para proporcionar 4,89 g de un aceite marrón que cristaliza lentamente (67%).

Las aguas madre se evaporan, se agitan en una mezcla agua/diclorometano y se vuelve a la base por adición de sosa. La fase acuosa se extrae 2 veces con diclorometano. Las fases orgánicas juntas se secan sobre MgSO_4 y se evaporan. El aceite obtenido se cromatografía en gel de sílice para proporcionar 580 mg del producto esperado.

Rdt (total): 75 %

PF = 84°C

Operando según los modos de operación anteriores, se preparan los compuestos de fórmula (II) descritos en la tabla I siguiente.

TABLA I

5

Preparaciones n°	R ₁	R ₂	Sal	PF (°C) M
1.1	-OMe	-OPr	-	PF = 76°C
1.2	-OMe	-nBu	-	PF = 48°C
1.2 bis	-OMe	-nBu	HBr	PF = 186°C
1.3	-OMe		-	PF = 113°C
1.4	-OMe	-nPr	-	PF = 84°C
1.5	-OEt	-Et	-	PF = 83°C
1.6	-OMe	-Et	-	PF = 100°C
1.7	-OEt		-	PF = 110°C
1.8	-OMe		-	PF = 110°C
1.9	-OEt	-nBu	-	PF = 65°C

Tabla I (continuación)

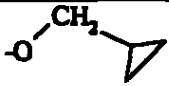
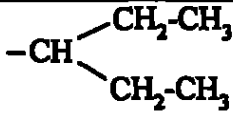
Preparaciones n°	R ₁	R ₂	Sal	PF (°C) M
1.10	-OMe	CF ₃	-	PF = 144°C
1.11	-OMe	-iPr	-	PF = 109°C
1.12	-OMe	-Me	-	PF = 121°C
1.13		-nBu	-	PF = 59°C
1.14	-OMe		-	PF = 91-93°C
1.16	-Cl	CF ₃	-	PF = 110°C
1.17	-OEt	Me	-	PF = 124°C
1.18	-OMe	-CH(nPr) ₂	HCl	MH ⁺ = 305,4 t = 7,61
1.19	-OnPr	-nBu	-	PF = 63°C
1.20	-OMe	-nHex	-	PF = 43°C
1.21	-OEt	-nHex	-	PF = 75°C
1.22	-OMe	CF ₃ CF ₂	-	PF = 125°C
1.23	-OEt	-CF ₃ CF ₂	-	MH ⁺ = 338 t = 7,88

Tabla I (continuación)

Preparaciones n°	R ₁	R ₂	Sal	PF (°C) M
1.24	-OEt	-nPr	-	PF = 87°C
1.25	-OEt	ciclopentilo	-	PF = 128°C

Preparación de derivados aminotiazol de fórmula (II)

Compuestos de fórmula (II) en la que:

Y representa un átomo de flúor (preparaciones 1.26 y 1.27),

R₁ y R₂ están en posición 2 y 5 respectivamente del fenilo.

5 Preparación 1.26

4-(5-Ciclohexil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-tiazol-2-ilamina

A una disolución de 2,5 g del compuesto obtenido en la preparación 1.3 descrita anteriormente en 30 mL de DMF, se añaden a 0°C, 3,4 g de Selectfluor® y el medio se agita durante 2 h a TA. El medio se hidroliza con amoníaco 2M en etanol, se concentra y se diluye con agua. El producto bruto se filtra, el sólido se recoge en DCM, se lava con agua, con sosa 1M y con una disolución saturada de NaCl. Después de secar la fase orgánica sobre MgSO₄ y de evaporar, el producto bruto se purifica mediante cromatografía flash.

15 Se obtienen 600 mg del compuesto esperado en forma de un polvo blanco.

PF = 159°C

Preparación 1.27

4-(5-Propil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-tiazol-2-ilamina

20 El compuesto se prepara según la preparación 1.26 a partir del compuesto de la preparación 1.4.

PF = 107°C

Análisis elemental:

%C 59,06 (teórico 58,63)

%H 5,85 (teórico 5,68)

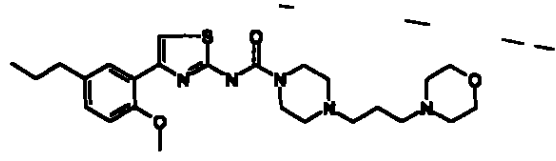
25 %N 10,22 (teórico 10,52)

Ejemplo 1: (compuesto n° 9) N-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperacin-1-il]-urea

Compuesto de fórmula general (I) en la que:

R₁ = 2-OMe ; R₂ = 5-nPr ; R₃ = 3-(morfolin-4-ilpropil) ; a = 2

30



1.1 Preparación de N-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(3-morfolin-4-il-propil)-piperacina-1-il]-urea

A una disolución de 0,1 g de 4-(2-Metoxi-5-propil-fenil)-1,3-tiazol-2-amina, obtenida en la preparación 1.4 anterior en 2 mL de DMF, se añaden 0,18 g de DSC y se agita el medio durante 12 horas a TA. Se añaden 0,05 g de 1-(morfolin-4-il-propil)-piperacina y el medio se agita durante 3 horas a TA. El medio se hidroliza con una disolución de NaHCO₃ saturada y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con agua, después con una disolución saturada de NaCl, y se concentra. Después de secar sobre MgSO₄, la disolución se concentra y se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice. El sólido se recoge en DCM, se trata con una disolución de HCl 2M en éter y la suspensión se evapora para proporcionar 0,077 g del compuesto esperado en forma de su clorhidrato.

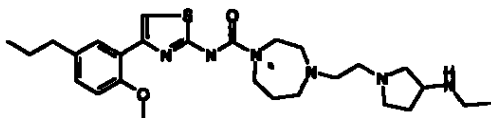
PF = 228°C

Ejemplo 2: (compuesto n° 35) N-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-[2-(3-etilamino-pirrolidin-1-il)-etil]-[1,4]diazepan-1-il]-urea

Compuesto de fórmula general (I) en la que:

R₁ = 2-OCH₃; R₂ = 5-(CH₂)₂CH₃; R₃ = 4-[2-(3-etilamino-pirrolidin-1-il)-etil];

a = 3



20

2.1 Preparación de N-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-Cloro-acetil)-[1,4]diazepan-1-il]-urea

A una disolución de 3,87 g de 4-(2-Metoxi-5-propil-fenil)-1,3-tiazol-2-amina, obtenida en la preparación 1.4 anterior en 60 mL de DCM, se añaden 4 g de DSC y se agita el medio durante 12 horas a TA. Se añaden 5,7 g de 2-Cloro-1-[1,4]diazepan-1-il-etanona y 3,26 mL de trietilamina. El medio se agita durante 3 horas a TA. El medio se hidroliza con una disolución de NaHCO₃ saturada y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con agua, con disolución salina concentrada y se concentra. Después de secar sobre MgSO₄, la disolución se concentra para proporcionar 5,9 g del compuesto esperado.

MH+ = 452 a t = 8,53 min

2.2. Preparación de N-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-[2-(3-Acetilamino-pirrolidin-1-il)-acetil]-[1,4]diazepan-1-il]-urea (compuesto n° 32)

Compuesto de fórmula general (I) en la que:

35

$R_1 = 2\text{-OCH}_3$; $R_2 = 5\text{-(CH}_2)_2\text{CH}_3$; $R_3 = 4\text{-[2-(3-Acetilamino-pirrolidin-1-il)-acetil]}$; $a = 3$

A una disolución de 2 g de ácido 4-(2-Cloro-acetil)-[1,4]diazepan-1-carboxílico[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-amida preparado en la etapa 2.1 en 10 mL de acetonitrilo, se añaden 0,62 g de 3-acetamidopirrolidina y 0,612 g de K_2CO_3 . El medio se agita a TA durante 48 h. Después de filtrar, el medio se lava con una disolución de NaOH 1M, con agua y con una disolución saturada de NaCl. Después de secar sobre MgSO_4 , la disolución se concentra y se purifica mediante cromatografía flash para proporcionar 0,95 g del producto esperado.

AE : %C = 56,94 %H = 6,89 %N = 14,52 (2 H_2O)
MH+ = 543 a t = 5,85 min.

2.3 Preparación de N-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-[2-(3-etilamino-pirrolidin-1-il)-etil]-[1,4]diazepan-1-il]-urea

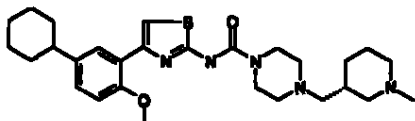
A una disolución de 0,79 g del ácido 4-[2-(3-Acetilamino-pirrolidin-1-il)-acetil]-[1,4]diazepan-1-carboxílico[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-amida preparado en la etapa 2.2, en 3 mL de DCM, se añaden a 0°C 2,2 mL de una disolución al 65% de Red-al en tolueno. Después de 3 horas de agitación a TA, el medio se concentra, se recoge en DCM y se lava con sosa 1M, con agua y con una disolución saturada de NaCl. Después de secar sobre MgSO_4 , la fase orgánica se concentra y se purifica mediante cromatografía flash para proporcionar 0,27 g del producto esperado.

MH+ = 515 a t = 8,77 min.

Ejemplo 3: (compuesto n° 76) (R)-N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-piperacin-1-il]-urea

Compuesto de fórmula (I) en la que:

$R_1 = 2\text{-OCH}_3$; $R_2 = 5\text{-CyHex}$; $R_3 = (\text{R})\text{-4-(1-Metil-piperidin-3-ilmetil)}$; $a = 2$



3.1 Preparación del ácido (R)-3-Metanosulfoniloximetil-piperidin-1-carboxílico terc-butil éster

A una disolución de 5 g del ácido (R)-3-Hidroximetil-piperidin-1-carboxílico terc-butil éster en 80 mL de DCM enfriada a 0°C, se añaden 2,16 mL de cloruro de metanosulfonilo y 3,86 mL de trietilamina. El medio se agita 1 h 30 a 0°C y se añaden 0,7 mL de trietilamina y 0,54 mL de cloruro de

metanosulfonilo. Después de 30 min a 0°C, el medio se hidroliza, la fase orgánica se lava dos veces con agua, después con una disolución saturada de NaCl y se seca sobre MgSO₄. El medio se evapora para proporcionar 6,8 g de un aceite amarillo claro.

5 3.2 Preparación del ácido (R)-3-(4-Bencil-piperacín-1-ilmetil)-piperidín-1-carboxílico *tert*-butil éster

El producto bruto obtenido en la etapa 3.1 se pone en disolución en 75 mL de tolueno. Se añaden 12,16 g de bencilpiperacina, el medio de reacción se tapa y se calienta durante 5 horas a 150°C. Después de volver a TA, el medio se diluye en una mezcla éter/pentano (1/1), se lava dos veces con una disolución de NaHCO₃ saturada, dos veces con agua y con una disolución saturada de NaCl. Después de secar sobre MgSO₄ y de evaporar, el producto bruto se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice para proporcionar 5,73 g del sólido esperado.

15 MH+ = 374 a t = 5,26 min

3.3 Preparación de (R)-1-Bencil-4-(1-metil-piperidín-3-ilmetil)-piperacina

A una disolución de 1 g de LiAlH₄ en 45 mL de THF enfriada a 0°C, se añaden 5 g del compuesto obtenido en la etapa 3.2 disueltos en 45 mL de THF. El medio se agita dos horas a TA y se enfría a 0°C. Se añaden 0,96 mL de agua, 3 mL de NaOH 5M, el medio se filtra y el sólido se lava con éter. El filtrado se evapora, se recoge con éter, se lava dos veces con una disolución de NaHCO₃ saturada y con una disolución saturada de NaCl. Después de secar sobre MgSO₄ y de evaporar, se recuperan 3,5 g del compuesto deseado.

MH+ = 288 a t = 5,68 min

25 3.4 Preparación de (R)-1-(1-Metil-piperidín-3-ilmetil)-piperacina

Una disolución de 3,46 g del compuesto obtenido en la etapa 3.3 en 100 mL de metanol se hidrogena en presencia de 1,9 g de Pd/C al 10% húmedo bajo 800 kPa de presión de hidrógeno a 40°C durante 3 horas. El medio se filtra y se evapora para proporcionar 2,26 g de un aceite incoloro.

30 3.5 Preparación de (R)-N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-(4-(1-metil-piperidín-3-ilmetil)-piperacín-1-il)-urea

La síntesis de este compuesto se realiza según el proceso descrito en el ejemplo 1, a partir de 4-(5-ciclohexil-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina descrita en la preparación 1.3 y del compuesto obtenido en la etapa 3.4.

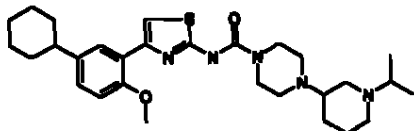
35 PF = 108°C ; $[\alpha]_D^{25} = -27^\circ$ (c = 1,05; MeOH)

Ejemplo 4: (compuesto n° 70) N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(1-Isopropil-piperidin-3-il)-piperacin-1-il]-urea

Compuesto de fórmula (I) en la que:

$R_1 = 2\text{-OCH}_3$; $R_2 = 5\text{-CyHex}$; $R_3 = 4\text{-(1-Isopropil-piperidin-3-il)}$; $a = 2$

5



4.1. Preparación del ácido 4-(1-Bencil-piperidin-3-il)-piperacin-1-carboxílico terc-butil éster

10 A una suspensión de 9,96 g de hidrato de monohidrato de 1-bencil-3-piperidona en suspensión en 200 mL de DCM, se añaden 20 mL de una disolución de sosa al 10%. El medio se agita, la fase orgánica se decanta y se lava con una disolución saturada de NaCl. Después de secar sobre MgSO_4 , la fase orgánica se concentra. La goma obtenida se recoge en 180 mL de DCE, se añaden 10,1 g de Boc-piperacina y 15,9 g de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ y el medio se agita 12 h a TA. El medio se concentra y se recoge en AcOEt. La fase orgánica se lava dos veces con una disolución de NaHCO_3 saturada y con una disolución saturada de NaCl. Después de secar sobre MgSO_4 , la fase orgánica se concentra para proporcionar 18,63 g del producto esperado.

20

PF = 103°C

4.2 Preparación de 1-(1-Bencil-piperidin-3-il)-piperacina

A una disolución de 9,2 g del compuesto obtenido en la etapa 4.1 en 85 mL de DCM, se añaden 30 g de TFA. El medio se agita 5 h a TA y se concentra. El producto bruto obtenido se recoge en DCM y se lava 4 veces con una disolución de sosa 2M. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl. Después de secar sobre MgSO_4 , la fase orgánica se concentra para proporcionar 6,32 g del producto esperado.

25

RMN ^1H : δ (ppm) = 7,8 (sal, 5H), 3,3 (sal, 2H), 2,88 (d, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,64 (m, 4H), 2,43-2,22 (m, 5H), 1,85-1,58 (m, 4H), 1,39 (ddd, 1H), 1,15 (ddd, 1H).

30

4.3 Preparación de N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(1-bencil-piperidin-3-il)-piperacin-1-il]-urea (compuesto n° 68)

Compuesto de fórmula general (I) en la que:

$R_1 = 2\text{-OCH}_3$; $R_2 = 5\text{-CyHex}$; $R_3 = 4\text{-(1-Bencil-piperidin-3-il)}$; $a = 2$

35

El proceso es idéntico al descrito en el ejemplo 1 a partir de 4-(5-ciclohexil-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina descrita en la preparación 1.3 y del compuesto obtenido en la etapa 4.2.

PF = 90°C

5 4.4 Preparación de N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-(4-Piperidin-3-il)-piperacín-1-il]-urea (compuesto n° 69)

Compuesto de fórmula (I) en la que:

$R_1 = 2-OCH_3$; $R_2 = 5-CyHex$; $R_3 = 4-(Piperidin-3-il)$; $a = 2$

10 A una disolución de 1,69 g del compuesto obtenido en la etapa 4.3 en 10 mL de DCE, se añaden a 0°C, 1,26 g de cloroetilcloroformato. El medio se lleva a TA y se calienta a reflujo durante 45 min. El medio se evapora, se recoge en 10 mL de MeOH y se calienta 1 h a reflujo. El producto bruto se filtra, el sólido se lava con éter y se seca para proporcionar 1,27 g del compuesto esperado en forma de un triclorhidrato.

15 PF = 240°C

MH+ = 484 a 6,81 min

4.5 Preparación de N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-(4-(1-Isopropil-piperidin-3-il)-piperacín-1-il)-urea (compuesto n° 70)

Compuesto de fórmula (I) en la que:

20 $R_1 = 2-OCH_3$; $R_2 = 5-CyHex$; $R_3 = 4-(1-Isopropil-piperidin-3-il)$; $a = 2$

A una disolución de 0,2 g del compuesto obtenido en la etapa 4.4 en 1,2 mL de DCE, se añaden 0,05 mL de acetona y 0,15 g de $NaBH(OAc)_3$ y el medio se agita 3 h a TA. Se añaden 0,1 mL de Et_3N y 0,1 mg de $NaBH(OAc)_3$. El medio se agita 12 h a TA. El medio se concentra y se recoge en AcOEt. La fase orgánica se lava dos veces con una disolución de $NaHCO_3$ saturada y con una disolución saturada de NaCl. Después de secar sobre $MgSO_4$, la fase orgánica se concentra y se purifica mediante cromatografía flash para proporcionar 0,11 g del producto esperado.

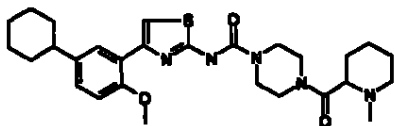
PF = 130°C

30 MH+ = 528 a $t_r = 7,06$ min

Ejemplo 5: (compuesto n° 74)-N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-(4-(1-Metil-piperidin-2-carbonil)-piperacín-1-il)-urea

Compuesto de fórmula (I) en la que:

35 $R_1 = 2-OCH_3$; $R_2 = 5-CyHex$; $R_3 = 4-(1-Metil-piperidin-2-carbonil)$; $a = 2$



5.1 Preparación del ácido 4-(1-Benciloxycarbonil-piperidin-2-carbonil)-piperacin-1-carboxílico terc-butil éster

5 A una disolución de 8 g de 1-Boc-piperacina en 80 mL de acetonitrilo, se añaden a 0°C, 28,6 g de BOP, 13,6 g de ácido 1-(carbobenciloxi)-2-piperidin-carboxílico, y 11,9 mL de trietilamina. El medio se agita a TA durante 12 horas y se concentra. El medio se recoge en AcOEt, se lava tres veces con una disolución de Na₂CO₃ saturada y con una disolución saturada de NaCl. Después
10 de secar sobre MgSO₄ y de evaporar, se recuperan 35,45 g del producto bruto de reacción. Se recoge en DCM se lava dos veces con sosa 5M, con una disolución saturada de NaCl, y se seca sobre MgSO₄. Después de evaporar, el sólido se tritura en TBME, se filtra, se lava con TBME y se seca para proporcionar 17,93 g del compuesto deseado.

15 PF = 102°C

5.2 Preparación del ácido 4-(Piperidin-2-carbonil)-piperacin-1-carboxílico terc-butil éster

A una disolución de 1,79 g del compuesto obtenido en la etapa 5.1 en 14 mL de EtOH, se añaden, bajo atmósfera inerte, 3,9 mL de ciclohexadieno y 1,3 g
20 de Pd/C 10% humidificado al 50%. El medio se agita a TA durante 24 horas y se filtra. El filtrado se evapora para proporcionar 1,02 g del compuesto deseado.

5.3 Preparación del ácido 4-(1-Metil-piperidin-2-carbonil)-piperacin-1-carboxílico terc-butil éster

A una disolución de 0,99 g del compuesto obtenido en la etapa 5.2 en 11
25 mL de DCE, se añaden 0,54 mL de formaldehído acuoso al 37% y 1,41 g de NaBH(OAc)₃ y el medio se agita 12 h a TA. El medio se diluye en DCM y se filtra sobre algodón. La fase orgánica se lava dos veces con una disolución de NaHCO₃ saturada y con una disolución saturada de NaCl. Después de secar sobre MgSO₄ y de evaporar los disolventes, se recuperan 0,84 g del producto
30 esperado.

5.4 Preparación de (1-Metil-piperidin-2-il)-piperacin-1-il-metanona

A una disolución de 0,84 g del compuesto obtenido en la etapa 5.3 en 2
mL de DCM, se añaden 2 mL de TFA. El medio se agita 6 h a TA. El medio se evapora, se recoge varias veces en DCM y se evapora para arrastrar el TFA. El
35 medio se recoge en DCM y se trata con una disolución de NH₄OH al 10%. La

fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se evapora para proporcionar 0,15 g del producto esperado.

5.5 Preparación de N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(1-Metil-piperidin-2-carbonil)-piperacin-1-il]-urea

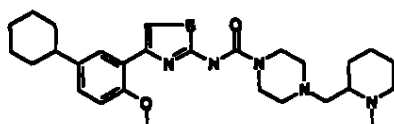
- 5 El proceso es idéntico al descrito en el ejemplo 1 a partir de 4-(5-ciclohexil-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina descrita en la preparación 1.3 y del producto obtenido en la etapa 5.4.

PF = 135°C

- 10 **Ejemplo 6: (compuesto n°88) N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(1-Metil-piperidin-2-ilmetil)-piperacin-1-il]-urea**

Compuesto de fórmula (I) en la que:

$\text{R}_1 = 2\text{-OCH}_3$; $\text{R}_2 = 5\text{-CyHex}$; $\text{R}_3 = 4\text{-(1-Metil-piperidin-2-ilmetil)}$; $a = 2$



15

6.1 Preparación del ácido 4-(1-Benciloxycarbonil-piperidin-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico terc-butil éster

- 20 A una disolución de 14 g del compuesto preparado en la etapa 5.1 en 50 mL de THF, se añaden a 0°C, 162 mL de una disolución molar de borano en THF durante un periodo de 30 min. El medio se agita a TA durante 24 horas y se hidroliza por adición de agua a 0°C. Después de diluir en AcOEt, el medio se lava tres veces con una disolución de Na_2CO_3 saturada y con una disolución saturada de NaCl. Después de secar sobre MgSO_4 y de evaporar, se recuperan 12,6 g del compuesto esperado.

- 25 **6.2 Preparación del ácido 4-Piperidin-2-ilmetil-piperacin-1-carboxílico terc-butil éster**

- 30 A una disolución de 6,43 g del compuesto obtenido en la etapa 6.1 en 50 mL de EtOH, se añaden, bajo atmósfera inerte, 14,5 mL de ciclohexadieno y 3,3 g de Pd/C 10% humidificado al 50%. El medio se agita a TA durante 48 horas y se filtra. El filtrado se evapora para proporcionar 3,63 g del compuesto deseado.

6.3 Preparación del ácido 4-(1-Metil-piperidin-2-ilmetil)-piperacin-1-carboxílico terc-butil éster

- 35 A una disolución de 3,34 g del compuesto preparado en la etapa 6.2 en 40 mL de DCE, se añaden 1,91 mL de formaldehído acuoso al 37% y algunas bolas de tamiz molecular 4A y 5 g de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ y el medio se agita 48 h a TA.

El medio se diluye en DCM y se filtra sobre algodón. La fase orgánica se lava dos veces con una disolución de NaHCO_3 saturada y con una disolución saturada de NaCl . Después de secar sobre MgSO_4 y de evaporar los disolventes, se recuperan 3,28 g del producto esperado.

5 6.4 Preparación de 1-(1-Metil-piperidin-2-ilmetil)-piperacina

A una disolución de 3,28 g del compuesto obtenido en la etapa 6.3 en 1 mL de dioxano, se añade 1 mL de una disolución 4 M de HCl en dioxano. El medio se agita 48 h a TA. El medio se filtra, el sólido se lava con éter y se seca para proporcionar 2,9 g del compuesto deseado.

10 6.5 Preparación de N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-(4-(1-Metil-piperidin-2-ilmetil)-piperacil-1-il)-urea

El proceso es idéntico al descrito en el ejemplo 1 a partir de 4-(5-ciclohexil-2-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-amina descrita en la preparación 1.3 y del compuesto obtenido en la etapa 6.4.

15 PF = 103°C

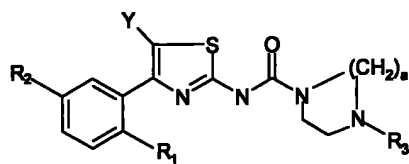
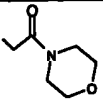
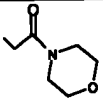
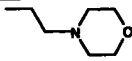
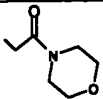


Table II

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	n	sal	PF (°C) M
1	-OCH ₃	-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	-	144°C
2	-OCH ₃	-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	-	96°C
3	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	-	66°C

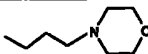
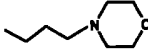
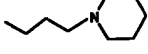
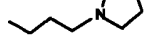
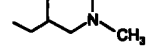
Tabla II (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sal	PF (°C) M
4	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	-	90°C
5	-OCH ₃			H	2	-	66°C
6	-OCH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	2	-	133°C
7	-OCH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	2	-	45 °C
8	-OCH ₃			H	2	-	113°C

45

94

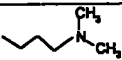
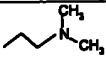
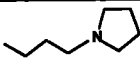
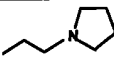
Tabla II (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sal	PF (°C) M
9	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	229°C
10	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	3	HCl	234°C
11	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	202°C
12	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	199°C
13	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	230°C
14	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	145°C

5

95

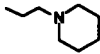
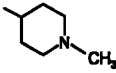
Tabla II (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sal	PF (°C) M
15	-OCH ₃ 	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	245°C
16	-OCH ₃ 	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	239°C
17	/ -OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	3	HCl	223°C
18	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	245°C
19	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	180°C

47

80

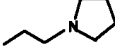
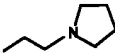
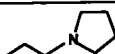
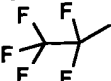
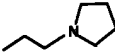
Tabla II (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sal	PF (°C) M
20	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	181°C
21	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	209°C
22	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	200°C
23	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	242°C
24	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	HCl	248°C

48

47

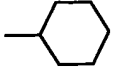
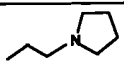
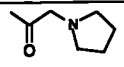
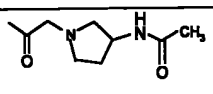
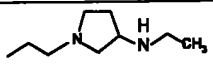
Tabla II (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sal	PF (°C) M
25	-OCH ₃			H	2	-	114°C
26	-OCH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	2	-	65°C
27	-OCH ₃	-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	-	70°C
28	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	-	82°C
29	-OCH ₃			H	2	HCl	MH ⁺ = 534 a 6,14 min

49

28

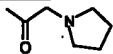
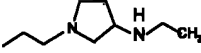
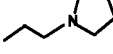
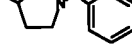
Tabla II (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sal	PF (°C) M
30	-OCH ₃			H	2	-	MH+= 498 a 6,52 min
31	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	-	89°C
32	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	3	-	MH+= 543 a 5,85 min
33	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	-	MH+= 501 a 5,03 min

30

99

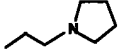
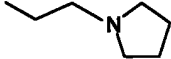
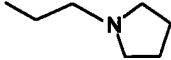
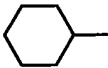
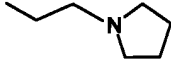
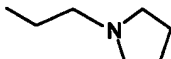
Tabla II (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sal	PF (°C) M
34	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	3	-	MH+= 486 a 6,04 min
35	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	3	HCl	MH+= 515 a 6,77 min
36	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		F	2	-	63°C
37	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	-	63°C

7

8

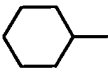
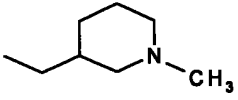
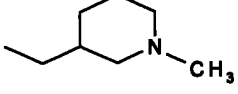
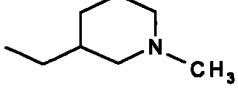
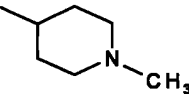
Tabla II (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sal	PF (°C) M
38	-OCH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃		H	2	HCl	MH ⁺ = 500 a 6,99 min
39	-OCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		H	2	-	98°C
40	-OCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃		H	2	-	130°C
41	-OCH ₂ CH ₃			H	2	-	89°C
42	-OCH ₃	-CH ₂ CH ₃		H	2	-	100°C



702

Tabla II (continuación)

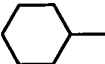
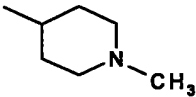
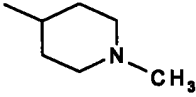
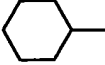
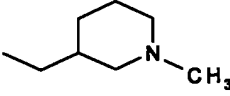
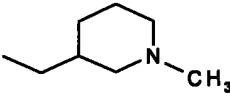
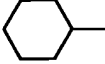
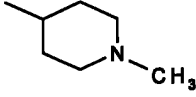
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sal	PF (°C) M
43	-OCH ₃			H	2	-	108°C
44	-OCH ₃			H	2	-	98°C
45	-OCH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	2	-	90°C
46	-OCH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	2	-	69°C

1

202

793

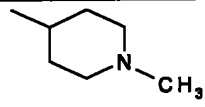
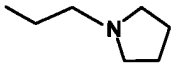
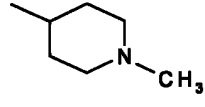
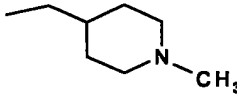
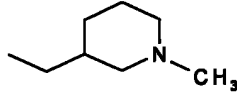
Tabla II (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sal	PF (°C) M
47	-OCH ₃			H	2	-	103°C
48	-OCH ₃			H	2	-	98°C
49	-OCH ₂ CH ₃			H	2	-	109°C
50	-OCH ₂ CH ₃			H	2	-	108°C
51	-OCH ₂ CH ₃			H	2	-	106°C

f

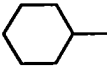
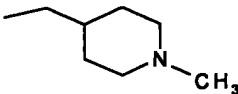
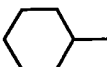
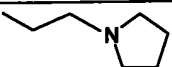
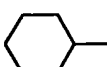
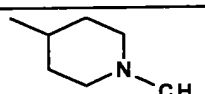
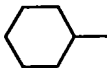
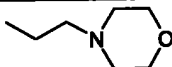
583

Tabla II (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sal	PF (°C) M
52	-OCH ₂ CH ₃			H	2	-	96°C
53	-OCH ₂ CH ₃			H	2	-	75°C
54	-OCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	2	-	140°C
55	-OCH ₃			H	2	-	102°C
56	-OCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	2	-	81°C

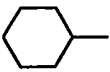
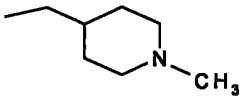
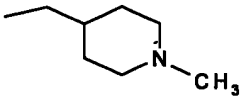
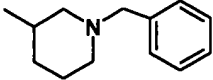
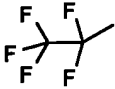
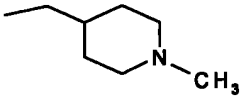
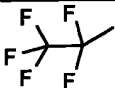
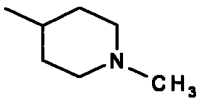
17

Tabla II (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sal	PF (°C) M
57	-OCH ₂ CH ₃			H	2	-	110°C
58	-OCH ₃			F	2	HCl	MH ⁺ = 518 a 6,79 min
59	-OCH ₃			F	2	HCl	MH ⁺ = 515 a 6,01 min
60	-OCH ₃			F	2	HCl	MH ⁺ = 532 a 6,91 min

Q

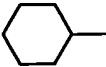
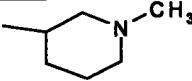
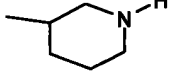
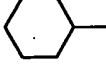
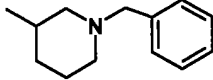
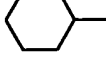
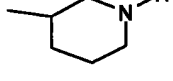
Tabla II (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sal	PF (°C) M
61	-OCH ₃			H	2	-	118°C
62	-OCH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	2	-	84°C
63	-OCH ₃			H	2	-	79°C
64	-OCH ₃			H	2	-	97°C
65	-OCH ₃			H	2	-	172°C

5

18

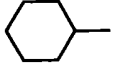
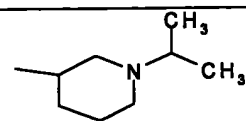
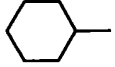
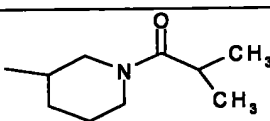
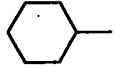
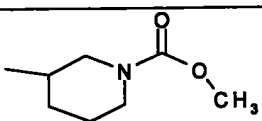
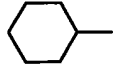
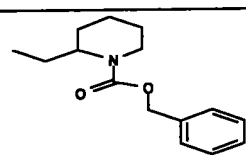
Tabla II (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	sal	PF (°C) M
66	-OCH ₃			H	2	-	107°C
67	/ -OCH₃ /			H	2	-	83°C
68	-OCH ₃			H	2	-	90°C
69	-OCH ₃			H	2	3HCl	240°C

2

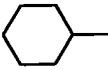
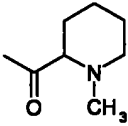
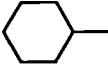
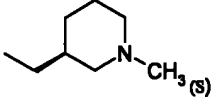
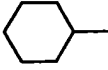
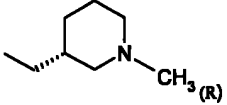
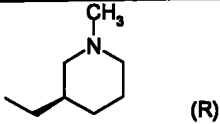
107

Tabla II (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	Sal	PF (°C) M
70	-OCH ₃ /			H	2	-	130°C
71	-OCH ₃ /			H	2	-	127°C
72	-OCH ₃			H	2	-	125°C
73	-OCH ₃			H	2	-	122°C

28

Tabla II (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	Sal	PF (°C) M
74	-OCH ₃			H	2	-	135°C
75	-OCH ₃			H	2	-	107°C
76	-OCH ₃			H	2	-	108°C
77	-OCH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	2	-	85°C

8

109

Tabla II (continuación)

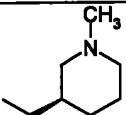
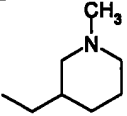
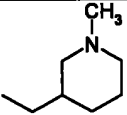
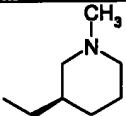
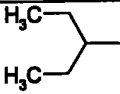
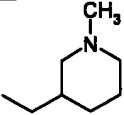
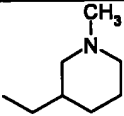
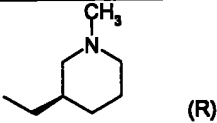
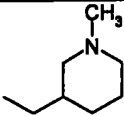
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	Sal	PF (°C) M
78	-OCH ₃ /		 (R)	H	2	-	94°C
79	/ -OCH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃		H	2	-	68°C
80	-OCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃		H	2	-	65°C
81	-OCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃	 (R)	H	2	-	75°C

Tabla II (continuación)

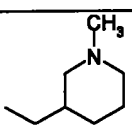
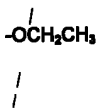
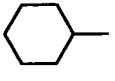
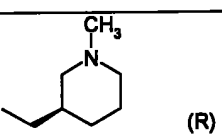
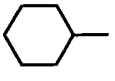
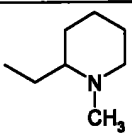
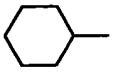
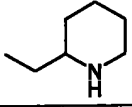
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	Sal	PF (°C) M
82	-OCH ₃			H	2	-	85°C
83	-OCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	2	-	74 °C
84	-OCH ₂ CH ₃		 (R)	H	2	-	92°C
85	-O(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃		H	2	-	73°C

8

7

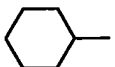
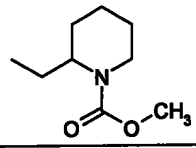
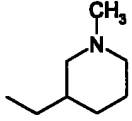
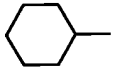
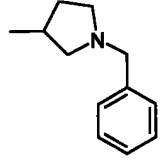
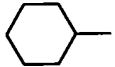
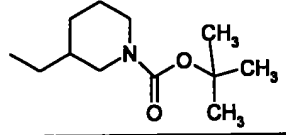
772

Tabla II (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	Sal	PF (°C) M
86	-OCH ₃	-CH ₂ CH ₃		H	2	-	86°C
87				H	2	-	98°C, 103 °C
88	-OCH ₃			H	2	-	103°C
89	-OCH ₃			H	2	-	121°C

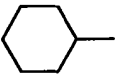
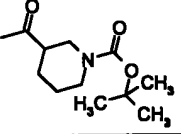
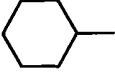
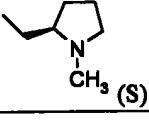
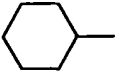
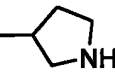
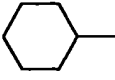
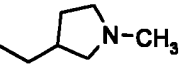
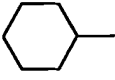
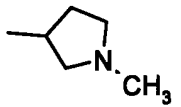
772

Tabla II (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	Sal	PF (°C) M
90	-OCH ₃			H	2	-	119°C
91	-OCH ₃	-CH ₃		H	2	-	95 °C
92	-OCH ₃			H	2	-	85°C
93	-OCH ₃			H	2	-	125°C

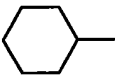
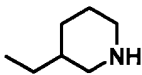
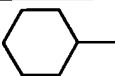
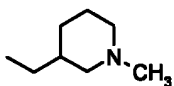
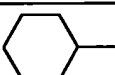
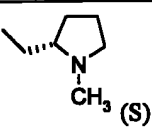
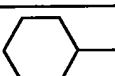
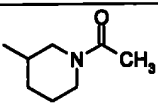
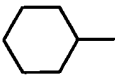
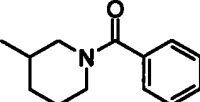
2

Tabla II (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	Sal	PF (°C) M
94	-OCH ₃			H	3	-	112°C
95	-OCH ₃			H	2	-	101°C
96	-OCH ₃			H	2	-	215°C
97	-OCH ₃			H	2	-	103°C
98	-OCH ₃			H	2	-	106°C

774

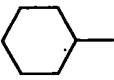
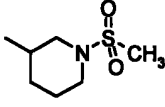
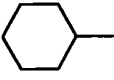
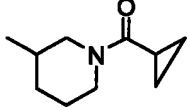
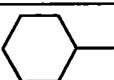
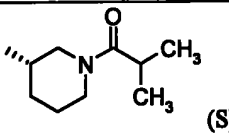
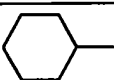
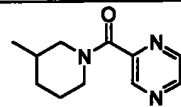
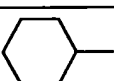
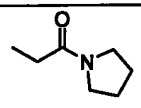
Tabla II (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	Sal	PF (°C) M
99	-OCH ₃			H	2	-	128°C
100	-OCH ₃ /			H	3	-	88°C
101	-OCH ₃ /			H	2	-	122°C
102	-OCH ₃			H	2	-	146°C
103	-OCH ₃			H	2	-	132°C

8

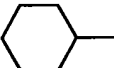
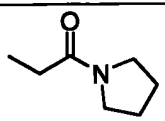
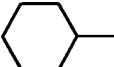
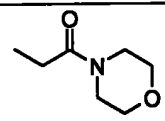
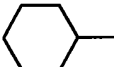
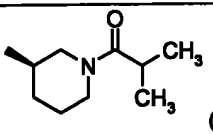
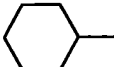
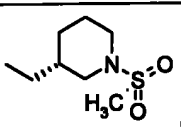
5

Tabla II (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	Sal	PF (°C) M	Otro análisis
104	-OCH ₃ /			H	2	-	132°C	
105	-OCH ₃ /			H	2	-	119°C	-
106	-OCH ₃ /		 (S)	H	2	-	118°C	-
107	-OCH ₃			H	2	-	-	MH+ = 590 a 7,52 min
108	-OCH ₃			H	2	-	-	C : 63,17 H : 7,20 N : 13,51

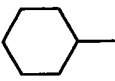
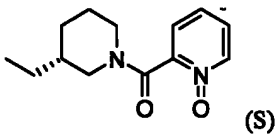
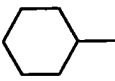
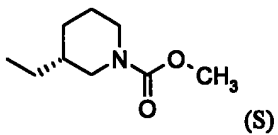
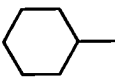
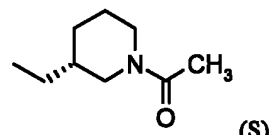
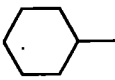
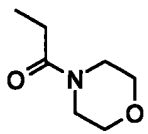
off

Tabla II (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	Sal	PF (°C) M	Otro análisis
109	-OCH ₂ CH ₃			H	2	-	111°C	-
110	-OCH ₂ CH ₃			H	2	-	113°C	-
111	-OCH ₃		 (R)	H	2	-	98°C	$\alpha_D = -6,2^\circ$ c = 1,0 M MeOH
112	-OCH ₃		 (S)	H	2	-	158°C	-

778

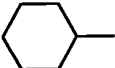
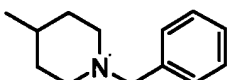
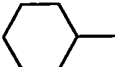
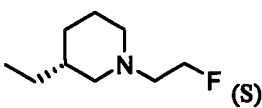
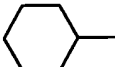
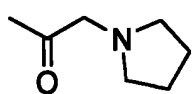
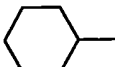
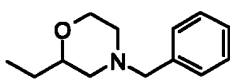
Tabla II (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	Sal	PF (°C) M
113	-OCH ₃ /		 (S)	H	2	-	158°C
114	-OCH ₃ /		 (S)	H	2	-	125°C
115	-OCH ₃		 (S)	H	2	-	157°C
116	-OCH ₃			H	2	-	119°C

3

118

Tabla II (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	a	Sal	PF (°C) M
117	-OCH ₃			H	2	-	81°C
118	-OCH ₃			H	2	-	91°C
119	-OCH ₃			H	2	-	117°C
120	-OCH ₃			H	2	-	78°C

4

~~7~~

71

120

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar su efecto modulador de la actividad de los receptores de las quimioquinas.

Las quimioquinas son proteínas de bajo peso molecular que pertenecen a la familia de las citoquinas proinflamatorias y están implicadas en la quimiotaxis de los leucocitos y de las células endoteliales. Las quimioquinas controlan numerosos procesos biológicos y están asociadas a trastornos inflamatorios que aparecen durante los estados de estrés, heridas o infecciones; la modulación de los efectos de las quimioquinas permite prevenir o tratar patologías como el asma, artritis, alergias, enfermedades auto-inmunes, aterosclerosis o angiogénesis (C.D. Paavola et al., J. Biol. Chem., 1998, 273, (50), 33157-33165).

Entre las quimioquinas, se distingue la hMCP-1 (Proteína Quimiotáctica de Monocitos humana, del inglés human Monocyte Chemotactic Protein) que pertenece al grupo de las quimioquinas CC y que es un agonista natural del receptor CCR2b.

Se ha determinado la actividad inhibitoria de los compuestos según la invención en células que expresan el receptor CCR2b humano. La concentración de agonista natural hMCP-1 que inhibe el 50 % (CI_{50}) de la actividad del receptor CCR2b es 0,57 nM. Los compuestos según la invención presentan una CI_{50} generalmente inferior a 0,1 μ M.

Por ejemplo, el compuesto n° 14 presentó una CI_{50} de 0,0033 μ M;
el compuesto n° 28 presentó una CI_{50} de 0,028 μ M;
el compuesto n° 55 presentó una CI_{50} de 0,014 μ M.

También se ha determinado la inhibición de la quimiotaxis en células monocitarias THP-1 humanas (comercializadas por DSMZ - Alemania) utilizando una técnica adaptada de la descrita por A. Albini et al., Cancer Res., 1987; 47, 3239-3245. En estas condiciones hMCP-1 presenta una CI_{50} de 6 nM. Los compuestos según la invención presentan una CI_{50} generalmente inferior a 1 μ M.

La inhibición de la quimiotaxis por los compuestos según la invención es la muestra de su actividad antagonista sobre los receptores de las quimioquinas y en particular de CCR2b.

Por lo tanto, parece que los compuestos según la invención son antagonistas del efecto de las quimioquinas, en particular de hMCP-1.

También se ha determinado la actividad inhibitoria de los compuestos según la invención sobre PBMC (Células Mononucleares de Sangre Periférica, del inglés Peripheral Blood Mononuclear Cells) infectadas con el virus VIH-1 Bal, según una técnica adaptada de la descrita por V. Dolle et al., J. Med. Chem., 2000, 43, 3949,

3962. Según esta técnica, las PBMC se infectan con VIH-1 Bal y los compuestos a ensayar se añaden al medio de cultivo durante 5 días. Al finalizar esta exposición, se determina en el sobrenadante la tasa de transcriptasa inversa que se correlaciona con el nivel de replicación viral en las células.

5 En estas condiciones, la AZT, molécula de referencia que inhibe la replicación viral, presenta una CI_{50} inferior a 1 μM . Los compuestos según la invención también presentan CI_{50} inferiores a 1 μM . Por ejemplo, el compuesto n° 30 mostró una CI_{50} de 0,6 μM .

10 Los compuestos según la invención pueden utilizarse, por lo tanto, para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos antagonistas del efecto de las quimioquinas.

15 Así, según otro de sus aspectos, la presente invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último a un ácido aceptable desde un punto de vista farmacéutico, o también un hidrato o un solvato.

 Estos medicamentos encuentran aplicación en terapéutica, principalmente en la prevención y el tratamiento de diferentes patologías tales como:

20 - enfermedades y síndromes inmuno-inflamatorios agudos y crónicos como aterosclerosis, restenosis, enfermedades pulmonares crónicas, en particular COPD (enfermedad obstructiva pulmonar crónica, del inglés chronic obstructive pulmonary disease); síndrome de distrés respiratorio; hiperactividad bronquial; colitis; silicosis; patologías fibrosas, fibrosis pulmonares, fibrosis quísticas; infecciones virales o bacterianas, SIDA, meningitis, malaria, lepra, tuberculosis, herpes, infecciones por citomegalovirus; choques sépticos, septicemia, choques endotóxicos; rechazo de
25 injertos; patologías óseas tales como osteoporosis, osteoartritis; conjuntivitis; dermatitis atópicas o de contacto; eccemas; glomerulonefritis; pancreatitis; colitis ulcerosas, enfermedades auto-inmunes como poliartritis reumatoide, esclerosis en placas, esclerosis amiotrófica lateral, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso, esclerodermia, psoriasis; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer;
30 diabetes; caquexia; y obesidad;

 - tratamiento del dolor, en particular neuropático e inflamatorio;

 - enfermedades alérgicas como las enfermedades respiratorias alérgicas, asma, rinitis, hipersensibilidad pulmonar e hipersensibilidad retardada;

35 - enfermedades y trastornos en los que están implicados procesos angiogénicos como cánceres (angiogénesis intratumoral) y enfermedades retinianas (degeneración macular ligada a la edad: DMLA);

- patologías cardíacas: choque hemodinámico; isquemias cardíacas; ataques por reinfusión post-isquémica; infarto de miocardio, trombosis coronaria, insuficiencia cardíaca y angina de pecho.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o de una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, un hidrato o solvato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

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

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 los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

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

Como ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los compuestos siguientes:

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

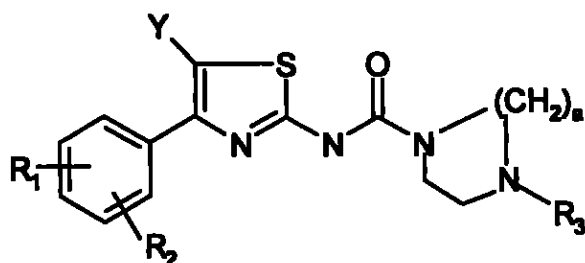
Por vía oral, la dosis de principio activo administrada por día puede alcanzar 0,1 a 1.000 mg/kg, en una o varias tomas.

Puede haber casos particulares en los que son apropiadas dosis más altas o más bajas; y dichas dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la
5 práctica habitual, la dosis apropiada para cada paciente está determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere también a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente, que comprende la
administración a un paciente de una dosis eficaz de un compuesto según la
10 invención, o de una de sus sales aceptable desde un punto de vista farmacéutico o hidratos o solvatos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) siguiente:



(I)

5 en la que:

- (i) R₁ se selecciona del grupo constituido por H, halógeno, alquilo(C₁-C₈), trifluoroalquilo(C₁-C₄), -OH, -O-alquilo(C₁-C₈), -O-trifluoroalquilo(C₁-C₈), -O-cicloalquil(C₃-C₁₀)alquilo(C₁-C₈), -O-cicloalquilo(C₃-C₁₀), -O-CH₂-CH=CH₂, y alquiltio(C₁-C₄);

10 - (ii) R₂ se selecciona del grupo constituido por H, halógeno, -OH, alquilo(C₁-C₈), trifluoroalquilo(C₁-C₄), perfluoroalquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₁₀), -O-alquilo(C₁-C₈), -O-cicloalquil(C₃-C₁₀)alquilo(C₁-C₈), -O-cicloalquilo(C₃-C₁₀), -O-CH₂-CH=CH₂, y cicloalquil(C₃-C₈)alquilo(C₁-C₈);

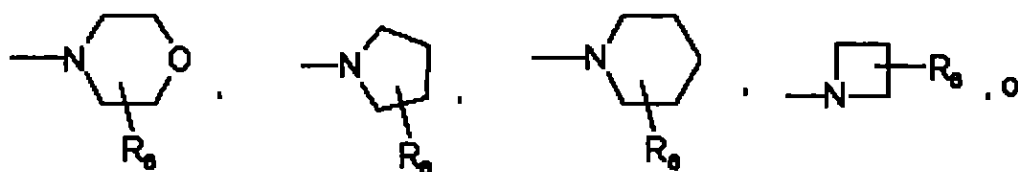
- (iii) Y representa un átomo de hidrógeno o un halógeno;

15 - (iv) R₃ representa:

a1) un grupo de fórmula -(CH₂)_p-A

en la que p representa 0, 1, 2, 3 ó 4 y :

- cuando p representa 2, 3 ó 4, A representa un grupo de fórmula:



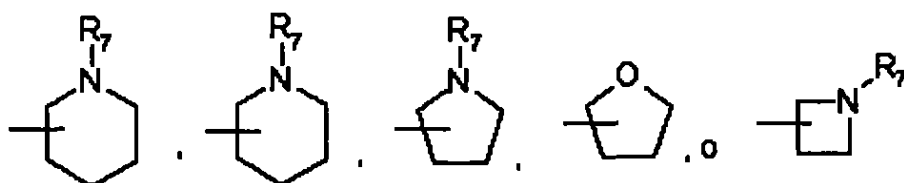
20

-NR₄R₅,

en la que R₆ se selecciona del grupo constituido por H, F, alquilo(C₁-C₄), -(CH₂)_nOH, -(CH₂)_nOalquilo(C₁-C₄), y -(CH₂)_nNR₄R₅, en la que n representa 0, 1 ó 2 y R₄ y R₅ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₈), un grupo -COalquilo(C₁-C₄), o -CO-O-alquilo(C₁-C₈);

25

- o, cuando p representa 1, 2, 3 ó 4, A representa un grupo de fórmula:



en la que R_7 se selecciona del grupo constituido por H, alquilo(C_1-C_8), -CO-alquilo(C_1-C_8), bencilo, -CO-O-alquilo(C_1-C_8), -CO-O-bencilo, -CO-fenilo, -CO-heteroarilo, -CO-cicloalquilo(C_3-C_{10}), -SO₂-alquilo(C_1-C_8), -SO₂-cicloalquilo(C_3-C_8), y

5 -SO₂-heteroarilo;

- o, cuando p representa 0, 1, 2, 3 ó 4, A representa un grupo de fórmula:

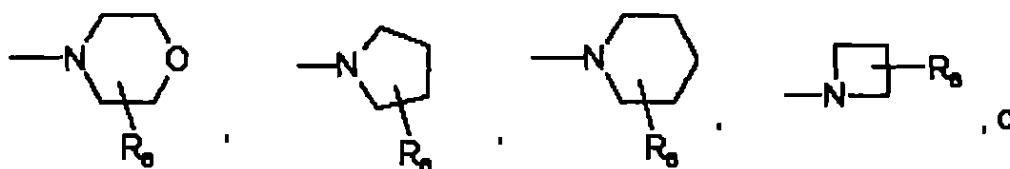


estando dicho grupo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo(C_1-C_4);

a2) un grupo de fórmula $-(CH_2)_p-CO-A$

10 en la que p representa 1, 2, 3 ó 4,

- A representa un grupo de fórmula:



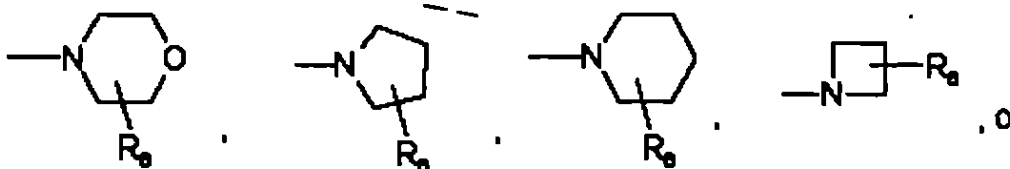
-NR₄R₅,

en la que R₄, R₅ y R₆ son tales como se han definido en el texto anterior;

15 a3) un grupo de fórmula $-CO(CH_2)_p-A$

en la que p representa 0, 1, 2, 3 ó 4,

- cuando p representa 1, 2, 3 ó 4, A representa un grupo de fórmula:

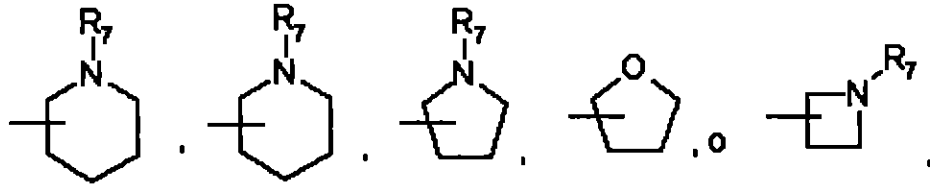


20

-NR₄R₅,

en la que R₄, R₅ y R₆ son tales como se han definido en el texto anterior;

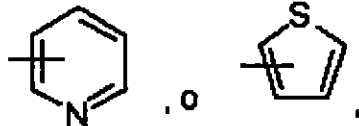
- o, cuando p representa 0, 1, 2, 3 ó 4, A representa un grupo de fórmula:



en la que R_7 es tal como se ha definido anteriormente;

- o, cuando p representa 0, 1, 2, 3 ó 4, A representa un grupo de fórmula:

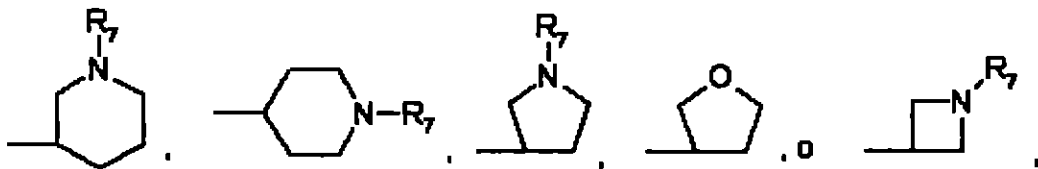
5



estando dicho grupo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo (C_1-C_4);

a4) un grupo -B

en el que B representa un grupo de fórmula:



10

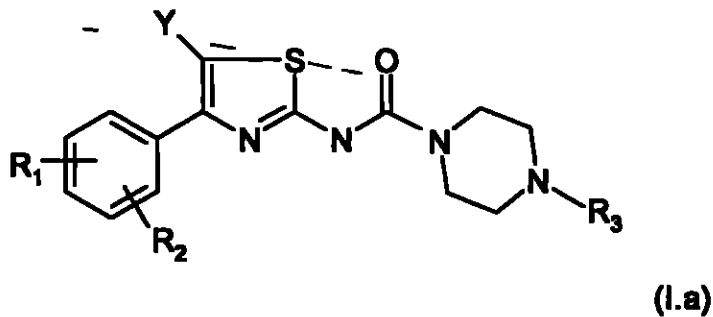
en la que R_7 es tal como se ha definido anteriormente;

- (v) a representa 2 ó 3;

en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidratos o de solvatos.

15

2. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (I.a) siguiente:

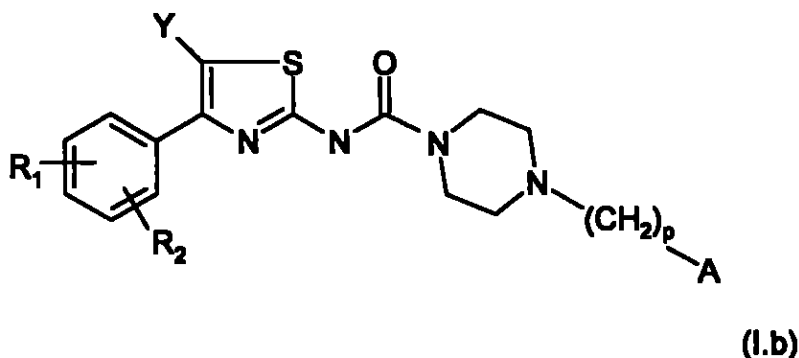


en la que:

R_1 , R_2 , R_3 e Y son tales como se han definido anteriormente, en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidratos o de solvatos.

3. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (I.b) siguiente:

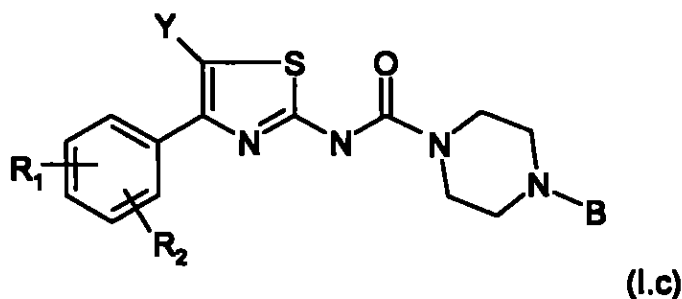
5



en la que R_1 , R_2 , Y , p y A son tales como se han definido anteriormente, en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidratos o de solvatos.

10

4. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (I.c) siguiente:



en la que R_1 , R_2 , Y y B son tales como se han definido anteriormente, en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidratos o de solvatos.

15

5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, elegidos entre:

• (R)-N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(1-metil-piperidin-3-ilmetil)-piperacin-1-il]-urea,

20

• N-[4-(2-metoxi-5-propoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-morfolin-4-il-etil)-piperacin-1-il]-urea,

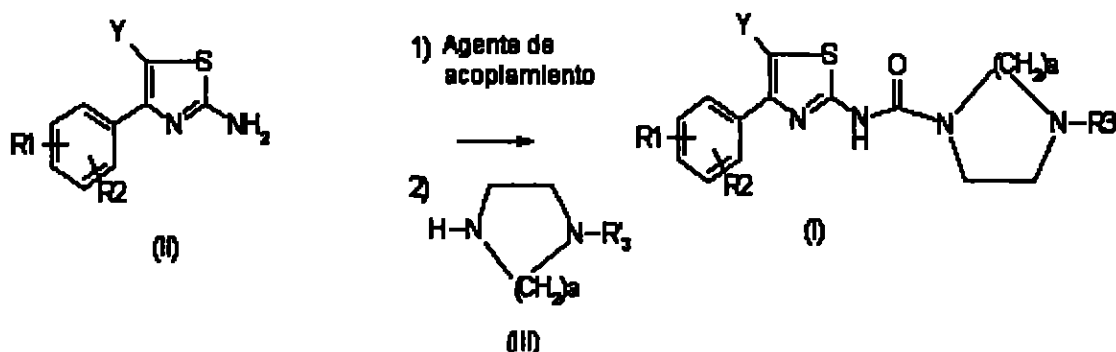
• N-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(3-piperidin-1-il-propil)-piperacin-1-il]-urea,

25

• N-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperacin-1-il]-urea,

- N-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperacin-1-il]-urea,
- N-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-tiofen-2-il-etil)-piperacin-1-il]-urea,
- 5 • N-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-[2-(tetrahidro-furan-2-il)-etil]-piperacin-1-il]-urea,
- N-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-piperacin-1-il]-urea,
- N-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-[2-(3-etilamino-pirrolidin-1-il)-etil]-piperacin-1-il]-urea,
- 10 • N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperacin-1-il]-urea,
- N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(1-bencil-piperidin-3-il)-piperacin-1-il]-urea,
- 15 • N-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-piridin-4-il-etil)-piperacin-1-il]-urea,
- N-[4-(2-metoxi-5-pentafluoroetil-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperacin-1-il]-urea,
- N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(1-Isopropil-piperidin-3-il)-piperacin-1-il]-urea,
- 20 • N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperacin-1-il]-urea,
- N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-tiazol-2-il]-N'-[4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperacin-1-il]-urea,
- 25 • N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperacin-1-il]-urea,
- N-[4-(5-ciclohexil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperacin-1-il]-urea,
- N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-oxo-2-morfolino-4-il-etil)-piperacin-1-il]-urea,
- 30 etil)-piperacin-1-il]-urea,
- N-[4-(5-ciclohexil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(2-oxo-2-morfolino-4-il-etil)-piperacin-1-il]-urea,
- (S) N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(1-sulfometil-piperidin-3-il-metil)-piperacin-1-il]-urea,
- 35 • N-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-N'-[4-(1-oxo-1-(1-oxo-piridin-2-il)-met-1-il-piperidin-3-il-metil)-piperacin-1-il]-urea,

6. Proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende la etapa que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un derivado amina de fórmula (III)

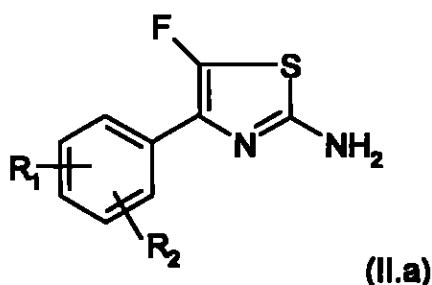


5

en las que R_1 , R_2 , Y , R_3 y a son tales como se han definido en la reivindicación 1 y R'_3 representa un grupo precursor de R_3 o un grupo R_3 tal como se ha definido en la reivindicación 1, en presencia de un agente de acoplamiento y en un disolvente tal como diclorometano, dimetilformamida o tolueno, en presencia de una base tal como trietilamina o K_2CO_3 , a una temperatura que varía de $0^\circ C$ a $100^\circ C$.

10

7. Compuesto de fórmula (II.a) siguiente:



15

en la que: -

- R_1 representa un átomo de halógeno, un grupo $-O$ -alquilo(C_1-C_8), $-O$ -cicloalquil(C_3-C_{10})alquilo(C_1-C_8);

- R_2 representa un grupo $-O$ -alquilo(C_1-C_8), alquilo(C_1-C_8), cicloalquilo(C_3-C_{10}), trifluoroalquilo(C_1-C_4), perfluoroalquilo(C_1-C_4).

20

8. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal de adición de este compuesto a un ácido aceptable desde un punto de vista farmacéutico, o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

9. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

10. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o la prevención de enfermedades y síndromes inmuno-inflamatorios agudos o crónicos, tales como aterosclerosis, enfermedades alérgicas así como enfermedades en las que están implicados procesos angiogénicos.

11. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 10 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o la prevención de cánceres en los que están implicados procesos angiogénicos.

12. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o la prevención de enfermedades virales o bacterianas, patologías cardíacas u obesidad.

13. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o la prevención de enfermedades ligadas a una modulación de la actividad del receptor CCR2b.

131

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/001729

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D277/40 C07D277/44 C07D417/12 A61K31/551 A61K31/427
A61K31/496 A61P37/00 A61P29/00 A61P31/00 A61P9/00
A61P3/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

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)
EPD-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 506 751 B1 (JUSTUS STEPHANIE ELIZABETH AULT ET AL) 14 January 2003 (2003-01-14) column 2; tables	1-13
A	EP 0 518 731 A (ELF SANOFI; SANOFI) 16 December 1992 (1992-12-16) cited in the application examples	1-13
A	EP 0 519 449 A (BOEHRINGER MANNHEIM ITALIA S.P.A) 23 December 1992 (1992-12-23) page 2 - page 3	1-13
	-/-	

☒ 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 citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, each 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
5 December 2005

Date of mailing of the international search report
14/12/2005

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. Box 5516 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 861 ops nl,
Fax (+31-70) 340-2016

Authorized officer
Fazzi, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/001729

132

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SHELLEY ALLEN ET AL.: "Discovery and SAR of trisubstituted thiazolidinones as CCR4 antagonists" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 14, April 2004 (2004-04), pages 1619-1624, XP002318771 tables 1,2	1-13

133

Continuation of Box II.2

In the carbamide group of formula (I) in claim 1 there is a substituent missing on the nitrogen atom joined to the thiazole. In the light of the description and the examples provided, it was assumed for the purposes of the search that the substituent in question must be hydrogen.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that it is not normally the policy of the EPO in its capacity as International Preliminary Examining Authority to carry out a preliminary examination for subject matter that has not been searched. This applies whether or not the claims were amended after receipt of the search report or in the course of the procedure under PCT Chapter II. The applicant is reminded that if the application proceeds to the regional phase before the EPO an additional search may be carried out in the course of the examination carried out by the EPO (cf. EPO Guidelines, Part C, VI, 8.5) on the condition that the problems which led to the declaration under PCT Article 17(2) have been resolved.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/001729

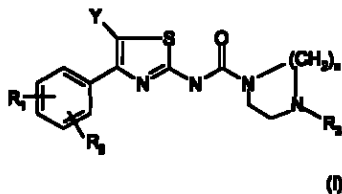
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6506751	B1	14-01-2003	NONE
EP 0518731	A	16-12-1992	AT 170186 T 15-09-1998
		AU 650754 B2 30-06-1994	
		AU 1727992 A 10-12-1992	
		BR 1100786 A3 14-03-2000	
		BR 9202156 A 02-02-1993	
		CA 2070526 A1 06-12-1992	
		CS 9201693 A3 16-12-1992	
		CZ 289003 B6 17-10-2001	
		DE 69226729 D1 01-10-1998	
		DE 69226729 T2 06-05-1999	
		ES 2121575 T3 01-12-1998	
		FI 922589 A 06-12-1992	
		FR 2677356 A1 11-12-1992	
		HK 1012397 A1 19-05-2000	
		HU 75870 A2 28-05-1997	
		IE 921814 A1 16-12-1992	
		IL 102004 A 15-04-1997	
		JP 3199451 B2 20-08-2001	
		JP 5155871 A 22-06-1993	
		KR 222309 B1 01-10-1999	
		MX 9202662 A1 31-12-1992	
		NO 922215 A 07-12-1992	
		NZ 243009 A 26-05-1995	
		RU 2059637 C1 10-05-1996	
		US 5314889 A 24-05-1994	
		ZA 9203981 A 01-12-1993	
EP 0519449	A	23-12-1992	AU 2000092 A 25-01-1993
		WO 9300342 A1 07-01-1993	
		EP 0589985 A1 06-04-1994	
		IE 921972 A1 30-12-1992	
		JP 7502014 T 02-03-1995	
		MX 9202978 A1 01-02-1993	
		NZ 243206 A 26-07-1994	

32

 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 277/40
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s)	SANOFI-AVENTIS
(30) Prioridad	(31) 0407695	(32) 09/07/2004	(33) FR
		(72) Inventor(es)	PIERRE CASELLAS Y OTROS
		(74) Apoderado:	EMILIO FERRERO
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 09/01/2007		
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		
	Fecha de presentación de la solicitud: 05/07/2005		
	No. de solicitud PCT/FR2005/001729		
(87)	Publicación internacional		
	Fecha: 16/02/2006		
	N° publicación: WO 2006/016039 A1		
(54) Título: DERIVADOS DE 2-CARBAMIDA-4-FENILTIAZOL, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA			

Reivindicación(es):

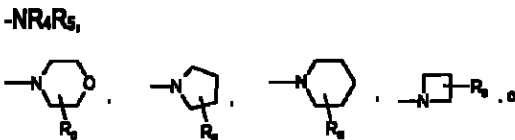
1. Compuesto de fórmula (I) siguiente:



en la que:

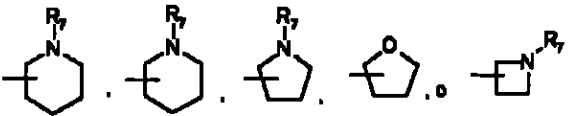
- (i) R₁ se selecciona del grupo constituido por H, halógeno, alquilo(C₁-C₆), trifluoroalquilo(C₁-C₄), -OH, -O-alquilo(C₁-C₆), -O-trifluoroalquilo(C₁-C₆), -O-cicloalquil(C₃-C₁₀)alquilo(C₁-C₆), -O-cicloalquilo(C₃-C₁₀), -O-CH₂-CH=CH₂, y alquilitio(C₁-C₄);
- (ii) R₂ se selecciona del grupo constituido por H, halógeno, -OH, alquilo(C₁-C₆), trifluoroalquilo(C₁-C₄), perfluoroalquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₁₀), -O-alquilo(C₁-C₆), -O-cicloalquil(C₃-C₁₀)alquilo(C₁-C₆), -O-cicloalquilo(C₃-C₁₀), -O-CH₂-CH=CH₂, y cicloalquil(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₆);
- (iii) Y representa un átomo de hidrógeno o un halógeno;

- (iv) R₃ representa:
 - a1) un grupo de fórmula -(CH₂)_p-A
 - en la que p representa 0, 1, 2, 3 ó 4 y:
 - cuando p representa 2, 3 ó 4, A representa un grupo de fórmula:



en la que R₆ se selecciona del grupo constituido por H, F, alquilo(C₁-C₄), -(CH₂)_nOH, -(CH₂)_nalquilo(C₁-C₄), y -(CH₂)_nNR₄R₅, en la que n representa 0, 1 ó 2 y R₄ y R₅ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), un grupo -COalquilo(C₁-C₄), o -CO-O-alquilo(C₁-C₆);

- o, cuando p representa 1, 2, 3 ó 4, A representa un grupo de fórmula:





Expediente No		No de Folio
Item		
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	

Observaciones:

Arte Final

136

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-001546-00000-0000
Fec: 2007-01-09 15:30:31 Dep. 2000 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTEMII
Ere: 370 FASENACIONALJ
Act 411 PRESENTACION Folio: 137

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 99,168
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2006

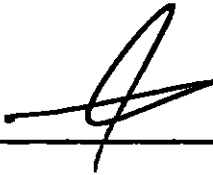
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55272329	27/12/2006	33,470,000.00

***** 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.

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 14775 841 034 3

137

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Red: 07-001546-00000-0000
Fec: 2007-01-09 18:50:31 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTENYI
Ene: 578. FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folio: 137

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 155
FECHA : ENERO 3 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55767481	03/01/2007	1,297,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA ABO ANTR
	TOTAL :	\$ 19,000.00

SOM: DIEZ Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 14775 841 034 3

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

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

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 []

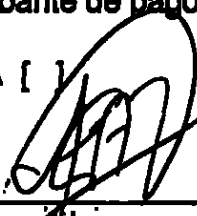
INCOMPLETA []

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

09 ENE. 2007

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

139

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

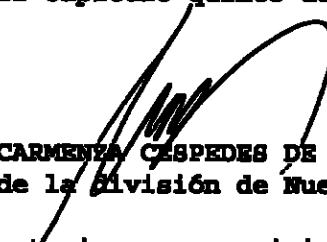
REFERENCIA	Radicación No.	07 1546
	Solicitud internacional	PCT/FR2005/001729
	Fecha inicio fase nacional	09/02/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1534

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 Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENYA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 FEB. 2007
adpa10