



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-43825

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS DE 2-AMINO-4-FENILTIAZOL, SU PREPARACION

Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/427

71. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

75013, PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERREDO

C.C. 438.019 de Uniquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

F.N. 14-05-2007

(62164)

(FORMA P-10)

5.8-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-043825-00000-0000

Fecha: 2007-05-03 18:07:50 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTE/II Eje: 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folio: 152

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ 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
AP DERADO

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**
Teléfono: **347 38 11**
Fax: **211 88 50**
E-mail: **clientes@camyo.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,
34990 Juvignac,
Francia

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

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

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/FR2005/002565**

Fecha: **17 de octubre de 2005**

Publicación Internacional No. **WO 2006/042954 A1**

Fecha: **27 de abril de 2006**

6

Título (54)

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

7

Clasificación Internacional (51) C07D 417/12

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

19 de octubre de 2004

(31) Número de Solicitud

0411083

9

Comprobante de pag N .: 07- 30.132

Fecha: 16 de abril de 2007

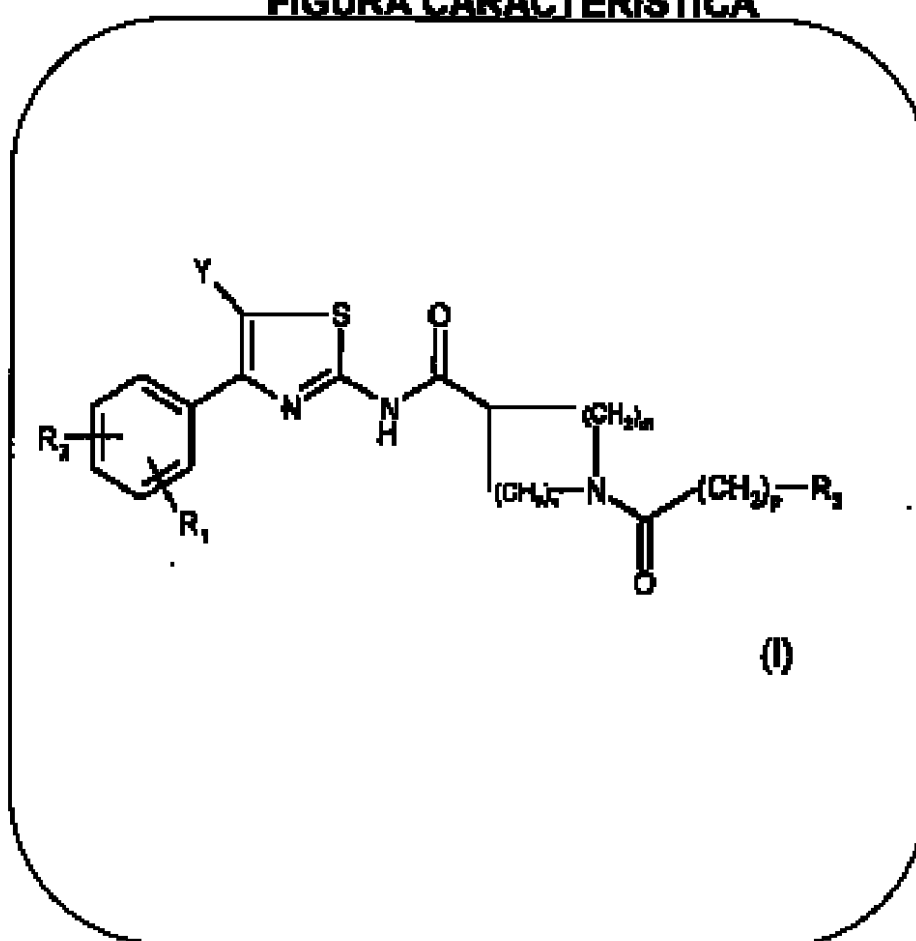
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$482.000,00
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: *Emilio Ferrero*

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.928

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2006/042954 A1**

Descripción:

Páginas 83 en el idioma original

Páginas 79 en español

Reivindicaciones: Número (s) 13

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**

3. ☒ **Extracto de publicación.**

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

44

ME-43

CAVELIER

ABOGADOS
OFICIO SISA
CALLE 42 No 72-35
BOGOTÁ, S - COLOMBIA

179

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF- ATTORNEY

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

SANOPI-AVENTIS

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

R-75019 Paris, Francia, hereby ratify the patent

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

34375
7804

por el presente comparezco a EMILIO FERRERO, ipa 31929; GONZALO PERDOMO, ipa 631; LIZ CLEMENCIA DE PAEZ, ipa 23355 y GERMAN CAVELIER, ipa 812, domiciliados en la Carrera 4 No 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a la disposición en el parágrafo 1o del Artículo 343 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su calidad, como tales (nuestros) representantes en todas las acciones de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y comparecer apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente remplazará 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 remplazar al primero, o al primero al segundo. En tales casos, el representante principal, o si primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán en interacción de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario o 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 certificate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their own cases, the representation can be taken upon in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the same may as be exercised will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their own shall end at such time.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 343 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, ipa 31929; GONZALO PERDOMO, ipa 631; LIZ CLEMENCIA DE PAEZ, ipa 23355 and GERMAN CAVELIER, ipa 812, domiciled at Carrera 4 No 72-35, Bogotá, Colombia, do 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 appear attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporary 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 own, or both of them, stand. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their own, or both of them, shall state their intention not to act as representative 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 certificate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their own cases, the representation can be taken upon in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the same may as be exercised will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their own shall end at such time.

Además, comparezco (comparecen) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto actúan (actúan) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades u personas, físicas o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, comercial-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitraje, 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, denominativas, de servicio, marcas comerciales, nombres comerciales, marcas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; la renovación, trasposición, cambio de nombre o domicilio, oposición voluntaria y el registro de marcas de uso de otros derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposición a abusos, marcas administrativas y judiciales, marcas, nombres comerciales, concesión de franquicias, en suma, la protección de marcas industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o comerciales relacionados con marcas, nombres, marcas y nombres que procedan o se nos

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may, in the name of the undersigned, obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition laws. They are authorized to act for me (us) before any and all entities or persons, with or without jurisdiction, especially before the administrative, administrative-commercial and judicial, as well as the arbitration courts, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, denominative, of service, trade names, trade names, domain names, varieties of plants and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, opposition to abuses, administrative and judicial marks, trade names, concession of franchises, in sum, the protection of industrial marks, and in general the civil, penal and administrative suits relating to these rights, actions and suits initiated by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute the Power of Attorney, comprising, especially,

promueve. Y para que en todos los sucesos antes designados, pudiesen
sustituir sus poderes, designo, concede, otorga, y ratifico los hechos del
presente, designo, concede, otorga, y ratifico los actos de
agencia anteriores.

The facts of the case, design, consent, receive, design, and ratify are, done by
representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy: Given and signed this

day

party

Place

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobbi

Signature

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

AROSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par M. KORNIC

3. - agissant en qualité de NOTAIRE

4. - est revêtu du sceau de LA ETUDE

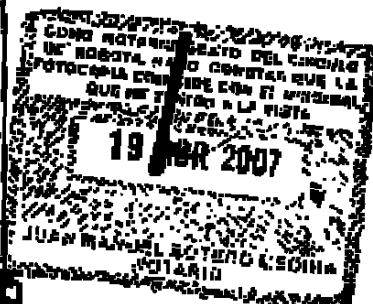
ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUIN 2005

8. Procureur Général près la Cour d'Appel

81902/2005

La signature



K. L. ASSOCIÉS



Notaires
20, rue de la Paix
75002 PARIS
Tél. 01 35 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

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

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise 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)

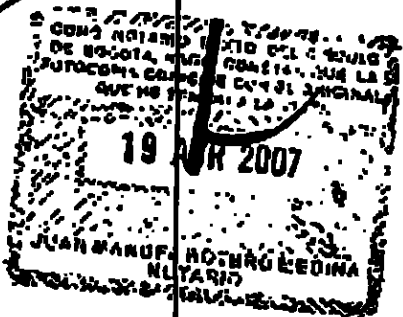


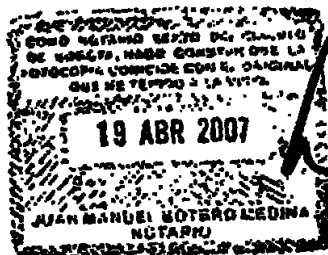
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

5. à
7. par
8. N°
9. Sceau/cachet :

6. le
10. Signature :



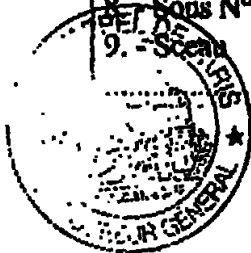


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par *M^r KORNIG*
3. - agissant en qualité de *Notaire*
4. - est revêtu du sceau de *Ac. Et. U.D.E.*

ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**
7. - Par le Procureur G^{ral} près la Cour d'Appel
8. - Sous N° *71903*
9. - Sceau Le *[Signature]* signature:



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

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por SANOFI-AVENTIS, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.845 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

(Firma ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

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

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

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de

Marcus Jacobi

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

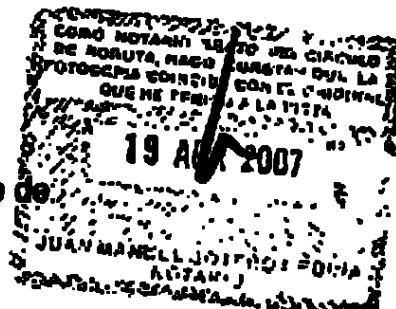
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

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

El Notario
(Firma - sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1471 SIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1471 SIS DEL
6 DE JUNIO DE 2005
del Ministerio de Justicia



8

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

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

1. País: República Francesa

El presente Documento Público

2. Fue firmado por el Abogado Koenig

3. Quien actúa en calidad de NOTARIO

4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

5. En París

6. El 21 de junio de 2005

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

8. Bajo el Número 81903

9. Sello/Estampilla:

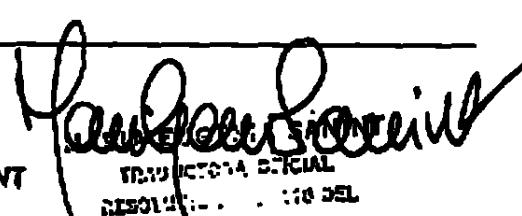
Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA

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

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RECONOCIDA No. 871 MS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

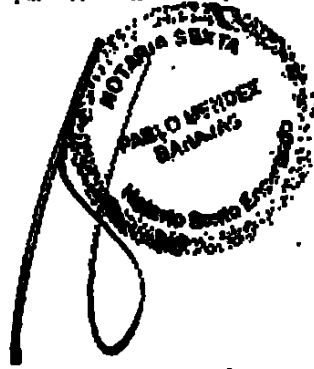

TRADUCTORA OFICIAL
RECONOCIDA No. 871 MS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN JUAN DE
 BOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
 (A) PUESTA(S) POR

Maria Eugenia San

ES UNA COPIA AUTENTICA(S)

12 JUL 2005



NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

UCB
 JEFE DE LEGALIZACIONES
 SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES

449243
Juan Manuel
 CUYA FIRMA APARECE EN EL
 DOCUMENTO DESEMPENA
 LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
 DE BOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
 COPIA COMPLETA CON EL ORIGINAL
 QUE ME FUE PRESENTADA

19 ABR 2005

JUAN MANUEL ROYERO ALDANA
 NOTARIO

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



UNION INTERNATIONALE POUR LA PROTECTION DES BREVETS

(43) Date de la publication internationale
27 avril 2006 (27.04.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/042954 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 417/12 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/002565

(22) Date de dépôt international :
17 octobre 2005 (17.10.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0411083 19 octobre 2004 (19.10.2004) FR

(71) Dépositant (pour tous les États désignés sauf l'IS) :
SANOFIS-AVENTIS (FR/FR); 174, avenue de France,
75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs et

(73) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : CANE-
LAS, Pierre (FR/FR); 10, rue Carl Von Linné, F-34090
Montpellier (FR). FLOUTARD, Daniel (FR/FR); 5, al-
lée des Cigales, F-34980 Combailhan (FR). FRAISSY,
Pierre (FR/FR); 15, impasse des Zénaïdes, F-34990 Javi-
gnac (FR). JINGHAM, Samir (TN/FR); 206, rue des As-
phodèles, F-34980 Montpellier-sur-Laz (FR).

(74) Mandataire : ROUSSEAU, Pierick; sanofi-aventis, 174
avenue de France, F-75013 PARIS (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AI, AM, AT,
AU, A2, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR,
GB, GR, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, 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) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), arabs (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
carapén (AT, AU, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, NG, SN, TD, TG).

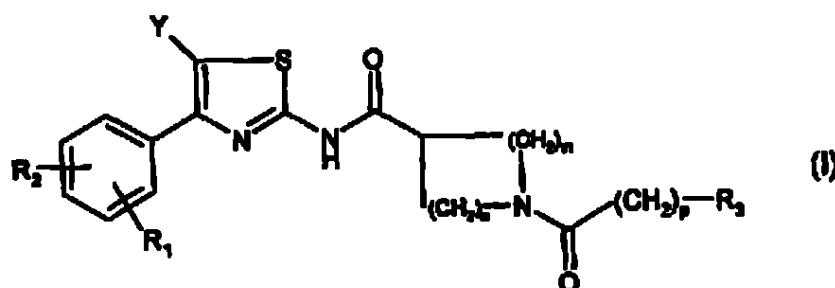
Publié :

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

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviation-
naires, 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-AMIDO-4-PHENYLTIAZOLE DERIVATIVES, THE PREPARATION AND THE THERAPEUTIC USE
THERBOP

(54) Titre : DÉRIVÉS DE 2-AMIDO-4-PHENYLTIAZOLE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRA-
PEUTIQUE



(57) Abstract: The invention relates to 2-amido-4-phenylthiazole derivatives of the following general formula (I) embodied in the form of a base or a salt additional to a pharmaceutically acceptable acid, in the form of hydrates or solvents and in the form of enantiomers, diastereoisomers and the mixture thereof. Pharmaceutical compositions containing a compound

of general formula (I) and the therapeutic use thereof are also disclosed.

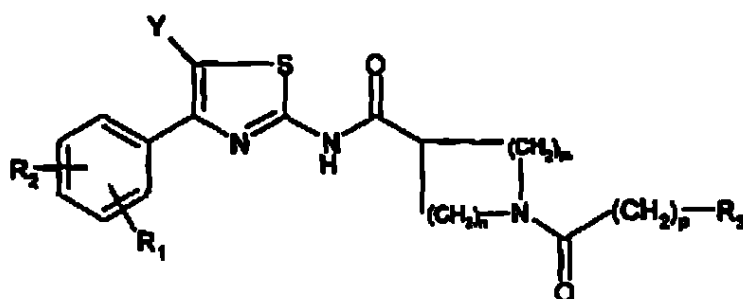
(57) Abrégé : L'invention a pour objet des dérivés de 2-amido-4-phényltiazole, de formule générale (I) qui sont : (I) à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, à l'état d'hydrates ou de solvates, ainsi que sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères et leur mélange. L'invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule générale (I) et leur utilisation en thérapeutique.

WO 2006/042954 A1

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

L'invention se rapporte à des dérivés de 2-amido-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 :

- R₁ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluoro(C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluoro(C₁-C₄)alcoxy, (C₃-C₁₀)cycloalkyl(C₁-C₄)alcoxy, (C₃-C₁₀)cycloalkyloxy, allyloxy, (C₁-C₄)alkylthio ;
- 15 - R₂ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe hydroxyle, (C₁-C₄)alkyle, trifluoro(C₁-C₄)alkyle, perfluoro(C₁-C₄)alkyle, (C₃-C₁₀)cycloalkyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₃-C₁₀)cycloalkyl(C₁-C₄)alcoxy, (C₃-C₁₀)cycloalkyloxy, allyloxy, (C₃-C₄)cycloalkyl(C₁-C₄)alkyle ;
- Y représente un atome d'hydrogène ou un halogène ;
- 20 - R₃ représente :
 - un groupe phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou par un ou plusieurs groupes :
 - (C₁-C₆)alkyle,
 - (C₁-C₆)alcoxy,
 - 25 -NO₂,
 - cyano,
 - COR₄,
 - SO₂R₄,
 - CO₂R₄, dans lequel R₄ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle,

p

$-(CH_2)_q NR_3 R_4$ dans lequel R_3 et R_4 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle ou R_3 et R_4 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe cycloalkyle à 5 ou 6 chaînons et q représente 0, 1 ou 2 ;

- 5 • un groupe hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs halogènes et/ou par un ou plusieurs groupes :

(C_1-C_4) alkyle,

hydroxyle,

(C_1-C_4) alcoxy,

10 cyano,

morpholine,

trifluoro (C_1-C_4) alkyle,

$-COR_4$,

$-SO_2 R_4$, dans lequel R_4 est tel que défini dans ce qui précède,

- 15 $-(CH_2)_q NR_3 R_4$ dans lequel R_3 , R_4 et q sont tels que définis dans ce qui précède,

phényle,

pyridine,

$-SCH_3$;

- 20 le ou les atomes d'azote du groupe hétérocyclique étant éventuellement substitués par un groupe (C_1-C_4) alkyle,

le ou les atomes d'azote du groupe hétérocyclique étant éventuellement sous leur forme N-oxyde ;

- 25 • un groupe hétérobicyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs halogènes et/ou par un ou plusieurs groupes hydroxyles, (C_1-C_4) alkyle ou (C_1-C_4) alcoxy ;

- m représente 2, 3 ou 4 ;

- n représente 0, 1 ou 2 ;

- p représente 0, 1, 2 ou 3.

30

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.

35

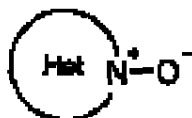
Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

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.

- 5 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.
- 10 Dans le cadre de la présente invention, on entend par :
- (C_t-C_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-C_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 ;
 - 15 - un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, pentyle, etc ;
 - un groupe cycloalkyle : un groupe alkyle cyclique. A titre d'exemples, on peut citer les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, etc ;
 - 20 - un groupe alcoxy : un groupe -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
 - un groupe cycloalkyloxy : un groupe -O-cycloalkyle où le groupe cycloalkyle est tel que défini précédemment ;
 - un groupe alkyloxy : -O-alkyl ;
 - 25 - un groupe perfluoroalkyle : un groupe alkyle, tel que défini précédemment, pour lequel tous les atomes de carbone sont substitués par des atomes de fluor ;
 - un groupe hétérocyclique : un groupe cyclique, aromatique ou non, comprenant un ou plusieurs hétéroatomes tels que l'azote, l'oxygène ou le soufre. A titre d'exemples de groupes hétérocycliques, on peut citer les groupes
 - 30 pyridinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazolyle, imidazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isooxazolyle, oxadiazolyle, thiophényle, pyrrolyle, furanyls ;
 - un groupe hétérobicyclique : un groupe hétérocyclique tel que défini ci-dessus, fusionné avec un autre groupe hétérocyclique ou avec un groupe
 - 35 phényle. A titre d'exemples de groupes hétérobicycliques, on peut citer les groupes hétérocycliques ci-dessus fusionnés avec un noyau phényle, par exemple les groupes quinoxaline, quinoline, isoquinoline, indole, isoindole, indoline,

indazole, benzothiazole, benzimidazole, benzoxazole ;

- un groupe hétérocyclique sous forme N-oxyde : un groupe de formule suivante :



dans laquelle Het représente un groupe hétérocyclique tel que défini dans ce qui précède.

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

- R_1 et R_2 sont tels que définis dans ce qui précède ;
- Y représente un atome d'hydrogène ou un halogène ;
- R_3 représente :

- un groupe phényle, substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou par un ou plusieurs groupes :

(C_1 - C_6)alkyle,

(C_1 - C_6)alcoxy,

- NO_2 ,

cyano,

- COR_4 ,

- SO_2R_4 ,

- CO_2R_4 , dans lequel R_4 représente un groupe (C_1 - C_4)alkyle,

- $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_5\text{R}_6$, dans lequel R_5 , R_6 et q sont tels que définis dans ce qui

précède ;

- un groupe hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs halogènes et/ou par un ou plusieurs groupes :

(C_1 - C_4)alkyle,

hydroxyle,

(C_1 - C_4)alcoxy,

cyano,

morpholine,

trifluoro(C_1 - C_4)alkyle,

- COR_4 ,

- SO_2R_4 , dans lequel R_4 est tel que défini dans ce qui précède,

- $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_5\text{R}_6$, dans lequel R_5 , R_6 et q sont tels que définis dans ce qui

précède,

phényls,
pyridine,
-SCH₃ ;

la ou les atomes d'azote du groupe hétérocyclique étant éventuellement
5 substitués par un groupe (C₁-C₄)alkyle,

la ou les atomes d'azote du groupe hétérocyclique étant éventuellement
sous leur forme N-oxyde ;

• un groupe hétérobicyclique éventuellement substitué par un ou
plusieurs halogènes et/ou par un ou plusieurs groupes hydroxyles, (C₁-C₂)alkyle
10 ou (C₁-C₄)alkoxy ;

- m représente 3 ;

- n représente 1 ;

- p représente 0.

15 Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un deuxième groupe de
composés de formule (I) dans laquelle :

- R₁ et R₂ sont tels que définis dans ce qui précède ;

- Y est tel que défini dans ce qui précède ;

- R₃ représente :

20 • un groupe phényle, substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène
et/ou par un ou plusieurs groupes :

(C₁-C₆)alkyle,

(C₁-C₆)alkoxy,

-NO₂,

25 cyano,

-COR₄,

-SO₂R₄,

-CO₂R₄, dans lequel R₄ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle,

-(CH₂)_qNR₅R₆, dans lequel R₅, R₆ et q sont tels que définis dans ce qui

30 précède ;

• un groupe pyridinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazolyle,
imidazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isooxazolyle, oxadiazolyle,
thiophényle, pyrrolyle, furanyle, lesdits groupes étant éventuellement substitués
par un ou plusieurs halogènes et/ou par un ou plusieurs groupes ;

35 (C₁-C₄)alkyle,

hydroxyle,

(C₁-C₄)alkoxy,

cyano,
morpholine,
trifluoro(C₁-C₄)alkyle,

-COR₄,

5 -SO₂R₄, dans lequel R₄ est tel que défini dans ce qui précède,

précède,
- (CH₂)_qNR₁R₂, dans lequel R₁, R₂ et q sont tels que définis dans ce qui

phényle,

pyridine,

10 -SCH₃ ;

le ou les atomes d'azote desdits groupes cités ci-dessus étant éventuellement substitués par un groupe (C₁-C₄)alkyle,

le ou les atomes d'azote desdits groupes cités ci-dessus étant éventuellement sous leur forme N-oxyde ;

15 • un groupe quinoxaline, quinoline, isoquinoline, indole, isoindole, indoline, indazole, benzothiazole, benzimidazole, benzoxazole, lesdits groupes étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogènes et/ou par un ou plusieurs groupes hydroxyles, (C₁-C₄)alkyle ou (C₁-C₄)alkoxy ;

- m représente 3 ;

20 - n représente 1 ;

- p représente 0.

Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un troisième groupe de composés de formule (I) dans laquelle :

25 - R₁ et R₂ sont tels que définis dans ce qui précède ;

- Y représente un atome d'hydrogène ou un halogène ;

- R₃ représente :

• un groupe phényle, substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou par un ou plusieurs groupes :

30 (C₁-C₄)alkyle,

(C₁-C₆)alkoxy,

-NO₂,

cyano,

-COR₄,

35 -SO₂R₄,

-CO₂R₄, R₄ représentant un groupe (C₁-C₄)alkyle,

$-(CH_2)_qNR_qR_q$, dans lequel R_q , R_q et q sont tels que définis dans ce qui précède ;

• un groupe hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs halogènes et/ou par un ou plusieurs groupes :

(C₁-C₄)alkyle,

hydroxyle,

(C₁-C₄)alcoxy,

cyano,

morpholine,

trifluoro(C₁-C₄)alkyle,

-COR₄,

-SO₂R₄, dans lequel R₄ est tel que défini dans ce qui précède,

$-(CH_2)_qNR_qR_q$, dans lequel R_q , R_q et q sont tels que définis ce qui précède,

phényle,

pyridine,

-SCH₃ ;

le ou les atomes d'azote du groupe hétérocyclique étant éventuellement substitués par un groupe (C₁-C₄)alkyle,

le ou les atomes d'azote du groupe hétérocyclique étant éventuellement sous leur forme N-oxyde ;

• un groupe hétérobicyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs halogènes et/ou par un ou plusieurs groupes hydroxyles, (C₁-C₄)alkyle ou (C₁-C₄)alcoxy ;

- m représente 2 ou 4 ; et/ou

- n représente 0, 1 ou 2 ; et/ou

- p représente 0, 1 ou 2

Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un quatrième groupe de composés de formule (I) dans laquelle :

- R₁ et R₂ sont tels que définis ce qui précède ;

- Y représente un atome d'hydrogène ou un halogène ;

- R₃ représente :

• un groupe phényle, substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou par un ou plusieurs groupes :

(C₁-C₂)alkyle,

(C₁-C₄)alcoxy,

-NO₂,

cyano,

-COR₄,

-SO₂R₄,

5 -CO₂R₄, dans lequel R₄ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle,

-(CH₂)_qNR₅R₆, dans lequel R₅, R₆ et q sont tels que définis dans ce qui précède ;

• un groupe pyridinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazolyle, imidazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isooxazolyle, oxadiazolyle, thiophényle, pyrrolyle, furanyle, lesdits groupes étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogènes et/ou par un ou plusieurs groupes :

(C₁-C₄)alkyle,

hydroxyle,

(C₁-C₄)alcoxy,

15 cyano,

morpholine,

trifluoro(C₁-C₄)alkyle,

-COR₄,

-SO₂R₄, dans lequel R₄ est tel que défini dans ce qui précède,

20 -(CH₂)_qNR₅R₆, dans lequel R₅, R₆ et q sont tels que définis dans ce qui précède,

phényle,

pyridine,

-SCH₃ ;

25 le ou les atomes d'azote desdits groupes cités ci-dessus étant éventuellement substitués par un groupe (C₁-C₄)alkyle,

le ou les atomes d'azote desdits groupes cités ci-dessus étant éventuellement sous leur forme N-oxyde ;

• un groupe quinoxaline, quinoïne, isoquinoïne, indole, iscindole, indoline, indazole, benzothiazole, benzimidazole, benzoxazole, lesdits groupes précités étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogènes et/ou par un ou plusieurs groupes hydroxyles, (C₁-C₄)alkyle ou (C₁-C₄)alcoxy ;

- m représente 2 ou 4 ; et/ou

- n représente 0, 1 ou 2 ; et/ou

35 - p représente 0, 1 ou 2.

Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un cinquième groupe de composés de formule (I) dans laquelle :

- R_1 et R_2 sont tels que définis dans ce qui précède ;
- Y représente un atome d'hydrogène ou un halogène ;

5 - R_3 représente :

- un groupe phényle, substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou par un ou plusieurs groupes :

(C₁-C₆)alkyle,

(C₁-C₆)alcoxy,

10 -NO₂,

cyano,

-COR₄,

-SO₂R₄,

-CO₂R₄, dans lequel R₄ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle,

15 -(CH₂)_qNR₅R₆, dans lequel R₅, R₆ et q sont tels que définis dans ce qui précède ;

- un groupe pyridinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazolyle, imidazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isooxazolyle, oxadiazolyle, thiophényle, pyrrolyle, furanyle, lesdits groupes précités étant éventuellement

20 substitués par un ou plusieurs halogènes et/ou par un ou plusieurs groupes :

(C₁-C₄)alkyle,

hydroxyle,

(C₁-C₄)alcoxy,

cyano,

25 morpholine,

trifluoro(C₁-C₄)alkyle,

-COR₄,

-SO₂R₄, dans lequel R₄ est tel que défini dans ce qui précède,

-(CH₂)_qNR₅R₆, dans lequel R₅, R₆ et q sont tels que définis dans ce qui

30 précède,

phényle,

pyridine,

-SCH₃ ;

le ou les atomes d'azote desdits groupes cités ci-dessus étant

35 éventuellement substitués par un groupe (C₁-C₄)alkyle,

le ou les atomes d'azote desdits groupes cités ci-dessus étant éventuellement sous leur forme N-oxyde ;

M

• un groupe quinoxaline, quinoline, isoquinoline, indole, isoindole, indoline, indazole, benzothiazole, benzimidazole, benzoxazole, lesdits groupes précités étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogènes et/ou par un ou plusieurs groupes hydroxyles, (C₁-C₄)alkyle ou (C₁-C₄)alcoxy ;

- 5 - m représente 2 ou 4 ; et/ou
- n représente 0, 1 ou 2 ; et/ou
- p représente 0.

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

Des composés de formule (I) selon l'invention sont ceux dans lesquels R₁ est en position 2 du phényle, R₁ représentant notamment un groupe (C₁-C₄)alcoxy et R₂ est en position 5 du phényle, R₂ représentant notamment un groupe (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkyle ou (C₁-C₁₀)cycloalkyle.

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

- Acide 1-(1,5-diméthyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide (composé n° 114)
- Acide 1-(1-méthyl-1H-imidazole-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide (composé n° 112),
- Acide 1-(pyrimidine-4-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide (composé n° 107),
- Acide 1-(pyrazine-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-éthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide (composé n° 98),
- Acide 1-(1-oxy-pyridine-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclopentyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide (composé n° 113),
- Acide 1-(2-hydroxy-pyridine-3-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide (composé n° 101),
- Acide 1-(1-oxy-pyridine-3-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide (composé n° 115),
- Acide 1-(5-chloro-1-méthyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide (composé n° 27),
- Acide 1-(furan-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide (composé n° 28),

- Acide 1-(pyrazine-2-carbonyl)-pipéridine-4-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide (composé n° 120),
- Acide 1-(pyrazine-2-carbonyl)-pipéridine-2-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide (composé n° 109),
- 5 • Acide 1-(2-pyridin-2-yl-acétyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide (composé n° 60),
- Acide 1-(1-oxy-pyridine-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide (composé n° 102),
- Acide (S)-1-(1-oxy-pyridine-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide (composé n° 124),
- 10 • Acide 1-(pyrazine-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide (composé n° 97),
- Acide (S)-1-(pyrazine-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide (composé n° 108),
- 15 • Acide 1-(1-oxy-pyridine-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-butyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide (composé n° 117),
- Acide 1-(pyrazine-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclopentyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide (composé n° 100),
- Acide (R)-1-(pyrazine-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide (composé n° 121)
- 20 • Acide 1-(1-Oxy-pyridine-2-carbonyl)-pyrrolidine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide (composé n° 105),
- Acide (R)-1-(1-Oxy-pyridine-2-carbonyl)-pyrrolidine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide (composé n° 239).

25

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I).

- 30 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 données dans « Protective Groups In Organic Synthesis », Green et al., 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York).
- 35

18

On entend dans ce qui suit par groupe partant X 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, tosylo, triflate, acétyle, etc. Des exemples de groupes partants ainsi que des références pour leur préparation sont données dans « *Advances in Organic Chemistry* », J. March, 3^e Edition, Wiley Intersciences, p. 310-318.

10 Dans ce qui suit, on entend par précurseur de R₁ et/ou R₂, un substituant R'₁ et/ou R'₂ pouvant être transformé en R₁ et/ou R₂ par une ou plusieurs réactions chimiques connues par l'homme du métier, ou R₁ et/ou R₂ représentant R₁ et/ou R₂.

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

25 Lorsqu'un ou plusieurs substituants R'₁ et/ou R'₂ représentent un groupement contenant une fonction amine ou hydroxyle, ces fonctions peuvent être protégées intermédiairement : une fonction amine peut être protégée par un groupement alcanoyloxy, benzyle, tert-butoxycarbonyloxy (Boc), benzyloxycarbonyloxy, ou B-fluorénylméthoxycarbonyloxy (Fmoc), par exemple ; une fonction hydroxyle peut être protégée sous forme d'éther ou d'ester, par exemple.

30 Les composés de l'invention peuvent être préparés selon différentes méthodes décrites dans ce qui suit.

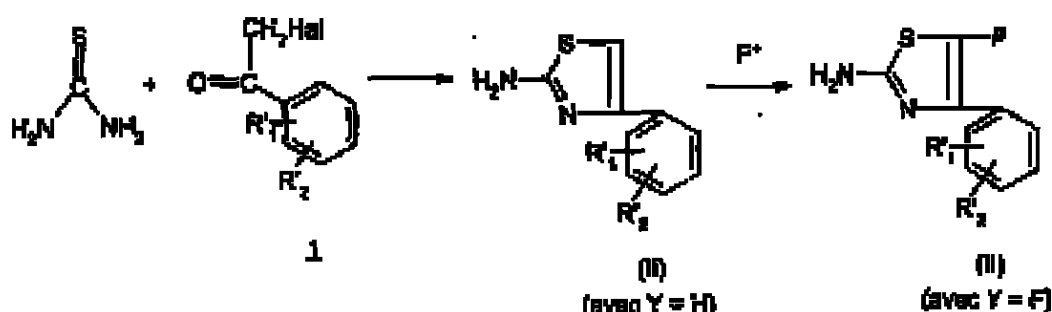
Avant d'aborder ces méthodes, il est décrit ci-après les méthodes de préparation des dérivés aminothiazole de formule (II) qui sont utilisés pour la préparation des composés de formule (I) de l'invention.

Dans ce qui suit :

- THF = tétrahydrofuranne,
- BOP = benzotriazole-1-yle-oxy-tris(diméthylamino)-phosphoniumhexafluorophosphate,
- CDI = 1,1'-carbonyl-diimidazole,
- DMF = diméthylformamide,
- TMS = tétraméthylsilane,
- DMSO = diméthylsulfoxyde,
- DCM = dichlorométhane,
- TETU = 2-(1H-Benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluroniumtétrafluoroborate.

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 89/15525.

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

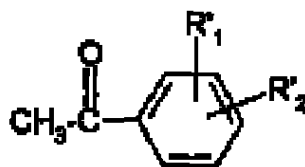


Les substituents R'1 et R'2 ont les valeurs indiquées plus haut, c'est à dire que R'1 et R'2 représentent respectivement R1 et R2 tels que définis pour le composé de formule générale (I) ou des groupes précurseurs de R1 et R2 ; Hal représente un atome d'halogène, de préférence le brome, le chlore ou 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 SelectfluorTM dans un solvant comme le DMF ou le DCM à une température variant de 0°C à 50°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

phényl(triméthyl)ammoniumtribromure (PTT) sur un dérivé d'acétophénone de formule 2 :

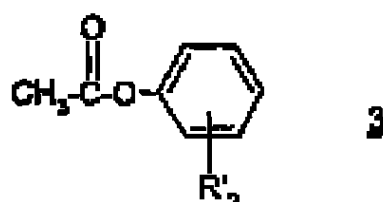


2

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

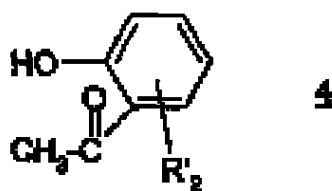
Lorsque le dérivé acétophénone de formule 2 n'est pas disponible commercialement, on peut le préparer par différentes méthodes :

- 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;
- 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 $R'_1 = R'_2 = (C_1-C_6)$ perfluoroalkyle ;
- un réarrangement de Fries à partir d'un dérivé d'acétoxybenzène de formule 3 :



3

20 par action d'un acide de Lewis, on obtient un dérivé d'hydroxyacétophénone de formule 4 :



4

La fonction hydroxyle correspond à un groupement R'_1 que l'on peut transformer dans une étape ultérieure en un groupement -O-W tel que (C_1-C_6) alcoxy,

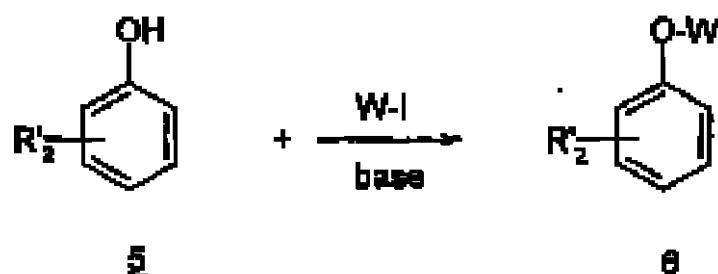
trifluorométhoxy, trifluoroéthoxy, allyloxy, (C₃-C₁₈)cycloalkylméthoxy, (C₃-C₁₈)cycloalkyloxy.

La transformation de R₁ en R₁ peut être effectuée soit sur l'aminothiazole de formule (II), soit sur un composé de formule (I).

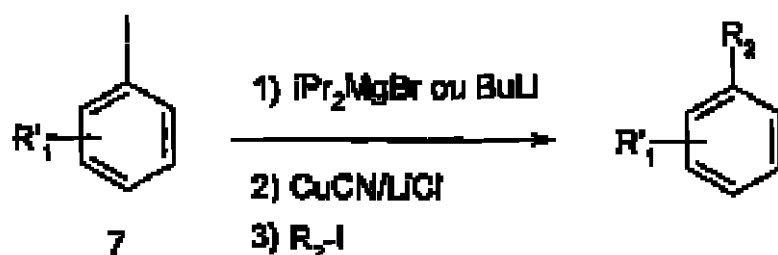
5 Les dérivés du benzène substitués par R₁ et R₂ sont disponibles commercialement ou sont préparés par des méthodes connues de l'homme de l'art.

Par exemple, pour préparer un composé dans lequel R₁ est un groupement -O-W tel que défini ci-dessus, on opère de la façon suivante :

10

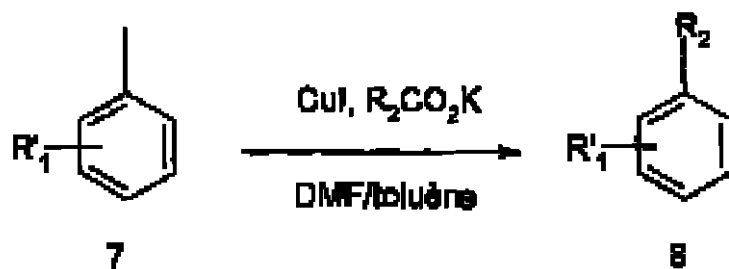


On peut également substituer un dérivé d'halogénobenzène selon le schéma ci-après :



15

Dans le cas particulier où R₂ représente un (C₁-C₄)perfluoroalkyle, on peut également procéder selon le schéma réactionnel ci-après :



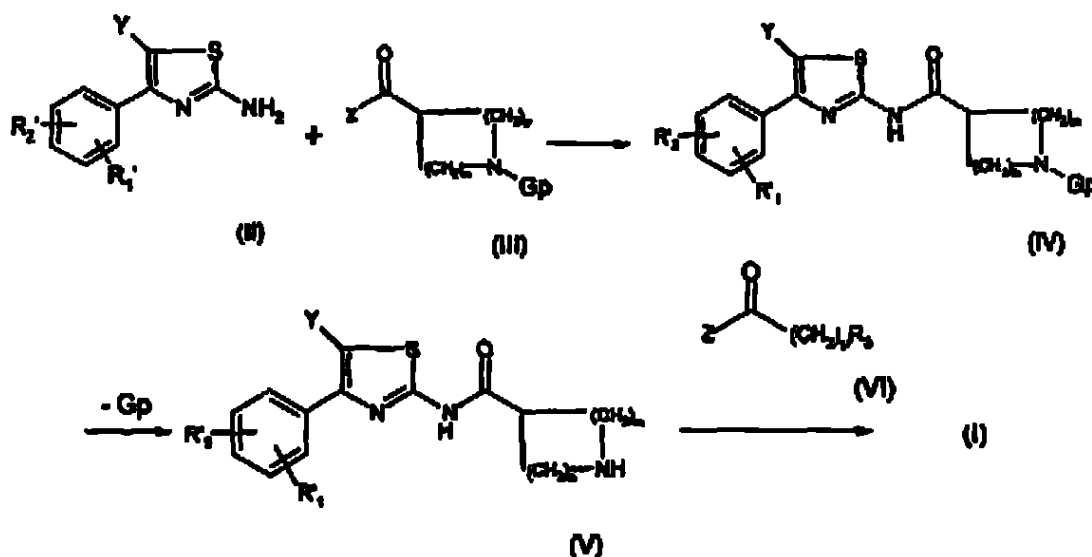
20

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

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

3

Schéma 1

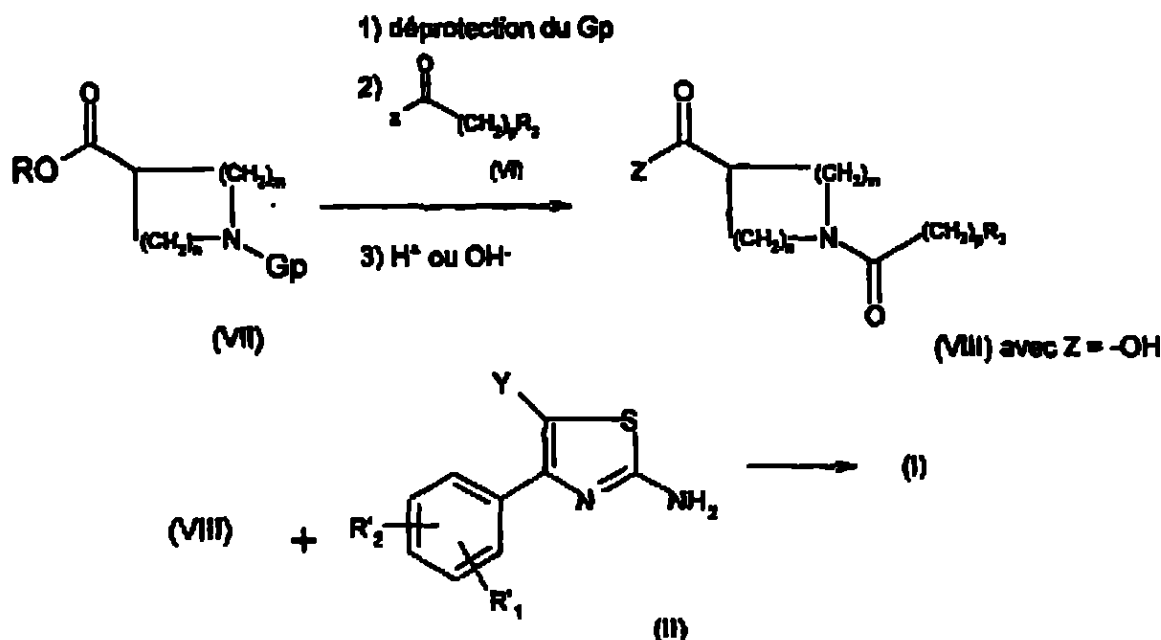


- 10 Selon le schéma 1, on couple un composé de formule (II) dans laquelle Y, R₁ et R₂ sont tels que définis dans ce qui précède, avec un composé de formule (III) dans laquelle Z, Gp, m et n sont tels que définis dans ce qui précède, via une acylation ou un couplage de type peptidique, en présence d'une base telle que K₂CO₃, la triéthylamine, le carbonate de césium ou d'un réactif de couplage
- 15 comme le BOP, le TBTU ou le CDI, dans un solvant choisi parmi le THF, l'acétonitrile ou le DMF notamment, à des températures comprises entre 0°C et 150°C. Le composé de formule (IV) ainsi obtenu est déprotégé pour donner le dérivé amine de formule (V). Dans le composé de formule (IV), Y, m, n, Gp, R₁ et R₂ sont tels que définis dans ce qui précède. On fait ensuite réagir le composé
- 20 de formule (V) dans laquelle Y, m, n, R₁ et R₂ sont tels que définis dans ce qui précède, avec un acide ou un dérivé d'acide de formule (VI) dans laquelle R₃, Z et p sont tels que définis dans ce qui précède, en présence d'une base telle que K₂CO₃, la triéthylamine, le carbonate de césium ou d'un réactif de couplage comme le BOP, le TBTU ou le CDI, dans un solvant choisi parmi le THF,
- 25 l'acétonitrile ou le DMF notamment, à des températures comprises entre 0°C et 150°C.

Les composés de formule (III), lorsqu'ils ne sont pas disponibles commercialement, peuvent être préparés à partir des procédés décrits dans la littérature, par exemple dans la publication H. Rapoport, J. Org. Chem. 1974, 39, 893 et dans le document WO 87/41102.

On peut également préparer les composés de type (I) selon le schéma 2 suivant :

Schéma 2

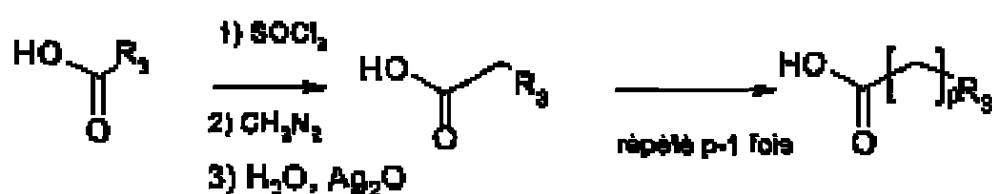


Selon le schéma 2, on déprotège puis on condense un composé de formule (VII), dans laquelle R représente un groupe (C_1-C_4) alkyle et Gp un groupe protecteur tel que défini dans ce qui précède, avec un composé de formule (VI) dans laquelle R_3 , Z et p sont tels que définis dans ce qui précède, en présence d'une base telle que K_2CO_3 , la triéthylamine, le carbonate de césium ou d'un réactif de couplage comme le BOP, le TBTU ou le CDI, dans un solvant choisi parmi le THF, l'acétonitrile ou le DMF notamment, à des températures comprises entre 0°C et 150°C . On obtient un dérivé acide de formule (VIII) après saponification ou hydrolyse acide. On condense ensuite le composé de formule (VIII) dans laquelle R_3 , m, n et p sont tels que définis dans ce qui précède, avec un composé de formule (II) telle que définie précédemment, en présence d'une base telle que K_2CO_3 , la triéthylamine, le carbonate de césium ou d'un réactif de couplage comme le BOP, le TBTU ou le CDI, dans un solvant choisi parmi le THF,

l'acétonitrile ou le DMF notamment, à des températures comprises entre 0°C et 150°C, pour obtenir le composé de formule (I).

Les composés de formule (VII) ainsi que leurs dérivés déprotégés sont disponibles commercialement ou peuvent être préparés à partir des procédés décrits dans le document WO 92/15585.

Dans les deux schémas généraux 1 et 2 décrits ci-dessus, le composé (VI) est disponible commercialement ou peut être obtenu par homologation de l'acide carboxylique commercial selon des méthodes classiques, telles que des réactions de type Arndt-Eistert (Tet. Lett., 1979, 29, 2667 "Advanced in Organic Chemistry", J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, p. 1405-1407), selon le schéma ci-après :



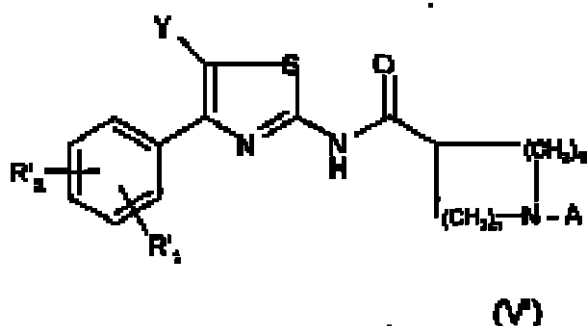
(VI) $p = 0$, $Z = \text{OH}$

(VI) $Z = \text{OH}$

Dans les exemples qui suivent, lorsque le composé (VI) avec $p = 0$ et $Z = -\text{OH}$ n'est pas disponible commercialement, il est préparé selon le procédé décrit dans J. Med. Chem. 1977, 20, 1312.

Dans les schémas généraux de synthèse 1 et 2, 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.

L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formule (V') qui suit :



dans laquelle R'_1 et R'_2 représentent des précurseurs de R_1 et R_2 tels que définis dans ce qui précède, Y , m et n sont tels que définis dans ce qui précède et A représente un atome d'hydrogène ou un groupe Gp tel que défini pour les composés de formule (IV) et (V).

Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule (I). Des exemples de composés de formule (V') sont donnés dans le tableau II ci-après.

Les exemples qui suivent décrivent la préparation de composés de formule (I) conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer l'invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau III, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Les numéros des préparations des composés de formule (I) renvoient à ceux donnés dans le tableau I.

Dans les préparations et exemples qui suivent :

- TA = température ambiante,
- DCM = dichlorométhane,
- DIPEA = diisopropyléthylamine,
- THF = tétrahydrofurane,
- BOP = benzotriazole-1-yle-oxy-tris(diméthylamino)-phosphonium hexafluorophosphate,
- DMF = diméthylformamide,
- Boc = tertbutyloxycarbonyl,
- TFA = trifluoroacétique acid (acide trifluoroacétique, en français),
- TBTU = 2-(1H-Benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluroniumtétrafluoroborate,

- HOBT = hydroxybenzotriazole,
- BSA = bis(triméthylsilyl)acétamide,
- AcOEt = acétate d'éthyle,
- AcCl = chlorure d'acétyle.

5

- PF = Point de Fusion (en degré Celsius) tel que mesuré sur un appareil Böchi B545 avec un gradient de température de 1°C par minute.
- MH⁺ = Spectre de Masse. Les composés sont analysés par couplage HPLC – UV – MS (chromatographie liquide – détection UV – spectrométrie de masse).

10

L'appareil utilisé, commercialisé par Agilent, est composé d'un chromatographe HP1100 équipé d'un détecteur à barrette de diodes Agilent et d'un spectromètre de masse quadripolaire MSD Quad.

Les conditions analytiques sont les suivantes :

Colonne : Symmetry C18 (50 x 2,1 mm; 3,5 µm)

15

Eluant A : H₂O + TFA 0,005 % à pH 3,15

Eluant B : CH₃CN + TFA 0,005 %

Gradient :

20

Temps (min)	% B
0	0
10	90
15	90
18	0
20	0

Température de la colonne : 30°C

25

Débit : 0,4 mL / min

Détection : λ = 210 nm

- *k_r* = temps de rétention.

- RMN = résonance magnétique nucléaire réalisée avec un spectromètre Bruker Avance 200 (200 MHz). Le solvant employé est le DMSO *d*₆ et les déplacements chimiques sont exprimés par rapport au TMS. Les abréviations utilisées sont :

30

- s = singulet,
- d = doublet,
- d.d = doublet dédoublé,
- t = triplet,
- m = multiplet,
- sél = singulet élargi.

35

- L'analyse de la pureté optique est mesurée par HPLC sur colonne Chiralpak AD (250 mm x 4,6) éluée par un mélange CO₂ / MeOH 80 / 20 à 30 °C avec un débit de 3 mL / min à P = 20 MPa. Les composés sont détectés à 220 nm.

- α_D = pouvoir rotatoire. Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés avec un polarimètre Perkin-Elmer 241-MC pour la raie D du sodium (λ = 589 nm), les concentrations sont exprimées en 10 mg/mL, les mesures sont effectuées à température ambiante.

I. Préparation de dérivés aminothiazole de formule (II)

Préparation I.1

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

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

Dans un ballon de 500 mL sont placés 10 g de 2,5-dihydroxyacétophénone en suspension dans 100 mL d'acétone, 9,14 g de K₂CO₃ anhydre sont ajoutés suivis par 12,4 g d'iodure de propyle. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 30 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur Célite[®] puis concentré. L'huile brune obtenue est reprise dans l'AcOEt, filtrée, lavée à l'eau, avec une solution d'HCl 2M, puis avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est évaporée pour donner une pâte noire. La pâte est reprise dans le chloroforme et filtrée. Le milieu est concentré pour donner 11,4 g d'un solide noir. Ce dernier est repris dans l'éthanol absolu. La solution est placée 10 minutes au congélateur, un solide précipite, il est collecté par filtration. Le filtrat est concentré, repris dans l'éthanol, refroidi au congélateur puis filtré à nouveau. Cette opération est répétée 4 fois pour donner 8,35 g du composé attendu sous forme d'une poudre.

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

A une solution de 35 g du solide précédent dans 350 mL de DMF, on ajoute 49,8 g de K₂CO₃, puis 22,4 mL d'iodure de méthyle. Le milieu réactionnel est chauffé pendant 12 heures à 60°C. Après retour à température ambiante, le milieu est filtré sur Célite[®], dilué dans l'éther et lavé avec une solution d'HCl 2M. La phase aqueuse est extraite 2 fois dans l'éther. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution de soude diluée, puis lavées à l'eau 2 fois et avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis évaporée pour donner 35,55 g d'une huile brune. L'huile est distillée sous

pression réduite à 115°C, pour donner 32,8 g du composé attendu sous forme d'une huile.

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

- 5 A une solution de 18,4 g de l'huile obtenue à l'étape précédente dans 100 mL de méthanol, on ajoute au goutte-à-goutte 4,8 mL de brome. Le milieu est agité 30 minutes à température ambiante, puis évaporé. L'huile obtenue est reprise dans le dichlorométhane, lavée 3 fois dans l'eau, puis séchée sur $MgSO_4$ et évaporée pour donner 24,5 g d'une huile brune.

10

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

- A une solution de 42 g de la bromocétone préparée à l'étape précédente dans 200 mL d'éthanol, sont ajoutés 24,5 g de thiourée. Le milieu est porté à reflux pendant 1 heure 30 minutes. Le milieu est alors placé au réfrigérateur pendant 15 12 heures, puis filtré. Le solide ainsi collecté est rincé avec un peu d'éthanol froid, puis à l'éther. On récupère 25 g de bromhydrate.

- Le solide est mis en suspension dans un mélange eau/dichlorométhane et on effectue un retour à la base par addition de soude. La phase aqueuse est extraite 2 fois dans le dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont 20 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 = 78°C

Préparation 1.2

- 25 4-(5-Butyl-2-méthoxyphényl)-1,3-thiazol-2-amine

A) 4-Butylphényl acétate

- Une solution de 10 g de 4-n-butylphénol, 10 mL d' Ac_2O et 8 mL de pyridine est agitée à reflux dans 10 mL de dichlorométhane. Après 2 heures, le milieu est 30 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.

- 35 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 par de l'HCl 35 % est coulée sur le brut réactionnel. Le milieu est placé dans un bain à ultrasons. On additionne de l'AcOEt pour obtenir, après 15 minutes, la solubilisation du milieu. La phase aqueuse est extraite 3 fois dans l'AcOEt, les phases organiques sont lavées à l'eau, puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur $MgSO_4$ et évaporation, on récupère 4,5 g d'une huile jaune.

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

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

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

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

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

L'huile obtenue est chromatographiée sur gel de silice pour obtenir 0,18 g du composé attendu.

PF = 48°C.

5 Préparation 1.22

4-(5-Pentafluoroéthyl-2-méthoxy-phényl)-1,3-thiazol-2-amine

A) 1-Méthoxy-4-pentafluoroéthyl-benzène

10 Sous atmosphère inerte, dans un tricol de 500 mL équipé d'un Dean-Stark et d'un réfrigérant, on introduit 8,3 g de pentafluoropropionate de potassium et 9,8 g de CuI. On ajoute 80 mL de DMF et 110 mL de toluène. Le milieu est chauffé à 140°C sous azote, 80 mL de toluène sont distillés. Le milieu est alors refroidi à TA puis dé-oxygéné avec un bullage à l'azote. On ajoute ensuite 8 g de
15 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 MgSO₄, puis évaporée pour donner 4,3 g d'une huile marron.

B) 1-(2-Méthoxy-5-pentafluoroéthyl-phényl)-éthanone

20 A une solution de 3,8 g de 1-Méthoxy-4-pentafluoroéthyl-benzène 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
25 l'azote et 392 mg de palladium benzyl(chloro)-bis(triphénylphosphine) 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 NaHCO₃ à 5 % dans l'eau, à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄ et évaporation, le brut est
30 purifié par flash-chromatographie sur silice pour donner 2,25 g d'un solide blanc.
PF = 47°C.

C) 4-(5-Pentafluoroéthyl-2-méthoxy-phényl)-1,3-thiazol-2-amine

35 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 MgSO₄. On récupère

2,63 g du produit bromé après évaporation. Ce composé est dissout dans 15 mL de méthanol en présence de 1,25 g de thiourée et le milieu est porté à reflux pendant 2 h. Un solide précipite lors du retour à TA. Le solide ainsi collecté est rincé à l'éther éthylique. Le solide est mis en suspension dans un mélange eau / dichlorométhane et on effectue un retour à la base par addition de soude. La phase aqueuse est extraite 2 fois dans le dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées pour donner 1,63 g d'un solide jaune.
PF = 125°C

10

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.

25 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 obtenu à l'étape précédente. Le milieu est agité 1 heure à -10°C, puis versé dans un bûcher contenant de la glace mélangée à de l' HCl à 35%. Après décantation, les phases organiques rassemblées sont séchées sur $MgSO_4$, puis évaporées pour donner 4,54 g du produit attendu.

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

A une solution de 4,5 g du produit de l'étape précédente dans 25 mL de méthanol, on ajoute, au goutte-à-goutte 1,16 mL de brome. Le milieu est agité 30 minutes à température ambiante, puis devient très visqueux. 5 mL de méthanol sont rajoutées, suivis de 3,23 g de thiourée. Le milieu est chauffé à reflux pendant

22

2 heures. Après retour à température ambiante, un solide précipite. Le solide est collecté, puis rincé avec un peu de méthanol froid. Le solide est mis en suspension dans un mélange eau/dichlorométhane et on effectue un retour à la base par addition de soude. La phase aqueuse est extraite 2 fois dans le dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO_4 , puis évaporées pour donner 3,33 g du composé attendu sous forme d'un solide. PF = 113°C.

Préparation 1.4

10 4-(2-Méthoxy-5-propyl-phényl)-1,3-thiazol-2-amine

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 15 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 DCM, 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.

20

B) 2-Bromo-1-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-éthanone

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 25 reprise dans le dichlorométhane, lavée 3 fois dans l'eau puis séchée sur MgSO_4 , et évaporée pour donner 11,25 g d'une huile jaune.

C) 4-(2-Méthoxy-5-propyl-phényl)-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 thiourée. 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 30 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
5 obtenue est chromatographiée sur gel de silice pour donner 580 mg du produit attendu.

Rdt (total) : 75%

PF = 84°C

10 Préparation I.26

4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-5-fluoro-thiazol-2-ylamine

A une solution de 2,5 g du composé obtenu à la préparation I.3 décrite ci-dessus dans 30 mL de DMF, on ajoute à 0°C, 3,4 g de Selectfluor[®] et le milieu est agité
15 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 $MgSO_4$ et évaporation, le brut est purifié par flash-chromatographie.

20 On obtient 800 mg du composé attendu sous la forme d'une poudre blanche.
PF = 159°C

Préparation I.27

4-(5-Propyl-2-méthoxy-phényl)-5-fluoro-thiazol-2-ylamine

25

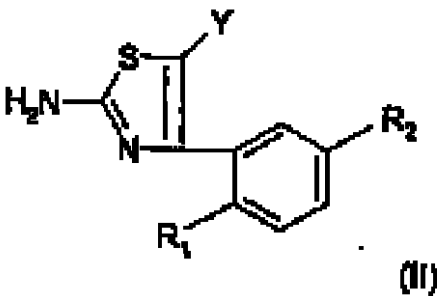
Le composé est préparé selon la préparation I.26 à partir du composé de la préparation I.4.

PF = 107°C

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

Dans le tableau qui suit : Me = méthyle, Et = éthyle, Pr = propyle, But = butyle, Hex = hexyle

Tableau I



Préparations n°	R ₁	R ₂	Y	Sel	PF (°C) NH +
I.1	-OMe	-OPr	H	-	PF = 78
I.2	-OMe	-nBu	H	-	PF = 48
L2 bis	-OMe	-nBu	H	HBr	PF = 186
I.3	-OMe		H	-	PF = 113
L4	-OMe	-nPr	H	-	PF = 84
I.5	-OEt	-Et	H	-	PF = 83
L6	-OMe	-Et	H	-	PF = 100
I.7	-OEt		H	-	PF = 110
I.8	-OMe		H	-	PF = 110
I.9	-OEt	-nBu	H	-	PF = 65

Tableau I (suite)

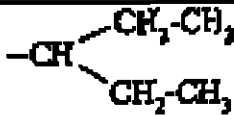
Préparations n°	R ₁	R ₂	Y	Sal	PF (°C) M
I.10	-OMe	-CF ₃	H	-	PF = 144
I.11	-OMe	-iPr	H	-	PF = 109
I.12	-OMe	-Me	H	-	PF = 121
I.13		-nBu	H	-	PF = 58
I.14	-OMe		H	-	PF = 91-93
I.16	-Cl	-CF ₃	H	-	PF = 110
I.17	-OEt	-Me	H	-	PF = 124
I.18	-OMe	-CH(nPr) ₂	H	HCl	MH ⁺ = 305,4 tr = 7,81
I.19	-OnPr	-nBu	H	-	PF = 63
I.20	-OMe	-nHex	H	-	PF = 43
I.21	-OEt	-nHex	H	-	PF = 75
I.22	-OMe	-CF ₃ CF ₂	H	-	PF = 128
I.23	-OEt	-CF ₃ CF ₂	H	-	MH ⁺ = 338 tr = 7,88

Tableau I (suite)

Préparations n°	R ₁	R ₂	Y	Sel	PF (°C) M
124	-OEt	-nPr	H	-	PF = 87
125	-OEt	cyclopentyle	H	-	PF = 126
126	-OMe		F	-	PF = 159
127	-OMe	-Pr	F	-	PF = 107

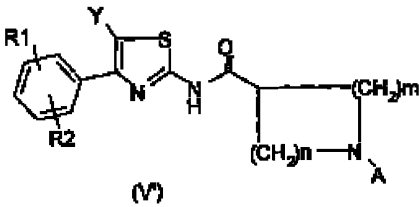
5

Les étapes 1.1 et 1.2 de l'exemple 1 décrit dans ce qui suit pour la préparation du composé n° 120 illustrent la préparation des composés de formule (IV) et (V).

En répétant les modes opératoires décrits dans les étapes 1.1 et 1.2 de l'exemple 1, les composés de formule (V') du tableau II ci-après peuvent être préparés.

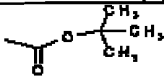
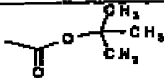
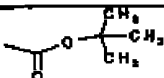
10

Tableau II



Composé	R ₁	R ₂	Y	n	m	A	PF (°C), MH ⁺ , t _{atou} RMN
II 1	2-OCH ₃	3-CyHex	H	0	3		RMNS
II 2	2-OCH ₃	3-CyHex	H	0	3	H	RMNS

Tableau II (suite)

Composé	R ₁	R ₂	Y	n	m	A	PF (°C), MH ⁺ , t et/ou RMN
II 3	2-OCH ₃	5-CyHex	H	2	2	H	MH ⁺ = 400 t = 7,25
II 4 (S)	2-OCH ₃	5-CyHex	H	1	3		PF = 110
II 5	2-OCH ₃	5-CyHex	H	1	3		PF = 107
II 6 (R)	2-OCH ₃	5-CyHex	H	1	3		PF = 73
II 7 (R)	2-OCH ₃	5-CyHex	H	1	3	H	PF = 210

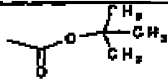
WU 2016/04/25/4

2

PL 13/02/2016/01/25/4

2

Tableau II (suite)

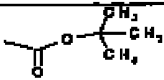
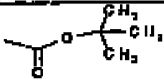
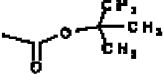
Composé	R ₁	R ₂	Y	n	m	A	PF (°C), MH ⁺ , t _e et/ou RMN
II 8 (S)	2-OCH ₃	5-CyHex	H	1	3	H	PF = 202
II 9	2-OCH ₃	5-CyHex	H	1	3	H	PF = 236
II 10	2-OCH ₃	5-CyHex	H	0	4		PF = 110
II 11	2-OCH ₃	5-CyHex	H	0	4	H	PF = 164
II 12	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	1	3		PF = 88

WJ 20161042934

31

PC 178 R20051002545

Tableau II (suite)

Composé	R ₁	R ₂	Y	n	m	A	PF (°C), MH ⁺ , t _{ret} /ou RMN
II 13	2-OCH ₃	5-CyPent	H	1	3		PF = 107 RMN1
II 14	2-OCH ₂ CH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	1	3		PF = 97
II 15	2-OCH ₃	5-CyPent	H	1	3	H	MH ⁺ = 388 t _r = 7,02
II 16	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	1	3	H	MH ⁺ = 374 t _r = 7,01
II 17	2-OCH ₂ CH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	1	3	H	PF = 168
II 18	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	1	3		RMN2

WU 21060125141

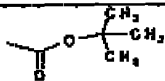
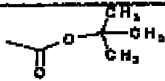
PCT/FR2005/002565

26

Tableau II (suite)

Composé	R ₁	R ₂	Y	n	m	A	PF (°C), MH ⁺ , t _{étou} RMN
II 19 (R)	2-OCH ₃	6-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	1	3	H	α D = - 1,0 (1 = 1,66, MeOH), ee = 99,9 % tr = 12,66
II 20 (S)	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	1	3	H	α D = + 0,78 (1 = 1,66, MeOH), ee = 99,6 % tr = 9,45
II 21	2-OCH ₃	6-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	1	3	H	RMN3
II 22	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	1	3		RMN4
II 23 (R)	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	1	3	H	PF = 210
II 24 (S)	2-OCH ₃	6-O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	1	3	H	PF = 208

Tableau II (suite)

Composé	R ₁	R ₂	Y	n	m	A	PF (°C), MH ⁺ , t et/ou RMN
II 25	2-OCH ₃	5-cyHex	H	1	2		PF = 188
II 28	2-OCH ₃	5-cyHex	H	1	2	H	PF = 181
II 27	2-OCH ₃	5-cyHex	H	2	2		PF = 193

RMN1
δ (ppm) = 1.21 (s, 9H), 1.23-2.19 (m, 12H), 2.73 (m, 1H), 2.84-3.15 (m, 2H), 3.77-4.12 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 7.05 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H),
7.64 (s, 1H) 8.01 (d, 1H), 12.21 (sH, 1H)

RMN2
Voir exemple 2.1

RMN3
δ (ppm) = 0.81 (t, 3H), 1.21-1.80 (m, 6H) 2.88-3.02 (m, 7H) 3.81 (s, 3H), 5.99 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 12.20 (sH, 1H)

RMN4

δ (ppm) = 0.84 (t, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.58-1.78 (m, 4H), 1.61-1.90 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.0-3.15 (m, 1H), 3.59-3.97 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 6.79 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 12.17 (sef, 1H)

5 RMN5

δ (ppm) = 1.17 (s, 9H), 1.20-2.21 (m, 13H), 2.16 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 3.18-3.40 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.28 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 12.21 (sef, 1H)

RMN6

10 δ (ppm) = 1.20-1.28 (m, 1H), 1.30-1.49 (m, 4H), 1.66-1.75 (m, 3H), 1.76-1.85 (m, 5H), 2.01-2.17 (m, 1H), 2.47-2.61 (m, 1H), 2.60-2.97 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.94 (d, 1H)

W02006042041

37

PCTP2006042045

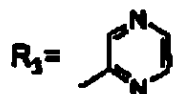
28

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans la limiter.

Exemple 1 : (composé n° 120) Acide 1-(pyrazine-2-carbonyl)-pipéridine-4-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide

Composé de formule générale (I) dans laquelle:

$R_1 = 2\text{-OMe}$; $R_2 = 5\text{-CyHex}$; $m = 2$; $n = 2$; $p = 0$;



1.1. Préparation de l'ester tert-butyle de l'acide 4-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-carbamoyle-pipéridine-1-carboxylique (composé II.27)

A une température de 0 °C, on ajoute 1,68 g de BOP, 0,75 g d'acide Boc-isonipécotique, puis 1,41 mL de DIPEA, à une solution de 1 g de 4-(2-méthoxy-5-cyclohexyl-phényl)-1,3-thiazol-2-amine, obtenue à la préparation 1.3, dans 6 mL d'acétonitrile. On agite le milieu à température ambiante pendant 24 heures puis on filtre. On rince le solide ainsi obtenu à l'acétonitrile, puis on le sèche. On obtient alors 1,13 g d'un solide blanc.

PF = 193°C

1.2. Préparation de l'acide pipéridine-4-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide (composé II.3)

On agite une solution de 1,13 g du composé préparé à l'étape 1.1 dans 10 mL d'une solution de HCl 4 M dans le dioxane, pendant 30 minutes à température ambiante. On dilue le milieu dans l'éther éthylique puis on filtre. On rince le solide ainsi obtenu à l'éther puis on le sèche pour donner 1,01 g d'un solide blanc.

MH+ = 400 à tr = 7,25 min.

1.3. Préparation de l'acide 1-(pyrazine-2-carbonyl)-pipéridine-4-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide

A une température de 0 °C, on ajoute 0,32 g de BOP, 0,08 g d'acide pyrazine carboxylique, puis 0,37 mL de DIPEA, à une solution de 0,25 g du composé préparé à l'étape 1.2, dans 3 mL d'acétonitrile. On agite le milieu à température ambiante pendant 12 heures puis on le concentre. On reprend le milieu dans l'AcOEt, on le lave 3 fois par une solution de Na₂CO₃ à 10%, puis par une

solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO_4 , la solution est concentrée puis purifiée par flash-chromatographie pour donner 0,23 g d'un solide jaune foncé.

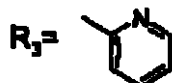
PF = 129°C

5

Exemple 2 : (composé n° 93) Chlorhydrate de l'acide (S)-1-(pyridine-2-carbonyl)-piperidine-3-carboxylique-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-amide

10 Composé de formule générale (I) dans laquelle:

$R_1 = 2\text{-OMe}$; $R_2 = 5\text{-n-propyl}$; $m = 3$; $n = 1$; $p = 0$;



15

2.1. Préparation de l'ester tert-butyle de l'acide (S)-3-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-carbamoyl-piperidine-1-carboxylique (énantiomère (S) du composé II.18)

20

A une température de 0 °C, on ajoute 0,5 g de TBTU, 0,1 g de HOBT, 0,35 g d'acide (S)-N-Boc-nipécotique, puis 0,3 mL de DIPEA, à une solution de 0,5 g de 4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-1,3-thiazol-2-amine, obtenue à la préparation I.4, dans 4 mL de DMF. On agite le milieu à température ambiante pendant 3 heures puis on dilue dans l'AcOEt et on lave 4 fois par une solution de Na_2CO_3 à 10%, puis par une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO_4 , la solution est concentrée puis purifiée par flash-chromatographie pour donner 0,56 g d'un solide blanc.

25

RMN δ (ppm) = 0,77 (t, 3H) ; 1,22 (s, 9H) ; 1,24-1,88 (m, 7H) ; 2,43 (m, 2H) ; 2,55 (m, 2H) ; 2,79 (m, 2H) ; 3,6-3,75 (m, 2H) ; 3,78 (s, 3H) ; 6,82 (d, 1H) ; 7,04 (d.d, 1H) ; 7,54 (s, 1H) ; 7,82 (d, 1H) ; 12,19 (sél, 1H).

30

2.2. Préparation de l'acide (S)-piperidine-3-carboxylique-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-amide (Composé II.20)

A une température de 0 °C, on ajoute 1 mL de TFA à une solution de 0,56 g du composé préparé à l'étape 2.1, dans 3 mL de DCM. On agite le milieu pendant 2 heures à température ambiante. Le milieu est concentré puis repris dans 20 mL de DCM et lavé 3 fois par une solution de Na_2CO_3 à 10% puis par une solution saturée de NaCl. La phase organique est évaporée pour obtenir 0,36 g d'un

35

solide blanc.

$\alpha_D = + 0,78$ ($c = 1,66$, dans un mélange MeOH/CHCl₃ (1/1))

2.3. Préparation du chlorhydrate de l'acide (S)-1-(Pyridine-2-carbonyl)-piperidine-3-carboxylique-[4-(2-méthoxy-5-propyl-phényl)-thiazol-2-yl]-amide

A une température de 0 °C, on ajoute 0,071 g de chlorure de picolinoyle, puis 0,12 mL de DIPEA, à une solution de 0,12 g du composé préparé à l'étape 2.2, dans 1 mL d'acétonitrile. Le milieu est agité jusqu'à retour à température ambiante. Après 1 heure à température ambiante, le milieu est hydrolysé puis dilué dans l'AcOEt et lavé par une solution de Na₂CO₃ à 10% puis par une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, la solution est concentrée. Le brut obtenu est repris dans le DCM. Le chlorhydrate est formé par addition d'éther éthylique chlorhydrique 2 M. Le solide obtenu est filtré et rincé à l'éther éthylique. On obtient la base libre par traitement à la soude 1M puis on l'extrait dans le DCM, on sèche la phase organique sur MgSO₄, puis on évapore. On reprend la base libre dans le DCM. On obtient le chlorhydrate par addition d'éther éthylique chlorhydrique 2 M. Le solide obtenu est filtré, rincé à l'éther éthylique puis séché pour obtenir 81 mg d'un solide blanc.

PF = 162°C

Exemple 3: (composé n° 105) Acide (R,S)-1-(1-oxy-pyridine-2-carbonyl)-pyrrolidine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide

Composé de formule générale (I) dans laquelle:

R₁ = 2-OMe ; R₂ = 5-CyHex ; m = 2 ; n = 1 ; p = 0 ;



3.1. Préparation de l'ester tert-butyle de l'acide (R,S)-3-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-carbamoyl-pyrrolidine-1-carboxylique (composé II.25)

A une température de 0 °C, on ajoute 2,1 g de BOP, 0,9 g d'acide 3-Boc-pyrrolidine carboxylique puis 1,2 mL de DIPEA, à une solution de 1 g de 4-(2-méthoxy-5-cyclohexyl-phényl)-1,3-thiazol-2-amine, obtenue à la préparation 1.3, dans 6 mL d'acétonitrile. On agite le milieu à température ambiante pendant 12

heures puis on filtre. On rince le solide ainsi obtenu à l'acétonitrile puis on le sèche pour obtenir 1,37 g d'un solide blanc.

PF = 188°C

9 3.2. Préparation de l'acide (R,S)-pyrrolidine-3-carboxylique-[4-(6-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide (composé II.26)

On agite une solution de 1,35 g du composé préparé à l'étape 3.1, dans 40 mL d'une solution de HCl 4 M dans le dioxane, pendant 2 heures à température ambiante. On dilue le milieu dans l'éther éthylique puis on filtre. On rince le solide
10 ainsi obtenu à l'éther puis on le reprend dans un mélange DCM/solution de Na₂CO₃ saturée (1/1). On extrait la phase aqueuse dans le DCM, on la lave à l'eau puis on la sèche sur MgSO₄ et on évapore pour obtenir 1,02 g d'un solide blanc.

PF = 181°C

15

3.3. Préparation de l'acide (R,S)-1-(1-oxo-pyridine-2-carbonyl)-pyrrolidine-3-carboxylique-[4-(6-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide

A une température de 0 °C, on ajoute 0,108 g d'acide picolique N-oxyde, 0,4 g de BOP, puis 0,23 mL de DIPEA, à une solution de 0,23 g du composé préparé à l'étape 3.2, dans 3 mL d'acétonitrile. Le milieu est agité 12 heures à température
20 ambiante, puis filtré. Le solide collecté est rincé à l'acétonitrile puis purifié par flash-chromatographie pour donner 0,23 g du composé attendu.

PF = 181°C

En suivant ces procédures à partir de l'acide (R)-3-Boc-pyrrolidine carboxylique on obtient le composé n° 239 : PF = 165°C, D_D = -32 (c = 1,6, CHCl₃), pureté
25 optique = 98,4% (HPLC sur chiralpakAD-H (250mmx4,6), technique : SFC, phase mobile : CO₂/isopropanol+0,5% IPA 70/30 2ml/min, 200bar, 30°C, détection UV à 254 nm à tr = 12,66 mn).

En suivant ces procédures à partir de l'acide (S)- 3-Boc-pyrrolidine carboxylique, on obtient le composé n° 240 (PF = 157°C, D_D = +30 (c = 1,6, CHCl₃), pureté
30 optique = 97,8% (HPLC sur chiralpakAD-H (250mmx4,6), technique : SFC, phase mobile : CO₂/isopropanol+0,5% IPA 70/30 2ml/min, 200bar, 30°C, détection UV à 254 nm à tr = 13,99 mn).

35 Exemple 4 : (composé n° 98) Acide (R,S)-1-(pyrazine-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(6-butyl-2-éthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide

Composé de formule générale (I) dans laquelle:

$R_1 = 2\text{-éthoxy}$; $R_2 = 5\text{-butyl}$; $m = 3$; $n = 1$; $p = 0$;



5 4.1. Préparation de l'acide (R,S)-1-(pyrazine-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique

On ajoute 7,7 mL de BSA à une solution de 2,1 g d'acide nicotique dans 50 mL de DCM. On laisse 1 heure à température ambiante. On ajoute ensuite, à une température de 0°C, 2,1 g de chlorure d'acide pyrazine-carboxylique, obtenu
10 par traitement de l'acide pyrazine-carboxylique avec du SOCl_2 (Advanced In Organic Chemistry, J. March, 3rd Edition, Wiley Intersciences, p 523 et réf. citées). On agite le milieu à température ambiante pendant 12 heures, puis on le concentre. On reprend le brut dans un mélange eau/méthanol, puis on dilue dans l'éther éthylique. Après filtration, on collecte un solide par filtration. On le
15 reprend dans le DCM. Après filtration, on évapore le filtrat. On reprend le solide ainsi obtenu dans le DCM. Après filtration, on évapore le filtrat pour obtenir 2,1 g d'un solide blanc.

$\text{MH}^+ = 234$ à $\text{tr} = 3,91$ min

20 4.2. Préparation de l'acide (R,S)-1-(pyrazine-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-butyl-2-éthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide

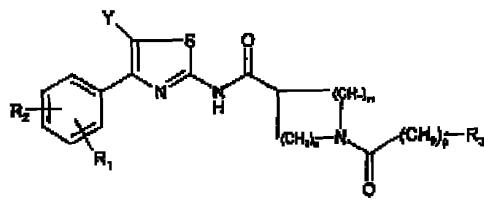
A une température de 0 °C, on ajoute 0,3 g de 4-(2-éthoxy-5-butyl-phényl)-1,3-thiazol-2-amine, obtenue à la préparation 18, 0,67 g de BOP, puis 0,76 mL de DIPEA, à une solution de 0,40 g du composé préparé à l'étape 4.1, dans 3 mL
25 d'acétonitrile. On agite le milieu à température ambiante pendant 12 heures, puis on le filtre. On rince le solide ainsi obtenu à l'acétonitrile, puis on le sèche pour obtenir 0,34 g d'un solide blanc.

$\text{PF} = 182^\circ\text{C}$

30 Le tableau III ci-après illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples de composés selon l'invention. Dans ce tableau :

- PF = Point de Fusion, en degré Celsius (°C),
- MH^+ = spectrométrie de masse,
- tr = temps de rétention, en minute (min.),
- 35 - CyHex représente un groupe cyclohexyle, CyPent un groupe cyclopentyle,

- dans la colonne « sels », « - » représente un composé sous forme de base libre, alors que « HCl » représente un composé sous sa forme de chlorhydrate,
- (+) indique que le composé est un énantiomère dextrogyre, (-) un énantiomère lévogyre,
- 5 - (R) indique que le composé est un énantiomère R, - (S) un énantiomère S.



(I)

Tableau III

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sel	PF et/ou MH ⁺ , tr
1	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 570, tr = 10,37
2	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 516, tr = 10,31
3 (S)	2-OCH ₃	6-Cy-Hex		H	0	1	3	-	PF = 118

14

Tableau III (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sel	PF et/ou MH+, tr
4 (S)	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 508, tr = 10,21
6	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 470, tr = 9,84
6	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 532 tr = 9,97
7 (S)	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 505, tr = 10,61 PF = 142
8	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 482 tr = 9,05
9	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 497, tr = 9,28
10	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 518, tr = 9,39

WO 2006/02954

25

PCT/FR2006/00264

Tableau II (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sel	PF et/ou MH+, tr
11	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 546, tr = 11,13
	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 539, tr = 11,24
13	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 573, tr = 11,48
	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 556, tr = 11,13
15	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 538, tr = 11,05
16	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 539, tr = 10,84
17	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 519, tr = 9,06
18	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 523, tr = 10,81

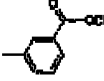
IN 0 28061294

46

PC 17820101002565

37

Tableau III (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sel	PF et/ou MH ⁺ , tr
19	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 535, tr = 10,92
20	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 529, tr = 11,08
21	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 545, tr = 10,99
22	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 582, tr = 10,61
	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 562, tr = 11,28
24	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 649, tr = 11,29
25	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 666, tr = 11,74

W/O 2006/042943

47

PCT/FR2006/002545

Tableau II (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sol	PF et/ou MH+, tr
26	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 558, tr = 11,63
27	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 543, tr = 10,67
28	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 494, tr = 11,00
29	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 522, tr = 11,61
30	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 572, tr = 11,57
31	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 508, tr = 11,20
32	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 522, tr = 11,67
33	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 538, tr = 10,70

WJG 06/03/2004

48

PCUJZ B20M0002564

38

Tableau III (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sel	PF et/ou MH ⁺ , tr
34	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 525, tr = 10,12
35	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 513, tr = 10,78
36	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 503, tr = 10,64
37	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 520, tr = 10,55
38	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 523, tr = 10,88
39	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 530, tr = 11,32
40	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 532, tr = 11,20

Tableau M (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sel	PF et/ou MH+, tr
41	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₅ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 498, tr = 10,28
42	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₅ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 516, tr = 10,20
43	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₅ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 482, tr = 9,24
44	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₅ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 496, tr = 11,13
45	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₅ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 478, tr = 9,48
46	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₅ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 478, tr = 10,12
47	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₅ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 493, tr = 9,12

WQ 2006417964

30

PCT/FR2006/025064

24

Tableau III (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sel	PF et/ou MH+, tr
48	2-OCH ₃	6-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	1	1	3	-	MH+ = 493, tr = 8,50
49	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 494, tr = 10,09
50	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 558, tr = 11,23
51	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 505, tr = 9,91
52	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 505, tr = 10,62
53	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 594, tr = 11,48
54	2-OCH ₃	6-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 540, tr = 11,49
55	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 494, tr = 10,92

Tableau III (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sol	PF et/ou MH+, tr
56	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 518, tr = 9,28
57	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 584, tr = 11,08
58	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 521, tr = 9,44
59	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 519, tr = 9,51
60	2-OCH ₃	5-CyHex		H	1	1	3	-	MH+ = 519, tr = 8,90
61	2-OCH ₃	5-CyHex		H	2	1	3	-	MH+ = 533, tr = 8,16
62	2-OCH ₃	5-CyHex		H	1	1	3	-	MH+ = 519, tr = 8,37
63	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 572, tr = 10,34



Tableau (II) (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sol	PF et/ou MH+, tr
64	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 520, tr = 10,58
65	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 590, tr = 10,20
66	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 481, tr = 8,86
67	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 480 tr = 8,59
68	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 516, tr = 10,90
69	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 485, tr = 9,84
70	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 551, tr = 11,02

WJ 2006/12/24

PT/FR2005002545

Tableau III (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sol	PF et/ou MH ⁺ , tr
71	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 566, tr = 9,56
72	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 503, tr = 10,12
73	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 515, tr = 9,99
74	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 495, tr = 8,03
75	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 530, tr = 10,5
76	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 508, tr = 10,49
77	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	PF = 192
78 (-)	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	PF = 104

W0200602054

24

PCT/FR05/001245

36

Tableau III (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sel	PF et/ou MH ⁺ , tr
79 (+)	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	PF = 104
80 (-)	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	PF = 80 MH ⁺ = 482, tr = 8,61
81 (+)	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	PF = 80 MH ⁺ = 482, tr = 8,63
82	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	PF = 52
83 (+)	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	PF = 241
84	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	PF = 240
85 (-)	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	PF = 241

Tableau III (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sel	PF et/ou MH ⁺ , tr
86	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	PF = 212
87	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	PF = 104
88 (S)	2-OCH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	HCl	PF = 176
89 (S)	2-OCH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	HCl	PF = 162
90 (R)	2-OCH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	HCl	PF = 178,8
91 (R)	2-OCH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	HCl	PF = 161
92 (S)	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	HCl	PF = 170
93 (S)	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	HCl	PF = 162,4
94 (R)	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	HCl	PF = 156

WU 2002/01/25/4

95

WU 2002/01/25/4

38

Tableau III (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sol	PF et/ou MH ⁺ , tr
95	2-OCH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	HCl	MH ⁺ = 492, tr = 8,15
96	2-OCH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	HCl	PF = 166,7
97	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 206,2
98	2-OCH ₂ CH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 180,1
99	2-OCH ₂ CH ₃	8-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	PF = 182
100	2-OCH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	-	PF = 192,8
101	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 179,4
102	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 188,3

WU 2006/012974

PCT/FR2006/002548

Tableau III (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sat	PF et/ou MH ⁺ , tr
103	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	PF = 106
104	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	2	-	PF = 115
105	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	2	-	PF = 161
106 (R)	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 119,8
107	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 115,9
108 (S)	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 115
109	2-OCH ₃	8-CyHex		H	0	0	4	-	PF = 109
110	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 228
111	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 237

WU 20060703

58

PC/PM/MS/MS/MS

2/2

Tableau III (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sol	PF et/ou NH ⁺ , tr
112	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 113
113	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 167
114	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 113
115	2-OCH ₃	6-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 242
116	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 250
117	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₅ CH ₃		H	0	1	3	-	PF = 134
118	2-OCH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	-	PF = 160

WJ 2616102564

59

PC/F/2105/002564

Tableau III (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sel	PF et/ou MH ⁺ , tr
119	2-OCH ₂ CH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	PF = 152
120	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	2	2	-	PF = 129
121 (R)	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 178
122	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 138
123	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 143
124 (S)	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 181
125	2-OCH ₂ CH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	-	PF = 206

W0 2006/012954

8

PCT/FR2005/002565

39

Tableau III (suite)

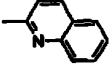
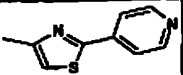
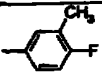
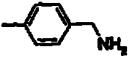
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	PF et/ou MH+, tr
126	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 510, tr = 10,16
127	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 494, tr = 10,45
128	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 514, tr = 10,41
129	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 514, tr = 10,57
130	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 498, tr = 10,22
131	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 498, tr = 10,18
132	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 516, tr = 10,31

WO 2006/02924

61

PCT/FR2005/001451

Tableau III (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sel	PF ou/ou MH+, tr
133	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 531, tr = 10,14
134	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 564, tr = 8,66
135	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 512, tr = 10,54
136	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 486, tr = 10,07
137	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 509 tr = 6,83
138	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 497, tr = 8,33
139	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 515, tr = 9,58

W/O 2106/42341

62

PCT/FR2005/002545

JP

Tableau III (suite)

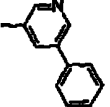
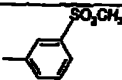
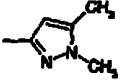
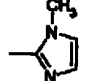
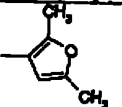
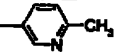
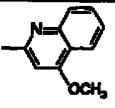
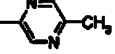
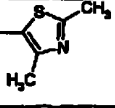
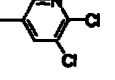
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sel	PF et/ou MH+, tr
140	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 506, tr = 9,59
141	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 557, tr = 10,03
142	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 558, tr = 9,41
143	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 488, tr = 9,48
144	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 484, tr = 8,49
145	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 488, tr = 10,35

Tableau III (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	PF et/ou MH ⁺ , tr
146	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 495, tr = 8,38
147	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 531, tr = 10,11
148	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 494, tr = 11,0
149	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 513, tr = 10,24
150	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 530, tr = 10,04
151	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 573, tr = 11,67

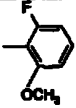
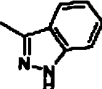
WJ0 2006012564

54

PLT/FR0004002565

YH

Tableau III (suite)

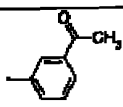
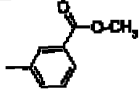
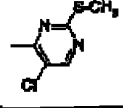
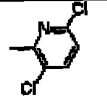
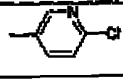
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sel	PF et/ou MH+, tr
152	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 552, tr = 11,39
153	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 544, tr = 11,02
154	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 515, tr = 9,80
155	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 495, tr = 8,74
156	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 511 tr = 9,84
157	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 505, tr = 9,89

WJ 2004/1294

65

PC/FI/2005/01265

Tableau III (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sel	PF et/ou MH ⁺ , tr
158	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 522, tr = 8,76
159	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 538, tr = 10,10
160	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 560, tr = 11,25
161	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 547, tr = 11,07
162	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 528, tr = 10,68
163	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 513, tr = 10,62

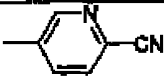
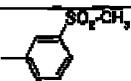
W.O. 2006/072954

56

PC7170250/025054

42

Tableau III (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	PF et/ou MH+, tr
164	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 483, tr = 8,52
165	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 504, tr = 10,38
166	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 509, tr = 10,46
167	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 495, tr = 8,98
168	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 647, tr = 11,24
169	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 556 tr = 10,19

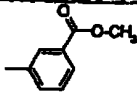
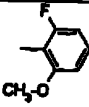
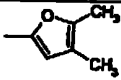
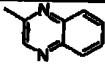
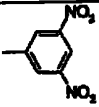
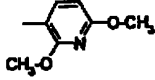
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sol	PF et/ou MH ⁺ , tr
170	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 536, tr = 10,84
171	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 528, tr = 10,98
172	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 468, tr = 10,56
173	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 496, tr = 11,17
174	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 482, tr = 10,77
175	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 530, tr = 10,79

Tableau III (suite)

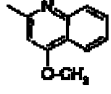
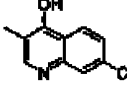
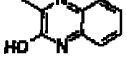
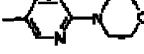
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sol	PF et/ou MH+, tr
176	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 568, tr = 14,07
177	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 514, tr = 11,07
178	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 468, tr = 10,45
179	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 538, tr = 11,11
180	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 493, tr = 8,91
181	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 558, tr = 10,62

WO 2006/02954

69

PCT/FR2005/002543

Tableau III (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sol	PF et/ou MH+, tr
182	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 498, tr = 9,04
183	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	2	1	3	-	MH+ = 507 tr = 7,84
184	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	1	1	3	-	MH+ = 493, tr = 8,01
185	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 558, tr = 10,88
186	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 579, tr = 9,99
187	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 546, tr = 9,93
188	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 584, tr = 9,78

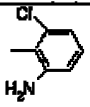
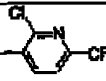
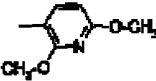
W.D. 2006/01/20/1

70

PCT/FI/2006/01/20/1

44

Tableau III (suite)

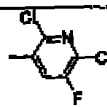
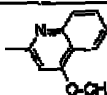
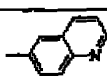
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sel	PF et/ou MH ⁺ , tr
188	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 529, tr = 9,87
190	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 563 tr = 11,38
191	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 507, tr = 11,80
192	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 502, tr = 7,88
193	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 573, tr = 11,09
194	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 565, tr = 11,53

WQ 2016042504

71

PCT/FR2016/002465

Tableau III (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sa/	PF et/ou MH ⁺ , tr
195 (S)	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 621 tr = 9,37 PF = 137
196	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 601 tr = 11,84
197	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 584, tr = 11,33
198	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 554, tr = 8,99
199	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 466, tr = 9,42
200	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 499, tr = 10,38

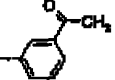
W 200402941

72

PC11/2005/002504

48

Tableau II (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sol	PF et/ou MH+, tr
201	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 489, tr = 10,23
202	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 505, tr = 10,12
203	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 509, tr = 10,46
204	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 518, tr = 10,81
205	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 492, tr = 9,82
206	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 502, tr = 9,76

WFO 2016/01/25/10

76

PT/PT2016/01/25/10

Tableau III (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sol	PF et/ou MH ⁺ , tr
207	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 454, tr = 10,11
208	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 482, tr = 9,82
209	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 500, tr = 10,66
210	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 511, tr = 7,16
211	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 525, tr = 10,60
212	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 543, tr = 10,17

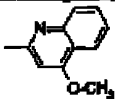
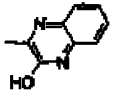
WFO 2006042534

74

PCT/FR2006/002463

24

Tableau III (suite)

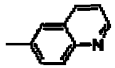
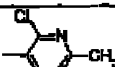
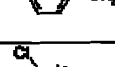
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sol	PF et/ou MH+, tr
213	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 481 tr = 8,61
214	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 479, tr = 8,69
215	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 545 tr = 10,45
216	2-OCH ₂ CH ₃	6-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 532, tr = 9,51
217	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 480, tr = 9,62
218	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 550 tr = 9,35

WO 2006/112364

75

PCT/FR2006/02565

Tableau III (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sol	PF et/ou MH ⁺ , tr
218	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 515, tr = 9,13
220	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 527 tr = 10,62
221	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 559, tr = 11,10
222	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₄ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 529, tr = 9,82
223	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 513, tr = 10,17
224	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 515, tr = 9,96

WU 2006/02254

76

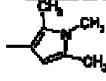
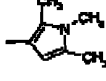
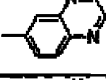
PC 17/02/2007/002545

4X-

Tableau III (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sel	PF et/ou MH+, tr
225	2-OCH ₃	6-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 517, tr = 10,56
226	2-OCH ₃	6-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 513, tr = 10,80
227	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 543, tr = 10,95
228	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 539, tr = 11,31
229	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 573, tr = 11,72

Tableau III (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sel	PF et/ou MH+, tr
230	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 499, tr = 10,33
231	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 497, tr = 10,36
232	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 509, tr = 10,95
233	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 535, tr = 11,38
234	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 516, tr = 9,58
235	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	HCl	PF = 172
236	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		F	0	1	3	-	MH+ = 483, tr = 9,21, PF=160

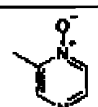
WU 2016/12/25

EL

PC 11/12/2015/10/27/05

27

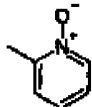
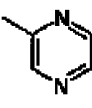
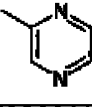
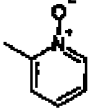
Tableau II (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sol	PF et/ou MH+, tr
237 (S)	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 112
238 (S)	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 124
239 (R)	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	2	-	PF= 155
240 (S)	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	2	-	PF= 157
241	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 137

WJ 2406/14/25/4

PC T/PC2406/04/25/45

Tableau III (suite)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	a	m	sel	PF et/ou MH ⁺
242 (S)	2-OCH ₂ CH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	-	PF = 155
243 (S)	2-OCH ₂ CH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	-	PF = 137
244 (R)	2-OCH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	-	PF = 117
245 (R)	2-OCH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	-	PF = 160

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

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

Parmi les chimiokines, on distingue le hMCP-1 (de l'anglais human Monocyte Chemoattractant 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 1 μ M.

Par exemple, le composé n° 20 présente une CI_{50} de 26 nM, le composé n° 31 présente une CI_{50} de 44 nM, le composé n° 1 présente une CI_{50} de 290 nM, le composé n° 107 présente une CI_{50} de 5 nM.

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.

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

- 5 - 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
- 10 infections virales ou bactériennes, SIDA (Syndrome d'immunodéficience Acquise), méningite, malaria, lèpre, tuberculose, herpès, infections par cytomégalo-virus; 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
- 15 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;
- 20 - le traitement des cancers;
- 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
- 25 impliqués (angiogénèse intratumorale par exemple), les maladies rétinienne (dégénérescence maculaire liée à l'âge : DMLA);
- les pathologies cardiaques : choc hémodynamique; les lésions cardiaques; les attaques de réinfusion post-ischémique; l'infarctus du myocarde, la thrombose coronarienne, l'insuffisance cardiaque, l'angine de poitrine.

30

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

35 hydrate ou solvat dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

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

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

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

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

Composé selon l'invention	50,0 mg
Mannitol	223,75 mg
Croscarmellose sodique	8,0 mg
Amidon de maïs	15,0 mg
Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
Stéarate de magnésium	3,0 mg

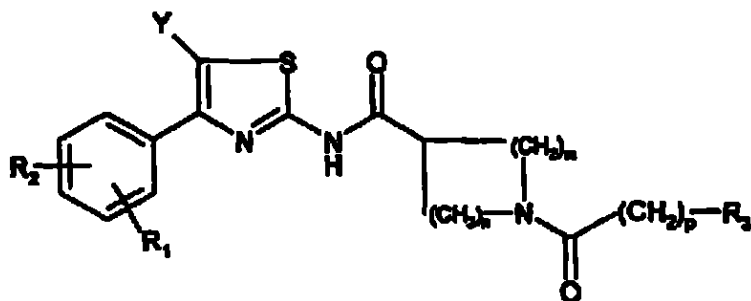
Par voie orale, la dose de principe actif administrée par jour peut atteindre 0,1 à 1000 mg/kg, en une ou plusieurs prises.

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

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

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) suivante :



(I)

dans laquelle :

- R₁ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluoro(C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluoro(C₁-C₄)alcoxy, (C₃-C₁₀)cycloalkyl(C₁-C₄)alcoxy, (C₃-C₁₀)cycloalkyloxy, allyloxy, (C₁-C₄)alkylthio ;
- R₂ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe hydroxyle, (C₁-C₄)alkyle, trifluoro(C₁-C₄)alkyle, perfluoro(C₁-C₄)alkyle, (C₃-C₁₀)cycloalkyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₃-C₁₀)cycloalkyl(C₁-C₄)alcoxy, (C₃-C₁₀)cycloalkyloxy, allyloxy, (C₃-C₁₀)cycloalkyl(C₁-C₄)alkyle ;
- Y représente un atome d'hydrogène ou un halogène ;
- R₃ représente :
 - un groupe phényle, substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou par un ou plusieurs groupes :
 - (C₁-C₆)alkyle,
 - (C₁-C₆)alcoxy,
 - NO₂,
 - cyano,
 - COR₄,
 - SO₂R₄,
 - CO₂R₄, dans lequel R₄ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle,
 - (CH₂)_qNR₅R₆ dans lequel R₅ et R₆ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou R₅ et R₆ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe cycloalkyle à 5 ou 6 chaînons et q représente 0, 1 ou 2 ;

• un groupe hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs halogènes et/ou par un ou plusieurs groupes :

- (C₁-C₄)alkyle,
- hydroxyle,
- 5 (C₁-C₄)alkoxy,
- cyano,
- morpholine,
- trifluoro(C₁-C₄)alkyle,
- COR₄,
- 10 -SO₂R₄, dans lequel R₄ est tel que défini dans ce qui précède,
- (CH₂)_qNR₅R₆, dans lequel R₅, R₆ et q sont tels que définis dans ce qui précède,
- phényle,
- pyridine,
- 15 -SCH₃;

le ou les atomes d'azote du groupe hétérocyclique étant éventuellement substitués par un groupe (C₁-C₄)alkyle,

le ou les atomes d'azote du groupe hétérocyclique étant éventuellement sous leur forme N-oxyde ;

- 20 • un groupe hétérobicyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs halogènes et/ou par un ou plusieurs groupes hydroxyles, (C₁-C₄)alkyle ou (C₁-C₄)alkoxy ;
- m représente 2, 3 ou 4 ;
- n représente 0, 1 ou 2 ;
- 25 - p représente 0, 1, 2 ou 3.

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, à l'état d'hydrates ou de solvats, ainsi que sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères et leur mélange.

30 2. Composé selon la revendication 1, de formule (I) dans laquelle :

- R₁ et R₂ sont tels que définis dans la revendication 1 ;
- Y représente un atome d'hydrogène ou un halogène ;
- R₃ représente :

- 35 • un groupe phényle, substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou par un ou plusieurs groupes :
- (C₁-C₄)alkyle,
- (C₁-C₄)alkoxy,

-NO₂,

cyano,

-COR₄,

-SO₂R₄,

5 -CO₂R₄, dans lequel R₄ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle,

-(CH₂)_qNR₅R₆, dans lequel R₅, R₆ et q sont tels que définis dans la revendication 1;

• un groupe hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs halogènes et/ou par un ou plusieurs groupes :

10 (C₁-C₄)alkyle,

hydroxyle,

(C₁-C₄)alcoxy,

cyano,

morpholine,

15 trifluoro(C₁-C₄)alkyle,

-COR₄,

-SO₂R₄, dans lequel R₄ est tel que défini dans la revendication 1,

-(CH₂)_qNR₅R₆, dans lequel R₅, R₆ et q sont tels que définis dans la revendication 1,

20 phényle,

pyridine,

-SCH₃;

le ou les atomes d'azote du groupe hétérocyclique étant éventuellement substitués par un groupe (C₁-C₄)alkyle,

25 le ou les atomes d'azote du groupe hétérocyclique étant éventuellement sous leur forme N-oxyde ;

• un groupe hétérobicyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs halogènes et/ou par un ou plusieurs groupes hydroxyles, (C₁-C₄)alkyle ou (C₁-C₄)alcoxy ;

30 - m représente 3 ;

- n représente 1 ;

- p représente 0 ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, à l'état d'hydrates ou de solvats, ainsi que sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères et leur mélange.

35

3. Composé selon la revendication 1, de formule (I) dans laquelle :

- R_1 et R_2 sont tels que définis dans la revendication 1 ;

- Y est tel que défini dans la revendication 1 ;

- R_3 représente :

- 5 • un groupe phényle, substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou par un ou plusieurs groupes :

(C_1-C_8)alkyle,

(C_1-C_8)alkoxy,

-NO₂,

10 cyano,

-COR₄,

-SO₂R₄,

-CO₂R₄, dans lequel R₄ représentant un groupe (C_1-C_4)alkyle,

15 -(CH₂)_qNR₅R₆, dans lequel R₄, R₅ et q sont tels que définis dans la revendication 1 ;

• un groupe pyridinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazolyle, imidazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isooxazolyle, oxadiazolyle, thiophényle, pyrrolyle, furanyle, lesdits groupes prédits étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogènes et/ou par un ou plusieurs groupes :

20 (C_1-C_4)alkyle,

hydroxyle,

(C_1-C_4)alkoxy,

cyano,

morpholine,

25 trifluoro(C_1-C_4)alkyle,

-COR₄,

-SO₂R₄, dans lequel R₄ est tel que défini dans la revendication 1,

- (CH₂)_qNR₅R₆, dans lequel R₄, R₅ et q sont tels que définis dans la revendication 1,

30 phényle,

pyridine,

-SCH₃ ;

le ou les atomes d'azote desdits groupes cités ci-dessus étant éventuellement substitués par un groupe (C_1-C_4)alkyle,

35 le ou les atomes d'azote desdits groupes cités ci-dessus étant éventuellement sous leur forme N-oxyde ;

• un groupe quinoxaline, quinoline, isoquinoline, indole, isoindole, indoline, indazole, benzothiazole, benzimidazole, benzoxazole, lesdits groupes précités étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogènes et/ou par un ou plusieurs groupes hydroxyles, (C₁-C₄)alkyle ou (C₁-C₄)alkoxy ;

5 - m représente 3 ;

- n représente 1 ;

- p représente 0 ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, à l'état d'hydrates ou de solvats, ainsi que sous forme d'énantiomères, de
10 diastéréoisomères et leur mélange.

4. Composé selon la revendication 1, de formule (I) dans laquelle :

- R₁ et R₂ sont tels que définis dans la revendication 1 ;

- Y représente un atome d'hydrogène ou un halogène ;

15 - R₃ représente :

• un groupe phényle, substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou par un ou plusieurs groupes :

(C₁-C₄)alkyle,

(C₁-C₄)alkoxy,

20 -NO₂,

cyano,

-COR₄,

-SO₂R₄,

-CO₂R₄, dans lequel R₄ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle,

25 -(CH₂)_qNR₅R₆, dans lequel R₅, R₆ et q sont tels que définis dans la revendication 1;

• un groupe hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs halogènes et/ou par un ou plusieurs groupes :

(C₁-C₄)alkyle,

30 hydroxyle,

(C₁-C₄)alkoxy,

cyano,

morpholine,

trifluoro(C₁-C₄)alkyle,

35 -COR₄,

-SO₂R₄, dans lequel R₄ est tel que défini dans la revendication 1.

$-(CH_2)_qNR_qR_q$, dans lequel R_q , R_q et q sont tels que définis dans la revendication 1,

phényle,

pyridine,

5 $-SCH_3$;

le ou les atomes d'azote du groupe hétérocyclique étant éventuellement substitués par un groupe (C_1-C_4) alkyle,

le ou les atomes d'azote du groupe hétérocyclique étant éventuellement sous leur forme N-oxyde ;

10 • un groupe hétérobicyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs halogènes et/ou par un ou plusieurs groupes hydroxyles, (C_1-C_4) alkyle ou (C_1-C_4) alcoxy ;

- m représente 2 ou 4 ; et/ou

- n représente 0, 1 ou 2 ; et/ou

15 - p représente 0, 1 ou 2 ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, à l'état d'hydrates ou de solvats, ainsi que sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères et leur mélange.

20 5. Composé selon la revendication 1, de formule (I) dans laquelle :

- R_1 et R_2 sont tels que définis dans la revendication 1 ;

- Y représente un atome d'hydrogène ou un halogène ;

- R_3 représente :

25 • un groupe phényle, substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou par un ou plusieurs groupes :

(C_1-C_4) alkyle,

(C_1-C_4) alcoxy,

$-NO_2$,

cyano,

30 $-COR_4$,

$-SO_2R_4$,

$-CO_2R_4$, dans lequel R_4 représente un groupe (C_1-C_4) alkyle,

$-(CH_2)_qNR_qR_q$, dans lequel R_q , R_q et q sont tels que définis dans la revendication 1 ;

35 • un groupe pyridinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazolylo, imidazolylo, thiazolylo, isothiazolylo, oxazolylo, isooxazolylo, oxadiazolylo,

thiophényle, pyrrolyle, furanyle, lesdits groupes précités étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogènes et/ou par un ou plusieurs groupes :

- (C₁-C₄)alkyle,
- hydroxyle,
- 5 (C₁-C₄)alcoxy,
- cyano,
- morpholine,
- trifluoro(C₁-C₄)alkyle,
- COR₄,
- 10 -SO₂R₄, dans lequel R₄ est tel que défini dans la revendication 1,
- (CH₂)_qNR₄R₄, dans lequel R₄, R₄ et q sont tels que définis dans la revendication 1,
- phényle,
- pyridine,
- 15 -SCH₃ ;

le ou les atomes d'azote desdits groupes cités ci-dessus étant éventuellement substitués par un groupe (C₁-C₄)alkyle,

le ou les atomes d'azote desdits groupes cités ci-dessus étant éventuellement sous leur forme N-oxyde :

- 20 • un groupe quinoxaline, quinoline, isoquinoline, indole, isoindole, indoline, indazole, benzothiazole, benzimidazole, benzoxazole, lesdits groupes précités étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogènes et/ou par un ou plusieurs groupes hydroxyles, (C₁-C₄)alkyle ou (C₁-C₄)alcoxy ;
- m représente 2 ou 4 ; et/ou
- 25 - n représente 0, 1 ou 2 ; et/ou
- p représente 0, 1 ou 2 ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, à l'état d'hydrates ou de solvats, ainsi que sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères et leur mélange.

30

6. Composé selon la revendication 1, de formule (I) dans laquelle :

- R₁ et R₂ sont tels que définis dans la revendication 1 ;
- Y représente un atome d'hydrogène ou un halogène ;
- R₃ représente :
- 35 • un groupe phényle, substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou par un ou plusieurs groupes :
- (C₁-C₄)alkyle,

(C₁-C₆)alkoxy,
 -NO₂,
 cyano,
 -COR₄,
 5 -SO₂R₄,
 -CO₂R₄, dans lequel R₄ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle,
 -(CH₂)_qNR₅R₆, dans lequel R₅, R₆ et q sont tels que définis dans la revendication 1;

• un groupe pyridinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazolyle,
 10 imidazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isooxazolyle, oxadiazolyle, thiophényle, pyrrolyle, furanyle, lesdits groupes précités étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogènes et/ou par un ou plusieurs groupes :

(C₁-C₄)alkyle,
 hydroxyle,
 15 (C₁-C₄)alkoxy,
 cyano,
 morpholine,
 trifluoro(C₁-C₄)alkyle,
 -COR₄,
 20 -SO₂R₄, dans lequel R₄ est tel que défini dans la revendication 1,
 -(CH₂)_qNR₅R₆, dans lequel R₅, R₆ et q sont tels que définis dans la revendication 1,
 phényle,
 pyridine,
 25 -SCH₃ ;

le ou les atomes d'azote desdits groupes cités ci-dessus étant éventuellement substitués par un groupe (C₁-C₄)alkyle,

le ou les atomes d'azote desdits groupes cités ci-dessus étant éventuellement sous leur forme N-oxyde ;

30 • un groupe quinoxaline, quinoïne, isoquinoïne, indole, isoindole, indoline, indazole, benzothiazole, benzimidazole, benzoxazole, lesdits groupes précités étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogènes et/ou par un ou plusieurs groupes hydroxyles, (C₁-C₄)alkyle ou (C₁-C₄)alkoxy ;

- m représente 2 ou 4 ; et/ou

35 - n représente 0, 1 ou 2 ; et/ou

- p représente 0 ;

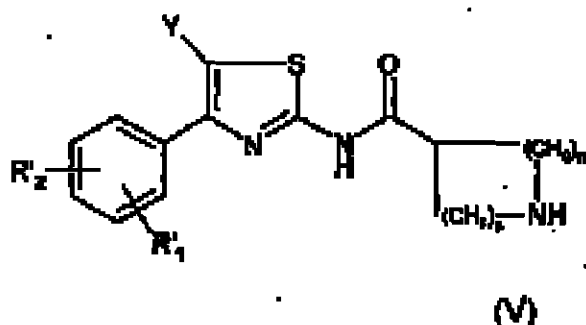
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, à l'état d'hydrates ou de solvates, ainsi que sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères et leur mélange.

5 7. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, choisis parmi :

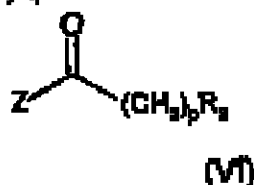
- Acide 1-(1,5-diméthyl-1H-pyrazole-3-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide
- Acide 1-(1-méthyl-1H-imidazole-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 10 • Acide 1-(pyrimidine-4-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide,
- Acide 1-(pyrazine-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-éthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide,
- Acide 1-(1-oxy-pyridine-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclopentyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 15 • Acide 1-(2-hydroxy-pyridine-3-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide,
- Acide 1-(1-oxy-pyridine-3-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 20 • Acide 1-(5-chloro-1-méthyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide,
- Acide 1-(furan-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide,
- Acide 1-(pyrazine-2-carbonyl)-pipéridine-4-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 25 • Acide 1-(pyrazine-2-carbonyl)-pipéridine-2-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide,
- Acide 1-(2-pyridin-2-yl-acétyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide, • Acide 1-(1-oxy-pyridine-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 30 • Acide (S)-1-(1-oxy-pyridine-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide,
- Acide 1-(pyrazine-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 35 • Acide (S)-1-(pyrazine-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide,

- Acide 1-(1-oxy-pyridine-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-butyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide,
- Acide 1-(pyrazine-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclopentyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide,
- 5 • Acide (R)-1-(pyrazine-2-carbonyl)-pipéridine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide,
- Acide 1-(1-Oxy-pyridine-2-carbonyl)-pyrrolidine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide,
- Acide (R)-1-(1-Oxy-pyridine-2-carbonyl)-pyrrolidine-3-carboxylique-[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide.

8. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (V) qui suit :



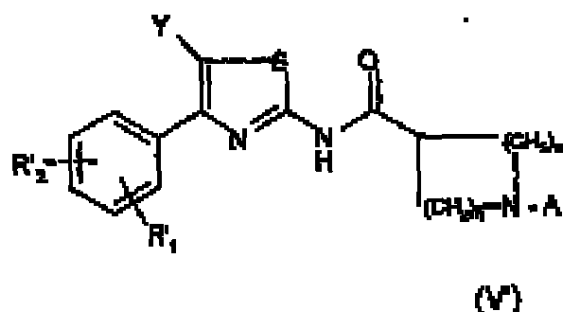
dans laquelle R'_1 et R'_2 représentent des précurseurs de R_1 et R_2 tels que définis dans la revendication 1 et Y, m et n sont tels que définis dans la revendication 1, avec un composé de formule (VI) qui suit :



dans laquelle Z est un groupe partant et R_3 et p sont tels que définis dans la revendication 1, en présence d'un agent de couplage, à une température variant entre 0 °C et 160 °C .

9. Composé de formule (V) :

56



dans laquelle R'_1 et R'_2 représentent des précurseurs de R_1 et R_2 tels que définis dans la revendication 1, Y , m et n sont tels que définis dans la revendication 1, et A représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur -Gp.

5

10. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

11. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

10

12. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies et des syndromes immuno-inflammatoires aigus ou chroniques, tels que l'athérosclérose, des maladies allergiques, des cancers ainsi que des maladies dans lesquels les processus angiogéniques sont impliqués.

15

13. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des maladies virales ou bactériennes, des pathologies cardiaques, de l'obésité, des cancers.

20

57

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(10) Número de publicación
internacional

(43) Fecha de publicación internacional
27 Abril 2006 (01.06.2006)

PCT

WO 2006/042954 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 417/12 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
- (21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2005/002565
- (22) Fecha de presentación internacional:
17 Octubre 2005 (17.10.2005)
- (26) Idioma de la presentación:
Francés
- (28) Idioma de la publicación:
Francés
- (30) Datos de prioridad:
0411083 19 Octubre 2004 (19.10.2004) FR
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto EE.UU.): SANOFI-AVENTIS (FR/FR); 174, avenue de France, 75013 Paris (FR).
- (72) Inventores; o
(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 Combailhac (FR). FRAISSE, Pierre (FR/FR); 15, impasse des Zinnias, F-34950 Juvignac (FR). JEGHAM, Samir (TN/FR); 208, rue des Asphodéas, F-34980 Montferrier-sur-Lez (FR).
- (74) Agente : ROUSSEAU, Pierick, sanofi-aventis, 174 avenue de France, F-75013 PARIS (FR).

(51) Estados designados (e 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, GR, GU, HD, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, 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.

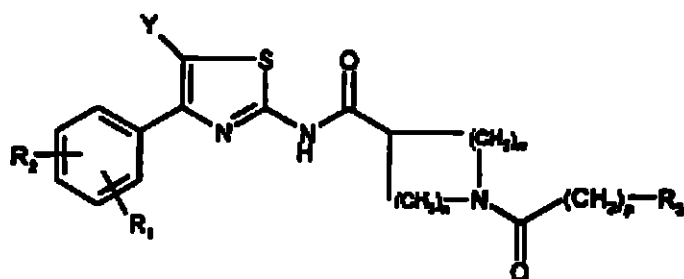
(54) Estados designados (e menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurscaética (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, 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-AMIDO-4-FENILTIAZOL, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA



(I)

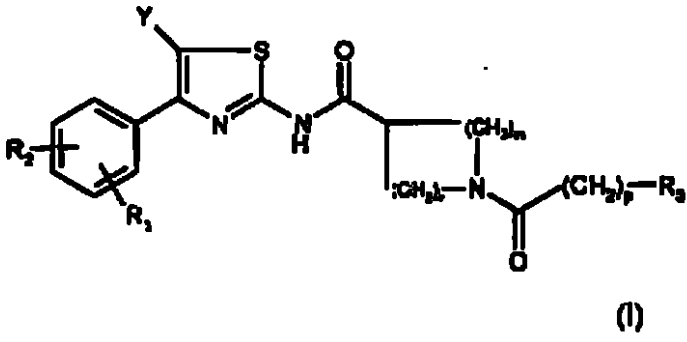
(57) Resumen: La invención tiene como objeto derivados de 2-amido-4-feniltiazol, de fórmula general (I) siguiente: en el estado de base o de sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, en estado de hidratos o de solvatos, así como en forma de enantiómeros, de diastereoisómeros y su mezcla. Igualmente, la invención tiene por objeto composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula general (I) y su utilización en terapéutica.

WO 2006/042954 A1

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

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

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



en la cual:

- R₁ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo-(C₁-C₄),
10 trifluoro-alquilo-(C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi-(C₁-C₄), trifluoro-alcoxi-(C₁-C₄), cl-
cicloalquil-(C₃-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₄), cicloalquiloxi-(C₃-C₁₃), aliloxi, alquillo-(C₁-C₄);
- R₂ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo hidroxilo, alquil-
lo-(C₁-C₄), trifluoro-alquilo-(C₁-C₄), perfluoro-alquilo-(C₁-C₄), cicloalquillo-(C₃-
C₁₀), alcoxi-(C₁-C₄), cicloalquil-(C₃-C₁₀)-alcoxi-(C₁-C₄), cicloalquiloxi-(C₃-C₁₃),
15 aliloxi, cicloalquil-(C₃-C₈)-alquillo-(C₁-C₄);
- Y representa un átomo de hidrógeno o un halógeno;
- R₃ representa:
 - un grupo fenilo sustituido por uno o varios átomos de halógeno y/o por uno
o varios grupos:
20 alquilo-(C₁-C₄),
alcoxi-(C₁-C₄),
-NO₂,
clano,
-COR₄,
25 -SO₂R₄,
-CO₂R₄, en el cual R₄ representa un grupo alquilo-(C₁-C₄), y
-(CH₂)_qNR₅R₆, en el cual R₅ y R₆ representan independientemente el uno del
otro un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-(C₁-C₄) o R₅ y R₆ forman juntos con
el átomo de nitrógeno al cual están unidos a un grupo cicloalquilo de 5 ó 6 esla-
30 bones y q representa 0, 1 ó 2;

- un grupo heterocíclico eventualmente substituido por uno o varios halógenos y/o por uno o varios grupos:
 - alquilo-(C₁-C₄),
 - hidroxilo,
 - 5 alcoxi-(C₁-C₄),
 - ciano,
 - morfolino,
 - trifluoro-alquilo-(C₁-C₄),
 - COR₄,
 - 10 -SO₂R₄, en el cual R₄ es tal como se define en lo que precede,
 - (CH₂)_qNR₄R₅, en el cual R₄, R₅ y q son tales como se definen en lo que precede,
 - fenilo,
 - piridina, y
 - 15 -SCH₃;
- estando el o los átomos de nitrógeno del grupo heterocíclico eventualmente substituidos por un grupo alquilo-(C₁-C₄),
- estando el o los átomos de nitrógeno del grupo heterocíclico eventualmente bajo su forma de N-óxido;
- 20 • un grupo heterocíclico eventualmente substituido por uno o varios halógenos y/o por uno o varios grupos hidroxilos, alquilo-(C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄);
 - m representa 2, 3 ó 4;
 - n representa 0, 1 ó 2; y
 - p representa 0, 1, 2 ó 3.
- 25 Los compuestos de fórmula (I) pueden incluir uno o varios átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, pueden existir en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.
- Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en estado de bases o de sales de
- 30 adición a ácidos. Tales sales de adición forman parte de la invención.
- Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) forman también parte de la invención.
- Igualmente, los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma de hidratos o
- 35 de solvatos, a saber en forma de asociaciones o combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Igualmente, dichos hidratos y solvatos forman parte de la invención.
- En el marco de la presente invención, se entiende por:

- (C_t-C_z) donde t y z pueden tomar los valores de 1 a 10, una cadena carbonada que puede tener de t a z átomos de carbono, por ejemplo (C_1-C_n) una cadena carbonada que puede tener de 1 a n átomos de carbono;
- Hal: un átomo de halógeno tal como un flúor, un cloro, un bromo o un yodo;
- 5 - un grupo alquilo: un grupo alifático saturado lineal o ramificado. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, pentilo, etc;
- un grupo cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexil, etc;
- 10 - un grupo alcoxi: un grupo -O-alquilo donde el grupo alquilo es tal como se define anteriormente;
- un grupo cicloalquioxil: un grupo -O-cicloalquilo donde el grupo cicloalquilo es tal como se define anteriormente;
- un grupo alioxi: -O-ali;
- 15 - un grupo perfluoroalquilo: un grupo alquilo, tal como se define anteriormente, para el cual todos los átomos de carbono se substituyen por átomos de flúor;
- un grupo heterocíclico: un grupo cíclico, aromático o no aromático, que comprenda uno o varios heteroátomos tal como el nitrógeno, el oxígeno o el azufre. A título de ejemplos de grupos heterocíclicos, se pueden citar los grupos piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirdiazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, iso-oxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, pirrolo, furanilo;
- 20 - un grupo heterobicíclico: un grupo heterocíclico tal como se define más arriba, fusionado con otro grupo heterocíclico o con un grupo fenilo. A título de ejemplos de grupos heterobicíclicos, se pueden citar los grupos heterocíclicos más arriba fusionados con un núcleo fenilo, por ejemplo los grupos quinoxalina, quinolina, isoquinolina, indolo, isoindolo, indolina, indazol, benzotiazol, bencimidazol, benzoxazol; y
- 25 - un grupo heterocíclico bajo la forma N-óxido: un grupo de fórmula siguiente:



- 30 en la cual Het representa un grupo heterocíclico tal como se define en lo que precede.

Entre los compuestos objetos de la invención, se pueda citar un primer grupo de compuestos de fórmula (I) en la cual:

- R_1 y R_2 son tales como se definen en lo que precede;
- 35 - Y representa un átomo de hidrógeno o un halógeno; y
- R_3 representa:

• un grupo fenilo, sustituido por uno o varios átomos de halógeno y/o por uno o varios grupos:

Alquilo-(C₁-C₈),

Alcoxi-(C₁-C₈),

5 -NO₂

ciano,

-COR₄,

-SO₂R₄,

-CO₂R₄, en el cual R₄ representa un grupo alquilo-(C₁-C₄), y

10 -(CH₂)₆NR₅R₆, en el cual R₅, R₆ y q son tales como se definen en lo que precede,

• un grupo heterocíclico eventualmente sustituido por uno o varios halógenos y/o por uno o varios grupos:

alquilo-(C₁-C₄),

15 hidroxilo,

alcoxi-(C₁-C₄),

ciano,

morfolino,

trifluoro-alquilo-(C₁-C₄).

20 -COR₄,

-SO₂R₄, en el cual R₄ es tal como se define en lo que precede,

-(CH₂)₆NR₅R₆, en el cual R₅, R₆ y q son tales como se definen en lo que precede,

fenilo,

25 piridina, y

-SCH₃;

estando el o los átomos de nitrógeno del grupo heterocíclico eventualmente sustituidos por un grupo alquilo-(C₁-C₄).

estando el o los átomos de nitrógeno del grupo heterocíclico eventualmente bajo su forma de N-óxido;

30 • un grupo heterobicíclico eventualmente sustituido por uno o varios halógenos y/o por uno o varios grupos hidroxilos, alquilo-(C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄);

• m representa 3;

• n representa 1; y

35 • p representa 0.

Entre los compuestos objetos de la invención, se puede citar un segundo grupo de compuestos de fórmula (I) en la cual:

- R₁ y R₂ son tales como se definen en lo que precede;

- Y es tal como se define en lo que precede; y
 - R_4 representa:
 - un grupo fenilo, sustituido por uno o varios átomos de halógeno y/o por uno o varios grupos:
- 5 Alquilo-(C₁-C₆),
 Alcoxi-(C₁-C₆),
 -NO₂,
 clano,
 -COR₄,
 10 -SO₂R₄,
 -CO₂R₄, en el cual R₄ representa un grupo alquilo-(C₁-C₆), y
 -(CH₂)_qNR₃R₄, en el cual R₃, R₄ y q son tales como se definen en lo que precede;
- un grupo piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, 15 tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, iso-oxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, pirrolilo, furenilo, estando dichos grupos eventualmente sustituidos por uno o varios halógenos y/o por uno o varios grupos:
- alquilo-(C₁-C₆),
 hidroxilo,
 20 alcoxi-(C₁-C₆),
 clano,
 morfolino,
 trifluoro-alquilo-(C₁-C₆),
 -COR₄,
 25 -SO₂R₄, en el cual R₄ es tal como se define en lo que precede,
 -(CH₂)_qNR₃R₄, en el cual R₃, R₄ y q son tales como se definen en lo que precede,
- fenilo,
 piridina, y
- 30 -SCH₃
- estando el o los átomos de nitrógeno de dichos grupos citados más arriba eventualmente sustituidos por un grupo alquilo-(C₁-C₆),
 estando el o los átomos de nitrógeno de dichos grupos citados más arriba eventualmente bajo su forma de N-óxido;
- un grupo quinoxalina, quinolina, isoquinolina, indolo, isoindolo, indolina, indazol, benzotiazol, benzimidazol, benzoxazol, estando dichos grupos eventualmente sustituidos por uno o varios halógenos y/o por uno o varios grupos hidroxilos, alquilo-(C₁-C₆) o alcoxi-(C₁-C₆);
- 35

- m representa 3;
- n representa 1;
- p representa 0.

Entre los compuestos objetos de la invención, se puede citar un tercer grupo de
5 compuestos de fórmula (I) en la cual:

- R_1 y R_2 son tales como se definen en lo que precede;
- Y representa un átomo de hidrógeno o un halógeno; y
- R_3 representa:
 - un grupo fenilo, substituido por uno o varios átomos de halógeno y/o por uno
10 o varios grupos:
Alquilo-(C_1-C_6),
Alcoxi-(C_1-C_6),
-NO₂,
ciano,
 - 15 -COR₄,
-SO₂R₄,
-CO₂R₄, representando R₄ un grupo alquilo-(C_1-C_6), y
-(CH₂)_qNR₅R₆, en el cual R₅, R₆ y q son tales como se definen en lo que pre-
cede;
 - 20 • un grupo heterocíclico eventualmente substituido por uno o varios halógenos
y/o por uno o varios grupos:
alquilo-(C_1-C_6),
hidroxilo,
alcoxi-(C_1-C_6),
25 clano,
morfolino,
trifluoro-alquilo-(C_1-C_6),
-COR₄,
-SO₂R₄, en el cual R₄ es tal como se define en lo que precede,
 - 30 -(CH₂)_qNR₅R₆, en el cual R₅, R₆ y q son tales como se definen en lo que pre-
cede,
fenilo,
piridina, y
-SCH₃
- 35 estando el o los átomos de nitrógeno del grupo heterocíclico eventualmente substitui-
dos por un grupo alquilo-(C_1-C_6),
estando el o los átomos de nitrógeno del grupo heterocíclico eventualmente bajo su
forma de N-óxido;

• un grupo heterobíciclico eventualmente sustituido por uno o varios halógenos y/o por uno o varios grupos hidroxilos, alquilo-(C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄);

- m representa 2 ó 4; y/o
- n representa 0, 1 ó 2; y/o
- p representa 0, 1 ó 2.

5

Entre los compuestos objetos de la invención, se puede citar un cuarto grupo de compuestos de fórmula (I) en la cual:

- R₁ y R₂ son tales como se definen en lo que precede;
- Y representa un átomo de hidrógeno o un halógeno; y

10

- R₃ representa:

• un grupo fenilo, sustituido por uno o varios átomos de halógeno y/o por uno o varios grupos:

Alquilo-(C₁-C₄),

Alcoxi-(C₁-C₄),

15

-NO₂,

ciano,

-COR₄,

-SO₂R₄,

-CO₂R₄, en el cual R₄ representa un grupo alquilo-(C₁-C₄),

20

-(CH₂)_qNR₅R₆, en el cual R₅, R₆ y q son tales como se definen en lo que pre-

cede;

• un grupo piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, iso-oxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo, estando dichos grupos eventualmente sustituidos por uno o varios halógenos y/o por uno o varios grupos:

25

alquilo-(C₁-C₄),

hidroxilo,

alcoxi-(C₁-C₄),

ciano,

30

morfolino,

trifluoro-alquilo-(C₁-C₄),

-COR₄,

-SO₂R₄, en el cual R₄ es tal como se define en lo que precede,

-(CH₂)_qNR₅R₆, en el cual R₅, R₆ y q son tales como se definen en lo que pre-

35

cede,

fenilo,

piridina, y

-SCH₃.

estando el o los átomos de nitrógeno de dichos grupos citados más arriba eventualmente sustituidos por un grupo alquilo-(C₁-C₄),

estando el o los átomos de nitrógeno de dichos grupos citados más arriba eventualmente bajo su forma de N-óxido;

- 5 • un grupo quinoxalina, quinolina, isoquinolina, indolo, isoindolo, indolina, indazol, benzotiazol, bencimidazol, benzoxazol, estando dichos grupos anteriormente citados eventualmente substituidos por uno o varios halógenos y/o por uno o varios grupos hidroxilos, alquilo-(C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄);
- m representa 2 ó 4; y/o
- 10 - n representa 0, 1 ó 2; y/o
- p representa 0, 1 ó 2.

Entre los compuestos objetos de la invención, se puede citar un quinto grupo de compuestos de fórmula (I) en la cual:

- R₁ y R₂ son tales como se definen en lo que precede;
- 15 - Y representa un átomo de hidrógeno o un halógeno; y
- R₃ representa:
 - un grupo fenilo, substituido por uno o varios átomos de halógeno y/o por uno o varios grupos:
 - Alquilo-(C₁-C₆),
 - 20 Alcoxi-(C₁-C₆),
 - NO₂,
 - ciano,
 - COR₄,
 - SO₂R₄,
 - 25 -CO₂R₄, en el cual R₄ representa un grupo alquilo-(C₁-C₄),
 - (CH₂)_qNR₅R₆, en el cual R₅, R₆ y q son tales como se definen en lo que precede
 - un grupo piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, iso-oxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo, estando dichos grupos citados anteriormente eventualmente substituidos por uno o varios halógenos y/o por uno o varios grupos:
 - 30 alquilo-(C₁-C₂),
 - hidroxilo,
 - alcoxi-(C₁-C₂),
 - 35 ciano,
 - morfolino,
 - trifluoro-alquilo-(C₁-C₂),
 - COR₄,

-SO₂R₄, en el cual R₄ es tal como se define en lo que precede.

-(CH₂)_qNR₅R₆, en el cual R₄, R₅ y q son tales como se definen en lo que precede,

fenilo,

5 piridina, y

-SCH₃;

estando el o los átomos de nitrógeno de dichos grupos citados más arriba eventualmente substituidos por un grupo alquilo-(C₁-C₄),

estando el o los átomos de nitrógeno de dichos grupos citados más arriba eventualmente

10 ments bajo su forma de N-óxido;

• un grupo quinoxalina, quinolina, isoquinolina, indolo, isoindolo, indolina, indazol, benzotiazol, benzimidazol, benzoxazol, estando dichos grupos anteriormente citados eventualmente substituidos por uno o varios halógenos y/o por uno o varios grupos hidroxilos, alquilo-(C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄);

15 - m representa 2 ó 4; y/o

- n representa 0, 1 ó 2; y/o

- p representa 0.

Compuestos de fórmula (I) según la invención son aquellos en los cuales R₁ está en posición 2 del fenilo y R₂ está en posición 5 del fenilo.

20 Compuestos de fórmula (I) según la invención son aquellos en los cuales R₁ está en posición 2 del fenilo, representando R₂, en particular, un grupo alcoxi-(C₁-C₄) y R₃ está en posición 5 del fenilo, representando R₄, en particular, un grupo alcoxi-(C₁-C₄), alquilo-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₅-C₁₀).

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

25 tar los compuestos siguientes:

• Ácido 1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida (compuesto n° 114),

• Ácido 1-(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida (compuesto n° 112),

30 • Ácido 1-(pirimidina-4-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida (compuesto n° 107),

• Ácido 1-(pirazina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida (compuesto n° 98),

35 • Ácido 1-(1-oxi-piridina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclopentil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida (compuesto n° 118),

• Ácido 1-(2-hidroxi-piridina-3-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida (compuesto n° 101).

- Ácido 1-(1-oxi-piridina-3-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida (compuesto n° 115),
- Ácido 1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida (compuesto n° 27),
- 5 • Ácido 1-(furan-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida (compuesto n° 28),
- Ácido 1-(pirazina-2-carbonil)-piperidina-4-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida (compuesto n° 120),
- Ácido 1-(pirazina-2-carbonil)-piperidina-2-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida (compuesto n° 109),
- 10 • Ácido 1-(2-piridin-2-il-acetil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida (compuesto n° 80),
- Ácido 1-(1-oxi-piridina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida (compuesto n° 102),
- 15 • Ácido (S)-1-(1-oxi-piridina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida (compuesto n° 124),
- Ácido 1-(pirazina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida (compuesto n° 97),
- Ácido (S)-1-(pirazina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida (compuesto n° 108),
- 20 • Ácido 1-(1-oxi-piridina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida (compuesto n° 117),
- Ácido 1-(pirazina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclopentil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida (compuesto n° 100),
- 25 • Ácido (R)-1-(pirazina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida (compuesto n° 121),
- Ácido 1-(1-oxi-piridina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida (compuesto n° 105),
- Ácido (R)-1-(1-oxi-piridina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida (compuesto n° 239).
- 30

Igualmente, la invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I).

De aquí en adelante, se entiende por grupo protector Gp un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva como un hidroxil o una amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Se dan algunos ejemplos de grupos protectores así como métodos de protección y desprotección en "Protective Groups in Organic Synthesis", Green et al, 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York).

60 68

De aquí en adelante se entiende por grupo lábil X un grupo que se puede escindir fácilmente de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con separación de un par electrónico. Este grupo se puede así sustituir fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Dichos grupos lábiles son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxil activado tal como un mesilo, tosilo, triflato, acetilo, etc. Se dan ejemplos de grupos lábiles así como referencias para su preparación en "Advances in Organic Chemistry", J. a March, 3rd Edition, Wiley Intersciences, pag. 310-316.

De aquí en adelante, se entiende por precursor de R₁ y/o R₂, un sustituyente R'₁ y/o R'₂ que se puede transformar en R₁ y/o R₂ por una o varias reacciones químicas conocidas por el experto en la técnica, o R₁ y/o R₂ representan R₁ y/o R₂.

De aquí en adelante se entiende por grupo Z, un grupo lábil o un derivado funcional resultante de una función ácida, tal como un cloruro de ácido, un anhídrido mixto o simétrico, o también el ácido oportunamente activado por ejemplo con el hexafluoro fosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino) fosfonio (BOP), con el O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU) o con el O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato (TBTU).

Cuando uno o varios sustituyentes R'₁ y/o R'₂ representan un grupo que contiene una función amina o hidroxilo, estas funciones se pueden proteger de forma intermedia: una función amina se puede proteger por ejemplo por un grupo alcanilo, bencilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), benziloxycarbonilo, o 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc); por ejemplo, una función hidroxilo se puede proteger en forma de éter o de éster, por ejemplo.

Los compuestos de la invención se pueden preparar según diferentes procedimientos descritos de aquí en adelante.

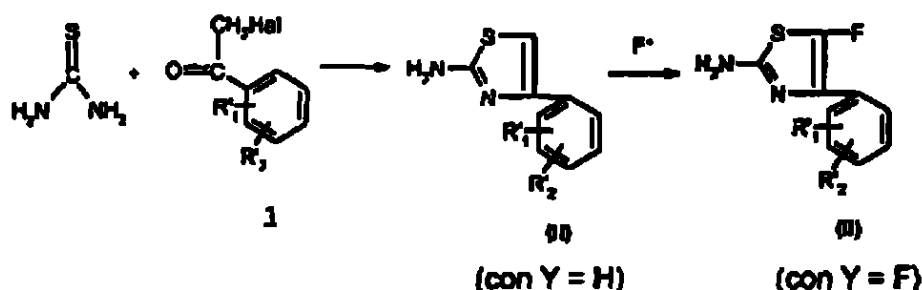
Antes de abordar estos métodos, se describe a continuación los métodos de preparación de los derivados aminotriazol de fórmula (II) que se utilizan para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de la invención.

De aquí en adelante:

- THF = tetrahidrofurano,
- BOP = benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfoniohexafluorofosfato.
- CDI = 1,1'-carbonil-diimidazol,
- DMF = dimetilformamida,
- TMS = tetrametilsilano,
- DMSO = dimetilsulfóxido,
- DCM = diclorometano,
- TBTU = 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio-tetrafluoroborato.

Los derivados aminotiazol de fórmula (II) se pueden preparar por métodos conocidos tales como los descritos en los documentos de solicitudes de patentes europeas nº 518731, 611766 y la solicitud de patente internacional nº WO-99/15525.

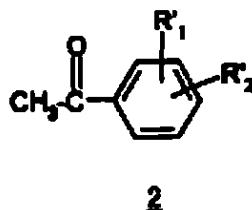
De manera general, cuando $Y = H$, se hace reaccionar la tiourea con una cetona halogenada de fórmula 1 según el esquema de la reacción siguiente:



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 definen para el compuesto de fórmula general (I) o grupos precursores de R_1 y R_2 ; Hal representa un átomo de halógeno, preferentemente el bromo, el cloro o el yodo.

Tal como se indica en el esquema anterior, los compuestos de tipo (II) con $Y = H$, R'_1 y R'_2 tienen los valores indicados más arriba, se pueden transformar en compuestos de tipo (II) con $Y = F$ y R'_1 y R'_2 tienen los valores indicados más arriba por reacción con un agente de fluoración tal como, por ejemplo, el SelectfluorTM en un disolvente tal como el DMF o el DCM a una temperatura que varía de 0°C a 50°C.

Las cetonas halogenadas de fórmula 1 se pueden preparar por procedimientos conocidos por el experto en la técnica. Por ejemplo, las bromocetonas se pueden obtener por acción del bromo, del bromuro cúprico o del feniltrimetilamoniotribromuro (PTT) sobre un derivado de acetofenona de fórmula 2:

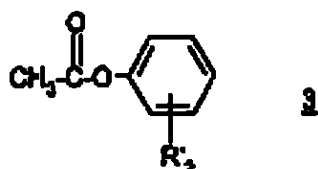


en la cual R'_1 y R'_2 tienen los valores indicados más arriba, en un disolvente orgánico tal como el acetato de etilo, un disolvente clorado o su mezcla o también un alcohol.

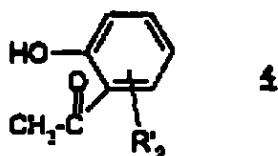
Cuando el derivado acetofenona de fórmula 2 no está disponible en el comercio, se puede preparar por diferentes métodos:

- una reacción de Friedel-Crafts sobre el benceno sustituido por 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 el AlCl_3 o TiCl_4 , por ejemplo;

- la acción del cloruro de acetilo en presencia de paladio sobre el benceno sustituido por R'_1 y R'_2 después de la desprotonación del benceno, por ejemplo por acción del butil-litio luego adición del cloruro de cinc o del yoduro de manganeso. Este modo operativo es utilizable para preparar un derivado de acetofenona de fórmula 2 en la cual $R'_2 = R_2$ = perfluoroalquilo-(C_1 - C_4);
- una reagrupación de Fries a partir de un derivado de acetoxibenceno de fórmula 3:



por acción de un ácido de Lewis, se obtiene un derivado de hidroxiacetofenona de fórmula 4:

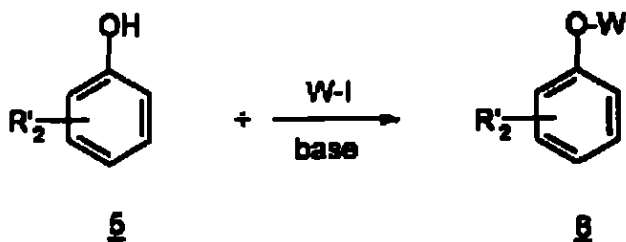


La función hidroxilo corresponde a un grupo R'_1 que se puede transformar en una etapa posterior en un grupo $-O-W$ tal como alcoxi-(C_1 - C_8), trifluorometoxi, trifluoroetoxi, aliloxi, cicloalquilo-(C_3 - C_{10})-metoxi, cicloalquilo-(C_3 - C_{10}).

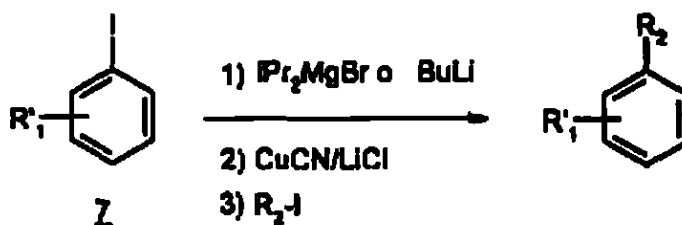
La transformación de R'_1 en R_1 se puede efectuar bien sea sobre el aminotiazol de fórmula (II), o bien sobre un compuesto de fórmula (I).

Los derivados del benceno sustituidos por R'_1 y R'_2 están disponibles en el comercio o están preparados por métodos conocidos por el experto en la técnica.

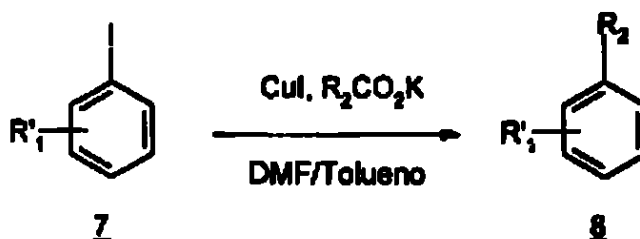
Por ejemplo, para preparar un compuesto en el cual R_1 es un grupo $-O-W$ tal como se define más arriba, se opera de la siguiente manera:



Igualmente, se puede sustituir un derivado de halógenobenceno según el esquema siguiente:



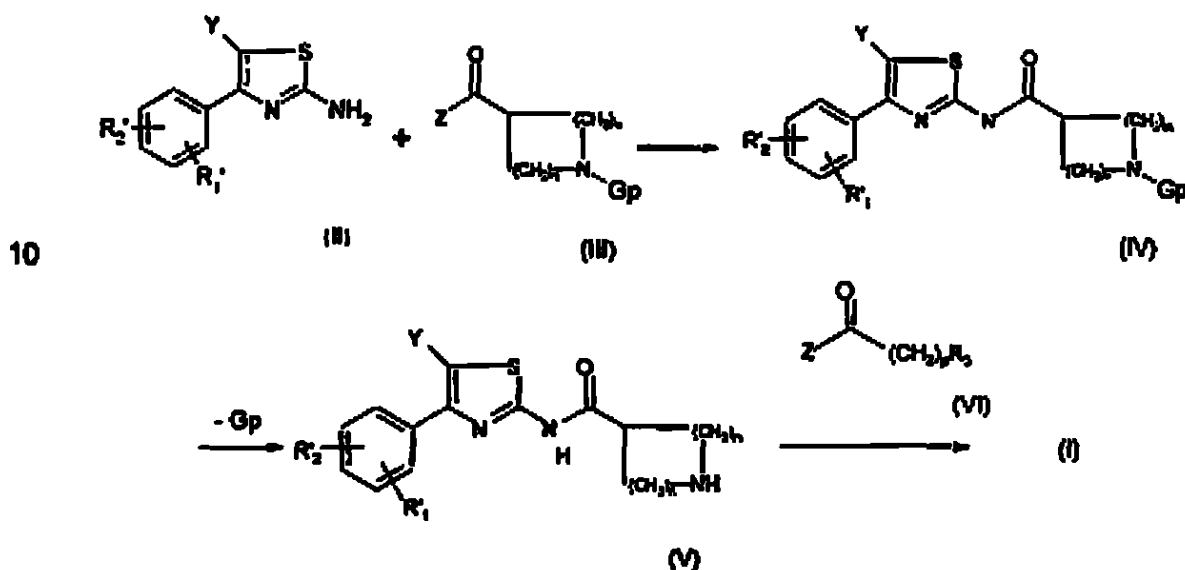
En el caso particular en el que R_2 representa un perfluoroalquilo (C_1-C_4), igualmente se puede proceder según el siguiente esquema de la reacción:



5 De aquí en adelante se dan algunos ejemplos de preparación de derivados aminotiazol de fórmula (II) con carácter ilustrativo.

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

Esquema 1



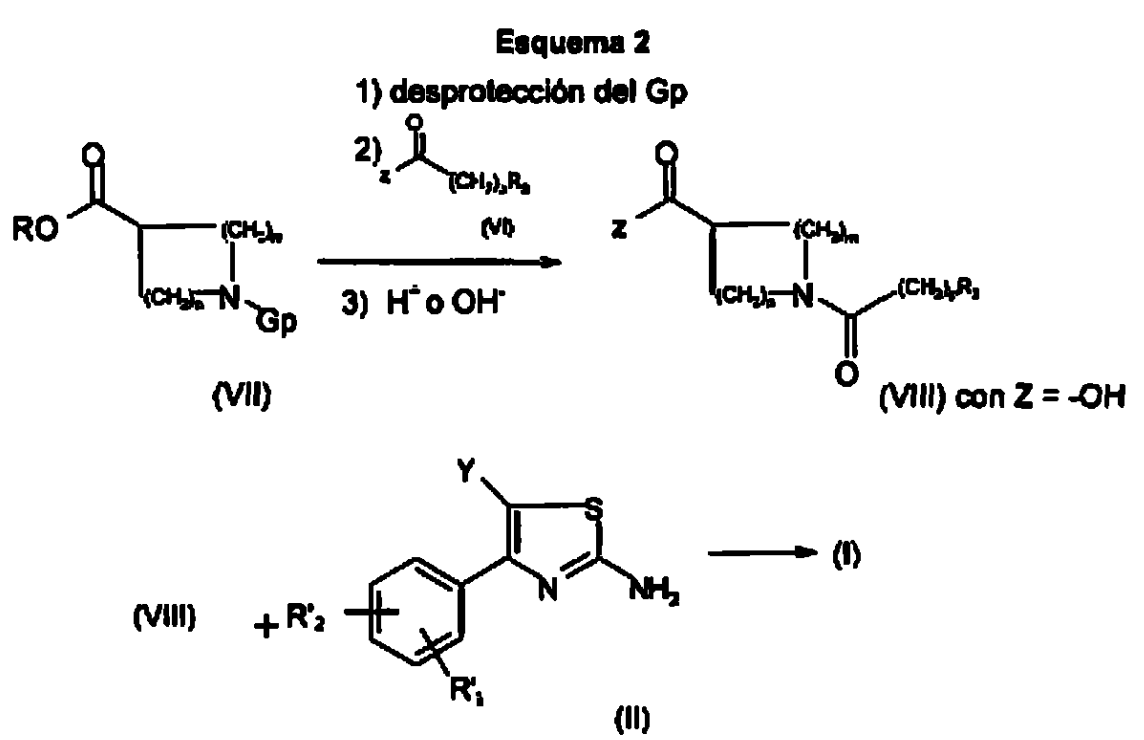
Según el esquema 1, se acopla un compuesto de fórmula (II) en la cual Y, R'_1 y R'_2 son tales como se definen en lo que precede, con un compuesto de fórmula (III) en la cual Z, Gp, m y n son tales como se definen en lo que precede, mediante una aclación o un acoplamiento de tipo peptídico, en presencia de una base tal como K_2CO_3 , la trietilamina, el carbonato de cesio o de un reactivo de acoplamiento tal como el BOP, el TBTU o el CDI, en un disolvente elegido entre el THF, el acetonitrilo o el DMF, en particular, a temperaturas comprendidas entre 0°C y 150°C . El compuesto de fórmula (IV) así obtenido se desprotege para dar el derivado amina de fórmula (V).

En el compuesto de fórmula (IV), Y, m, n, Gp, R'_1 y R'_2 son tales como se definen en lo que precede. A continuación, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (V) en la cual Y, m, n, R'_1 y R'_2 son tales como se definen en lo que precede, con un ácido o con un derivado de ácido de fórmula (VI) en la cual R_3 , Z y p son tales como se defi-

nen en lo que precede, en presencia de una base tal como K_2CO_3 , la trietilamina, el carbonato de cesio o de un reactivo de acoplamiento tal como el BOP, el TBTU o el CDI, en un disolvente elegido entre el THF, el acetonitrilo o el DMF, en particular, a temperaturas comprendidas entre $0^\circ C$ y $150^\circ C$.

5 Los compuestos de fórmula (III), cuando no están disponibles en el comercio, se pueden preparar a partir de los procedimientos descritos en la literatura, por ejemplo en la publicación H. Rapoport, J. Org. Chem. 1974, 39, 893 y en el documento de solicitud de patente internacional n° WO-97/41102.

10 Igualmente, se pueden preparar los compuestos de tipo (I) según el esquema 2 siguiente:



15 Según el esquema 2, se desprotege luego se condensa un compuesto de fórmula (VII), en la cual R representa un grupo alquilo- (C_1-C_4) y Gp un grupo protector tal como se define en lo que precede, con un compuesto de fórmula (VI) en el cual R_3 , Z y p son tales como se definen en lo que precede, en presencia de una base tal

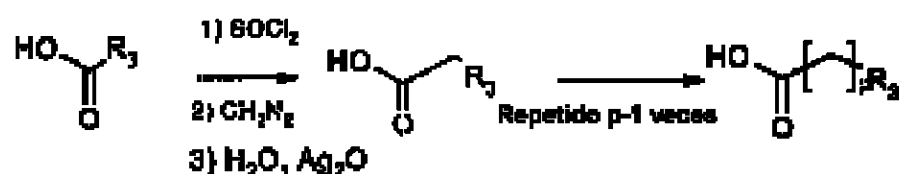
20 como K_2CO_3 , la trietilamina, el carbonato de cesio o de un reactivo de acoplamiento tal como el BOP, el TBTU o el CDI, en un disolvente elegido entre el THF, el acetonitrilo o el DMF, en particular, a temperaturas comprendidas entre $0^\circ C$ y $150^\circ C$. Se obtiene un derivado ácido de fórmula (VIII) después de la saponificación o hidrólisis ácida. Se condensa a continuación el compuesto de fórmula (VIII) en la cual R_3 , m, n

25 y p son tales como se definen en lo que precede, con un compuesto de fórmula (II) tal como se define anteriormente, en presencia de una base tal como K_2CO_3 , la trietila-

mina, el carbonato de cesio o de un reactivo de acoplamiento tal como el BOP, el TBTU o el CDI, en un disolvente elegido entre el THF, el acetonitrilo o el DMF, en particular, a temperaturas comprendidas entre 0°C y 150°C, para obtener los compuestos de fórmula (I).

- 5 Los compuestos de fórmula (VII) así como sus derivados desprotegidos están disponibles en el comercio o se pueden preparar a partir de los procedimientos descritos en el documento de la solicitud de patente internacional n° WO-92/15585.

En los dos esquemas generales 1 y 2 descritos más arriba, el compuesto (VI) está disponible en el comercio o se puede obtener por homologación del ácido carboxílico comercial según métodos clásicos, tales como reacciones de tipo Arndt-Eistert (Tet. Lett., 1979, 29, 2667 "Advanced In Organic Chemistry", J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, pag. 1405-1407), según el siguiente esquema:



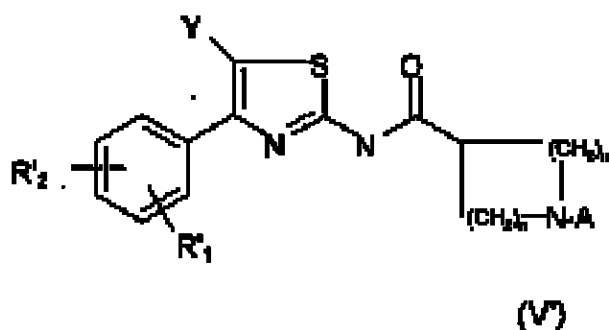
(VI) p = 0, Z = OH

(VI) Z = OH

- En los ejemplos que siguen, cuando el compuesto (VI) con p = 0 y Z = -OH no está disponible en el comercio, se prepara según el procedimiento descrito en J. a Med. Chem. 1977, 20, 1312.

En los esquemas generales de síntesis 1 y 2, los compuestos de partida y los reactivos, cuando su modo de preparación no está descrito, están disponibles en el comercio o están descritos en la literatura, o bien se pueden preparar según métodos que se describen o que se conocen por el experto en la técnica.

La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente por objeto los compuestos de fórmula (V') que sigue:



en la cual R'_1 y R'_2 representan precursores de R_1 y de R_2 tales como se definen en lo que precede, Y, m y n son tales como se definen en lo que precede y A representa un átomo de hidrógeno o un grupo Gp tal como se define para los compuestos de fórmula (IV) y (V).

5 Estos compuestos son útiles como productos intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I). En la tabla II siguiente se dan ejemplos de compuestos de fórmula (V).

10 Los ejemplos que siguen describen la preparación de compuestos de fórmula (I) conformes a la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la invención. Los números de los compuestos de los ejemplos remiten a los dados en la tabla III, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

Los números de las preparaciones de los compuestos de fórmula (II) remiten a los dados en la tabla I.

15 En las preparaciones y ejemplos que siguen:

- TA = temperatura ambiente,
- DCM = diclorometano,
- DIPEA = diisopropiletilamina,
- THF = tetrahidrofurano,
- 20 - BOP = benzotriazol-1-il-o-xi-tris-(dimetilamino)-fosfonio-hexafluorofosfato,
- DMF = dimetilformamida,
- Boc = tercbutiloxycarbonilo,
- TFA = acrónimo de la expresión Inglesa trifluoroacetic acid (ácido trifluoroacético, en español),
- 25 - TBTU = 2- (1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniotetrafluoroborato,
- HOBT = hidroxibenzotriazol,
- BSA = bis (trimetilsilil)-acetamida,
- AcOEt = acetato de etilo,
- AcCl = cloruro de acetilo.
- 30 - P.F. = punto de Fusión (en grados Celsius) tal como se mide con un aparato tipo Büchi B545 con un gradiente de temperatura de 1°C por minutos.
- MH⁺ = Espectro de Masa. Los compuestos se analizan por acoplamiento HPLC - UV - MS (cromatografía líquida - detección UV - espectrometría de masa).

35 El aparato utilizado, comercializado por Agilent, está compuesto de una cromatografía tipo HP1100 equipado de un detector de barra de diodos Agilent y de un espectrómetro de masa cuadrupolar MSD Quad.

Las condiciones analíticas son las siguientes:

Columna: Symmetry C18 (50 x 2,1 mm; 3,5 μ m)

Eluyente A: H₂O + TFA 0,005% a pH 3,15

Eluyente B: CH₃CN + TFA 0,005%

Gradiente:

6	Tiempo (min)	% B
	0	0
	10	90
	15	90
	16	0
10	20	0

Temperatura de la columna: 30°C

Caudal: 0,4 ml/min

Detección: λ = 210 nm

- tr = tiempo de retención.

15 - RMN = resonancia magnética nuclear realizada con un espectrómetro tipo Bruker Avanca 200 (200 MHz). El disolvente empleado es el DMSO deuterado y los desplazamientos químicos se expresan con respecto al TMS. Las abreviaturas utilizadas son:

- 20 - s = singlete,
- d = doblete,
- d,d = doblete desdoblado,
- t = triplete,
- m = múltiplete,
- sal = singlete ampliado.

25 - el análisis de la pureza óptica se mide por HPLC sobre columna tipo Chiralpak AD (250 mm x 4,6) eluida por una mezcla de CO₂/MeOH 80/20 a 30°C con un caudal de 3 ml/min a P = 20 MPa. Los compuestos se detectan a 220 nm.

30 - α_D = poder rotativo. Los poderes rotativos se determinaron con un polarímetro Perkin-Elmer 241-MC para la línea D del sodio (λ = 589 nm), las concentraciones se expresan en 10 mg/ml, se efectúan las medidas a temperatura ambiente.

I. Preparación de derivados aminotiazol de fórmula (II)

Preparación I.1

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

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

35 En un matraz de forma redonda de 500 ml se colocan 10 g de 2,5-dihidroxiacetofenona en suspensión en 100 ml de acetona, se añaden 9,14 g de K₂CO₃ anhidro seguidos por 12,4 g de yoduro de propilo. Se calienta el medio de la reacción a reflujo durante 30 horas. Después de recuperar la temperatura ambiente,

se filtra el medio sobre Celita[®] luego se concentra. El aceite de color marrón obtenido se recoge en el AcOEt, se filtra, se lava con agua, con una solución de HCl 2M, luego con una solución saturada de NaCl. Se evapora la fase orgánica para dar una pasta de color de color negro. Se recoge la pasta en el cloroformo y se filtra. Se concentra el medio para dar 11,4 g de un sólido de color negro. Este último se recoge en el etanol absoluto. La solución se coloca 10 minutos en el congelador, precipita un sólido que se recoge por filtración. El filtrado se concentra, se recoge en etanol, se enfría en el congelador luego se filtra de nuevo. Esta operación se repite 4 veces para dar 8,35 g del compuesto esperado en forma de polvo.

10 B) 1-(2-metoxi-5-propoxifenil)-etanona.

A una solución de 35 g del sólido anterior en 350 ml de DMF, se añaden 49,8 g de K₂CO₃, luego 22,4 ml de yoduro de metilo. Se calienta el medio de la reacción durante 12 horas a 60°C. Después de recuperar la temperatura ambiente, se filtra el medio sobre Celita[®], se diluye en éter y se lava con una solución de HCl 2M. Se extrae la fase acuosa 2 veces en éter. Se lavan las fases orgánicas recogidas con una solución de sosa diluida, luego se lavan con agua 2 veces y con una solución saturada de NaCl. Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, luego se evapora para dar 36,55 g de un aceite de color marrón. Se destila el aceite bajo presión reducida a 115°C, para dar 32,8 g del compuesto esperado en forma de un aceite.

20 C) 2-bromo-1-(2-metoxi-5-propoxifenil)-etanona.

A una solución 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. Se agita el medio durante 30 minutos a temperatura ambiente, luego se evapora. Se recoge el aceite obtenido en diclorometano, se lava 3 veces en agua, luego se seca sobre MgSO₄ y se evapora para dar 24,5 g de un aceite de color marrón.

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

A una solución de 42 g del bromocetona preparada en la etapa anterior en 200 ml de etanol, se añaden 24,5 g de tiourea. Se lleva el medio a reflujo durante 1 hora 30 minutos. Se coloca el medio entonces en el refrigerador durante 12 horas, luego se filtra. Se aclara el sólido así recogido con un poco de etanol frío, luego con éter. Se recuperan 25 g de hidrobromuro.

Se pone el sólido en suspensión en una mezcla agua/diclorometano y se efectúa un retorno a la base por adición de sosa. Se extrae la fase acuosa 2 veces en diclorometano. Se secan las fases orgánicas recogidas sobre MgSO₄, luego se evaporan. Se cromatografía el aceite obtenido sobre gel de sílica para dar 12 g del producto esperado en forma de polvo.

P.F. = 76°C

Preparación 1.2

35

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

A) acetato de 4-butilfenil

Se agita una solución de 10 g de 4-n-butilfenol, 10 ml de Ac_2O y 8 ml de piridina a reflujo en 10 ml de diclorometano. Después de 2 horas, se enfría el medio a temperatura ambiente, se diluye en diclorometano, se lava con agua, se lava con una solución de HCl 1M, se lava en una solución de CuSO_4 saturada, se lava con agua y se seca sobre MgSO_4 . Después de la evaporación, 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 matraz de forma redonda de 100 ml, se añaden en varias veces 3,22 g de AlCl_3 . Se calienta el medio a 130°C durante 1 hora. Después de recuperar la temperatura ambiente, se fluye una solución de agua congelada acidificada por el HCl 35% sobre el producto bruto de la reacción. Se coloca el medio en un baño de ultrasonidos. Se añade AcOEt para obtener, después de 15 minutos, la solubilización del medio. Se extrae la fase acuosa 3 veces en el AcOEt, se lavan las fases orgánicas con agua, luego con una solución saturada de NaCl. Después del secado sobre MgSO_4 y la evaporación, se recuperan 4,5 g de un aceite de color amarillo.

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

A una solución de 1 g del aceite obtenido en la etapa anterior en 10 ml de DMF, se añaden 1,44 g de K_2CO_3 luego 0,848 ml de yoduro de metilo. Se calienta el medio a 60°C durante una noche. Después de recuperar la temperatura ambiente, se filtra el medio sobre Celite®, se diluye en éter y se lava con una solución de HCl 2M. Se extrae la fase acuosa 2 veces en éter. Se lavan las fases orgánicas recogidas con una solución de sosa diluida, luego se lavan con agua dos veces y con una solución saturada de NaCl. Se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 , luego se evapora para dar 1,27 g de un aceite de color marrón. Se purifica el aceite por cromatografía y se obtienen 0,66 g del compuesto esperado.

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

A una solución de 0,66 g del producto de la etapa anterior en 10 ml de metanol, se añaden 0,19 ml de bromo. Se agita el medio durante 10 minutos, luego se evapora y se recoge en diclorometano. Se lava la fase orgánica 3 veces con agua, luego se seca sobre MgSO_4 . Se recuperan 0,79 g del producto esperado después de la evaporación. Se disuelve este compuesto en 5 ml de etanol en presencia de 0,46 g de urea y el se lleva el medio a reflujo durante 2 horas 30 minutos. Precipita un sólido durante la recuperación de la temperatura ambiente. Se aclara el sólido así recogido con un poco de etanol frío, luego con éter. Se recuperan así 0,6 g del hidrobromuro.

Se pone en suspensión el sólido en una mezcla agua/diclorometano y se efectúa un retorno a la base por adición de sosa. Se extrae la fase acuosa 2 veces en el diclorometano. Se secan las fases orgánicas recogidas sobre $MgSO_4$, luego se evaporan para dar 0,34 g de un aceite de color amarillo que cristaliza lentamente. Las aguas madres se evaporan, luego se agitan en una mezcla agua/diclorometano y se efectúa un retorno a la base por adición de sosa. Se extrae la fase acuosa 2 veces en el diclorometano. Se secan las fases orgánicas recogidas sobre $MgSO_4$, luego se evaporan. Se cromatografía el aceite obtenido sobre gel de sílice para obtener 0,16 g del compuesto esperado.

10 P.F. = 48°C.

Preparación I.22

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

A) 1-metoxi-4-pentafluoroetil-benceno

15 Bajo atmósfera inerte, en un matraz esférico de tres bocas de 500 ml equipado de un Dean-Stark y de 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. Se calienta el medio a 140°C bajo nitrógeno, se destilan 80 ml de tolueno. El medio se enfría entonces a TA luego se desoxigena con un burbujeo de nitrógeno. Se añaden a continuación 6 g de yodoanisol luego se calienta a 155°C durante 20 h. Después de recuperar la TA, se diluye el medio en 200 ml de una mezcla agua/éter etílico. Se filtra el medio entonces sobre Celita®. Se lava la fase orgánica 3 veces con agua, se seca sobre $MgSO_4$ luego se evapora para dar 4,3 g de un aceite de color marrón.

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

25 A una solución 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 a 2,5 M en hexano. Se agita el medio durante 30 min a -70°C luego durante 45 min a 0°C. Se añaden entonces 15,5 ml de una solución 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 entonces con nitrógeno y se introducen 332 mg de paladio benzil-(cloro)-bis-(trifenilfosfina) en 5 ml de THF anhidro. Se agita el medio durante 2 h 30 min a 0°C luego durante 72 horas a TA. Se fluye el medio sobre una solución de HCl 2,5 M luego se extrae en éter. Se lava la fase orgánica con $NaHCO_3$ a 5% en agua, con agua luego con una solución saturada de NaCl. Después del secado sobre $MgSO_4$ y la evaporación, se purifica el producto bruto por cromatografía de desarrollo rápido sobre sílice para dar 2,25 g de un sólido de color blanco.

35 P.F. = 47°C.

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

A una solución de 2,25 g del producto obtenido en la etapa anterior en 10 ml de metanol, se añaden 0,5 ml de bromo en solución en 8 ml de metanol. Se agita el medio durante 10 min luego se evapora y se recoge en el diclorometano. Se lava la fase orgánica 3 veces con agua luego se seca sobre MgSO_4 . Se recuperan 2,63 g del producto bromado después de la evaporación. Se disuelve este compuesto en 15 ml de metanol en presencia de 1,25 g de tiourea y se lleva el medio a reflujo durante 2 h. Precipita un sólido durante el retorno a la TA. Se aclara el sólido así recogido con é r etílico. Se pone el sólido en suspensión en una mezcla agua /diclorometano y se efectúa un retorno a la base por adición de sosa. Se extrae la fase acuosa 2 veces en el diclorometano. Se secan las fases orgánicas recogidas sobre MgSO_4 luego se evaporan para dar 1,63 g de un sólido de color amarillo.

P.F. = 125°C

Preparación 1.3

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

A) A una solución de 5 g de 4-ciclohexilfenol en 60 ml de DMF, se añaden 7,84 g de K_2CO_3 , luego 3,53 ml de yoduro de metilo. Se calienta el medio a 60°C durante una noche. Después de recuperar la temperatura ambiente, se filtra el medio sobre Celit^a, luego se diluye en éter y se hidroliza con agua. Se acidifica la fase acuosa, luego se extrae 3 veces con 50 ml de éter. Se lavan las fases orgánicas recogidas con una solución de sosa diluida, luego se lavan con agua 2 veces y con una solución saturada de NaCl. Se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 luego se evapora para dar 4,31 g del compuesto esperado en forma de un sólido.

P.F. = 67°C.

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

Se enfría una suspensión de 5,6 g de AlCl_3 en 40 ml de diclorometano a -10°C. Se añaden 3 ml de AcCl y 4 g del compuesto obtenido en la etapa anterior. Se agita el medio durante 1 hora a -10°C, luego se vierte en un cubilete que contiene hielo mezclado con HCl a 35%. Después de la decantación, se secan las fases orgánicas recogidas sobre MgSO_4 , luego se evaporan para dar 4,54 g del producto esperado.

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

A una solución 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. Se agita el medio durante 30 minutos a temperatura ambiente, luego se vuelve muy viscoso. Se añaden 5 ml de metanol, seguidos de 3,23 g de tiourea. Se calienta el medio a reflujo durante 2 horas. Después de recuperar la temperatura ambiente, precipita un sólido. El sólido se recoge, luego se aclara con un poco de metanol frío. Se pone el sólido en suspensión en una mezcla agua/diclorometano y se efectúa un retorno a la base por adición de sosa. Se

extrae la fase acuosa 2 veces en el diclorometano. Se secan las fases orgánicas recogidas sobre MgSO_4 , luego se evaporan para dar 3,33 g del compuesto esperado en forma de un sólido.

P.F. = 113°C .

5 Preparación 1.4

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

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

Se enfría una suspensión de 10,6 g de AlCl_3 en 150 ml de diclorometano a -10°C . Se añaden 5,7 ml de AcCl y 6 g de 4-propil anisol. Se agita el medio durante 30 min a -10°C luego se vierte en un cubilete que contiene hielo mezclado con HCl a 35%. Después de la decantación, se extrae la fase acuosa 3 veces en DCM, se lavan las fases orgánicas recogidas con agua, con una solución saturada de NaCl , se secan sobre MgSO_4 , luego se evaporan para dar 7,86 g de un aceite de color marrón.

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

15 A una solución de 7,86 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 80 ml de metanol, se añaden gota a gota 2,48 ml de bromo diluido en 40 ml de metanol. Se agita el medio durante 30 min a TA luego se evapora. Se recoge el aceite obtenido en el diclorometano, se lava 3 veces en agua luego se seca sobre MgSO_4 y se evapora para dar 11,25 g de un aceite de color amarillo.

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

A una solución de 8 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 60 ml de etanol se añaden 4,84 g de tiourea. Se lleva el medio al reflujo durante 1 hora 30 min. Se coloca el medio entonces en el refrigerador durante 12 h luego se filtra. Se aclara el sólido así recogido con un poco de etanol frío luego con éter. El procedimiento se repite una segunda vez. Se pone el sólido en suspensión en una mezcla agua/diclorometano y se efectúa un retorno a la base por adición de sosa. Se extrae la fase acuosa 2 veces en el diclorometano. Se secan las fases orgánicas recogidas sobre MgSO_4 , luego se evaporan para dar 4,89 g de un aceite de color marrón que cristaliza lentamente (67%).

30 Las aguas madres se evaporan luego se agitan en una mezcla agua/diclorometano y se efectúa un retorno a la base por adición de sosa. Se extrae la fase acuosa 2 veces en el diclorometano. Se secan las fases orgánicas recogidas sobre MgSO_4 , luego se evaporan. Se cromatografía el aceite obtenido sobre gel de sílice para dar 580 mg del producto esperado.

35 Rdt (total): 75%

P.F. = 84°C

Preparación 1.26

4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-tiazol-2-iamina

- A una solución de 2,5 g del compuesto obtenido en la preparación 1.3 descrita más arriba en 30 ml de DMF, se añaden a 0°C, 3,4 g de Selectfluor[®] y se agita el medio durante 2 h a TA. Se hidroliza el medio con amoníaco 2M en el etanol, se concentra luego se diluye en agua. Se filtra el producto bruto, se recoge el sólido en DCM, se lava con agua luego con la sosa 1 M y con una solución saturada de NaCl. Después del secado de la fase orgánica sobre MgSO₄ y de la evaporación, se purifica el producto bruto por cromatografía de desarrollo rápido.

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

- 10 P.F. = 159°C

Preparación 1.27

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

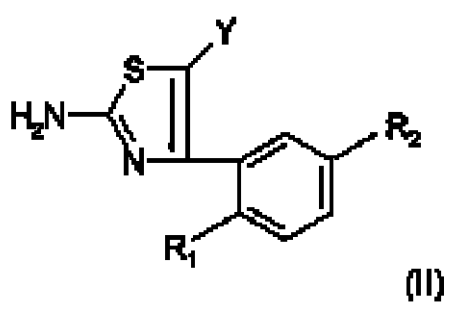
El compuesto se prepara según la preparación 1.26 a partir del compuesto de la preparación 1.4.

- 15 P.F. = 107°C

Operando según los modos operativos citados anteriormente, se preparan los compuestos de fórmula (II) descritos en la tabla 1 siguiente.

En la tabla que sigue: Me = metilo, Et = etilo, Pr = propilo, But = butilo, Hex = hexilo.

Tabla I



5

Preparaciones nº	R ₁	R ₂	Y	Sal	P.F. (°C) MH +
I.1	-OMe	-Opr	H	-	P.F. = 76
I.2	-OMe	-nBu	H	-	P.F. = 48
I.2 bis	-OMe	-nBu	H	HBr	P.F. = 186
I.3	-OMe		H	-	P.F. = 113
I.4	-OMe	-nPr	H	-	P.F. = 84
I.5	-OEt	-Et	H	-	P.F. = 83
I.6	-OMe	-Et	H	-	P.F. = 100
I.7	-OEt		H	-	P.F. = 110
I.8	-OMe		H	-	P.F. = 110
I.9	-OEt	-nBu	H	-	P.F. = 65

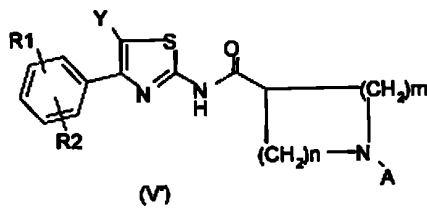
Tabla I (continuación)

Preparaciones n°	R ₁	R ₂	Y	Sal	P.F. (°C) M
1.24	-OEt	-nPr	H	-	P.F. = 87
1.25	-OEt	ciclopentilo	H	-	P.F. = 128
1.26	-OMe		F	-	P.F. = 199
1.27	-OMe	-Pr	F	-	P.F. = 107

5 Las etapas 1.1 y 1.2 del ejemplo 1 descrito de aquí en adelante para la preparación del compuesto n° 120 ilustran la preparación de los compuestos de fórmula (IV) y (V).

Al repetir los modos operativos descritos en las etapas 1.1 y 1.2 del ejemplo 1, se pueden preparar los compuestos de fórmula (V') de la tabla II siguiente.

Tabla II

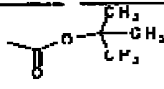
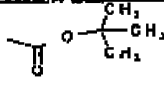
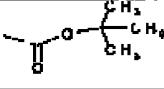


- 28 -

Compuesto	R ₁	R ₂	Y	n	m	A	PF (°C), MH ⁺ , t y/o RMN
II 1	2-OCH ₃	5-CyHex	H	0	3		RMN5
II 2	2-OCH ₃	5-CyHex	H	0	3	H	RMN6

45

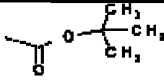
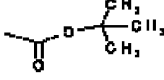
Tabla II (continuación)

Compuesto	R ₁	R ₂	Y	n	m	A	P F (°C), MH ⁺ , t y/o RMN
II 3	2-OCH ₃	5-CyHex	H	2	2	H	MH ⁺ = 400 tr = 7,25
II 4 (S)	2-OCH ₃	5-CyHex	H	1	3		P F = 110
II 5	2-OCH ₃	5-CyHex	H	1	3		P F = 107
II 6 (R)	2-OCH ₃	5-CyHex	H	1	3		P F = 73
II 7 (R)	2-OCH ₃	5-CyHex	H	1	3	H	P F = 210

- 20 -

86

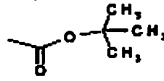
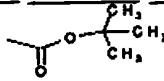
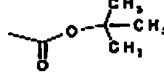
Tabla II (continuación)

Compuesto	R ₁	R ₂	Y	n	m	A	PF (°C), MH ⁺ , t y/o RMN
II 8 (S)	2-OCH ₃	5-CyHex	H	1	3	H	PF = 202
II 8	2-OCH ₃	5-CyHex	H	1	3	H	PF = 236
II 10	2-OCH ₃	5-CyHex	H	0	4		PF = 110
II 11	2-OCH ₃	5-CyHex	H	0	4	H	PF = 164
II 12	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	1	3		PF = 88

-30-

87

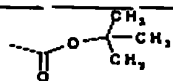
Tabla II (continuación)

Compuesto	R ₁	R ₂	Y	n	m	A	P F (°C), MH ⁺ , t y/o RMN
II 13	2-OCH ₃	5-CyPent	H	1	3		P F = 107 RMN1
II 14	2-OCH ₂ CH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	1	3		P F = 97
II 15	2-OCH ₃	5-CyPent	H	1	3	H	MH ⁺ = 388 tr = 7,02
II 16	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	1	3	H	MH ⁺ = 374 tr = 7 01
II 17	2-OCH ₂ CH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	1	3	H	P F = 198
II 18	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	1	3		RMN2

- 31 -

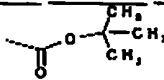
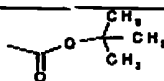
48

Tabla II (continuación)

Compuesto	R ₁	R ₂	Y	n	m	A	P F (°C), MH ⁺ , t y/o RMN
II 19 (R)	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	1	3	H	αD = - 1,0 (1 = 1 66, MeOH), e e = 99,9 % tr = 12 66
II 20 (S)	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	1	3	H	αD = + 0,78 (1 = 1,66 MeOH), e e = 99,6 % tr = 9,45
II 21	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	1	3	H	RMN3
II 22	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	1	3		RMN4
II 23 (R)	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	1	3	H	P F = 210
II 24 (S)	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	1	3	H	P F = 208

- 32 -

Tabla II (continuación)

Compuesto	R ₁	R ₂	Y	n	m	A	P F (°C), MH ⁺ , t y/o RMN
II 25	2-OCH ₃	5-cyHex	H	1	2		P F = 188
II 26	2-OCH ₃	5-cyHex	H	1	2	H	P F = 181
II 27	2-OCH ₃	5-cyHex	H	2	2		P F = 193

- 32 -

- RMN1
δ (ppm) = 1,21 (s 9H), 1,23-2,19 (m, 12H), 2,73 (m 1H), 2,84-3,15 (m, 2H) 3,77-4,12 (m, 2H), 3,98 (s, 3H) 7,05 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H),
5 7,84 (s, 1H), 8,01 (d 1H) 12,21 (sol, 1H)
- RMN2
Véase ejemplo 2 1
- 10 RMN3
δ (ppm) = 0,81 (t, 3H), 1,21-1,90 (m 6H) 2,38-3,02 (m, 7H), 3,81 (s, 3H) 6,99 (d, 1H) 7,04 (dd, 1H), 7,57 (s, 1H) 7,84 (d 1H), 12,20 (sol, 1H)

df

RMN4

δ (ppm) = 0,84 (t, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,58-1,78 (m, 4H), 1,81-1,90 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,0-3,15 (m, 1H), 3,59-3,97 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 6,79 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 12,17 (sol, 1H)

5 RMN5

δ (ppm) = 1,17 (s, 9H), 1,20-2,21 (m, 13H), 2,16 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 3,18-3,40 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,26 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 12,21 (sol, 1H)

RMN6

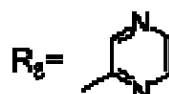
10 δ (ppm) = 1,20-1,28 (m, 1H), 1,30-1,49 (m, 4H), 1,66-1,75 (m, 3H), 1,76-1,85 (m, 5H), 2,01-2,17 (m, 1H), 2,47-2,51 (m, 1H), 2,80-2,97 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 6,99 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,94 (d, 1H)

Los ejemplos que siguen ilustran la invención sin limitarla.

Ejemplo 1: (compuesto n° 120) Ácido 1-(pirazina-2-carbonil)-piperidina-4-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida

5 Compuesto de fórmula general (I) en la cual:

$R_1 = 2\text{-OMe}$; $R_2 = 5\text{-CyHex}$; $m = 2$; $n = 2$; $p = 0$;



1.1. Preparación del éster terc-butilico del ácido 4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxifenil)-tiazol-2-il-carbamoyl]-piperidina-1-carboxílico (compuesto II.27)

10 A una temperatura de 0°C, se añaden 1,68 g de BOP, 0,75 g de ácido Boc-isonipecótico, luego 1,41 ml de DIPEA, a una solución de 1 g de 4-(2-metoxi-5-ciclohexil-fenil)-1,3-tiazol-2-amina, obtenido en la preparación I.3, en 6 ml de acetonitrilo. Se agita el medio a temperatura ambiente durante 24 horas luego se filtra. Se aclara el sólido así obtenido con acetonitrilo, luego se seca. Se obtienen entonces

15 1,13 g de un sólido de color blanco.

P.F. = 193°C

1.2. Preparación del ácido piperidina-4-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxifenil)-tiazol-2-il]-amida (compuesto II.3)

20 Se agita una solución de 1,13 g del compuesto preparado en la etapa 1.1 en 10 ml de una solución de HCl 4 M en el diclorano, durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se diluye el medio en éter etílico luego se filtra. Se aclara el sólido así obtenido con éter luego se seca para dar 1,01 g de un sólido de color blanco.

MH⁺ = 400 con tr = 7,25 min

1.3. Preparación del ácido 1-(pirazina-2-carbonil)-piperidina-4-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida

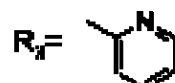
25 A una temperatura de 0°C, se añaden 0,32 g de BOP, 0,08 g de ácido pirazina carboxílico, luego 0,37 ml de DIPEA, a una solución de 0,25 g del compuesto preparado en la etapa 1.2, en 3 ml de acetonitrilo. Se agita el medio a temperatura ambiente durante 12 horas luego se concentra. Se recoge el medio en AcOEt, se lava 3 veces con una solución de Na₂CO₃ a 10%, luego con una solución saturada de NaCl. Después del secado sobre MgSO₄, la solución se concentra luego se purifica por cromatografía de desarrollo rápido para dar 0,23 g de un sólido de color amarillo oscuro.

P.F. = 129°C

35 **Ejemplo 2:** (compuesto n° 83) hidrocloruro del ácido (S)-1-(píridina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-amida

Compuesto de fórmula general (I) en la cual:

$R_1 = 2\text{-OMe}$; $R_2 = 5\text{-n-propil}$; $m = 3$; $n = 1$; $p = 0$;



2.1. Preparación del éster terc-butílico del ácido (S)-3-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il-carbamoyl]-piperidina-1-carboxílico (enantiómero (S) del compuesto (I.18))

5 A una temperatura de 0°C, se añaden 0,6 g de TBTU, 0,1 g de HOBT, 0,35 g de ácido (S)-N-Boc-nipescótico, luego 0,3 ml de DIPEA, a una solución de 0,5 g de 4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-1,3-tiazol-2-amina, obtenido en la preparación I.4, en 4 ml de DMF. Se agita el medio a temperatura ambiente durante 3 horas luego se diluye en el AcOEt y se lavan 4 veces con una solución de Na_2CO_3 a 10%, luego con una solución saturada de NaCl. Después del secado sobre MgSO_4 , la solución se concentra luego se purifica por cromatografía de desarrollo rápido para dar 0,56 g de un sólido de color blanco.

10 RMN δ (ppm) = 0,77 (t, 3H); 1,22 (s, 9H); 1,24-1,88 (m, 7H); 2,43 (m, 2H); 2,55 (m, 2H); 2,79 (m, 2H); 3,6-3,75 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 6,92 (d, 1H); 7,04 (d.d, 1H); 7,54-(s, 1H); 7,82 (d, 1 H); 12.19 (sol, 1 H).

2.2. Preparación del ácido (S)-piperidina-3-carboxílico-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-amida (Compuesto (I.20))

20 A una temperatura de 0°C, se añade 1 ml de TFA a una solución de 0,58 g del compuesto preparado en la etapa 2.1, en 3 ml de DCM. Se agita el medio durante 2 horas a temperatura ambiente. Se concentra el medio luego se recoge en 20 ml de DCM y se lava 3 veces con una solución de Na_2CO_3 a 10% luego con una solución saturada de NaCl. Se evapora la fase orgánica para obtener 0,36 g de un sólido de color blanco.

$\alpha_D = + 0,76$ ($c = 1,86$, en una mezcla $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ (1/1))

25 **2.3. Preparación del hidrocloreuro del ácido (S)-1-(piridina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(2-metoxi-5-propil-fenil)-tiazol-2-il]-amida**

30 A una temperatura de 0°C, añade 0,071 g de cloruro de picolinilo, luego 0,12 ml de DIPEA, a una solución de 0,12 g del compuesto preparado en la etapa 2.2, en 1 ml de acetonitrilo. Se agita el medio hasta recuperar la temperatura ambiente. Después de 1 hora a temperatura ambiente, el medio se hidroliza luego se diluye en AcOEt y se lava con una solución de Na_2CO_3 a 10% luego con una solución saturada de NaCl. Después del secado sobre MgSO_4 se concentra la solución. El producto bruto obtenido se recoge en el DCM. Se forma el hidrocloreuro por adición de éter etílico clorhídrico 2M. Se filtra el sólido obtenido y se aclara con éter etílico. Se obtiene la base libre por tratamiento con sosa 1M luego se extrae en DCM, se seca la fase orgánica sobre MgSO_4 luego se evapora. Se recoge la base libre en el DCM. Se obtiene el hidrocloreuro por adición de éter etílico clorhídrico 2 M. Se filtra el sólido obte-

35

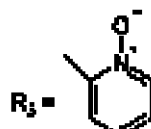
nido, se aclara con éter etílico luego se seca para obtener 91 mg de un sólido de color blanco.

P.F. = 162°C

Ejemplo 3: (compuesto n° 106) Ácido (R,S)-1-(1-oxi-piridina-2-carbonil)-pirrolidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida

Compuesto de fórmula general (I) en la cual:

$R_1 = 2\text{-OMe}$; $R_2 = 5\text{-CyHex}$; $m = 2$; $n = 1$; $p = 0$;



3.1. Preparación del éster terc-butílico del ácido (R,S)-3-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-carbamoil-pirrolidina-1-carboxílico (compuesto II.25)

A una temperatura de 0°C, se añaden 2,1 g de BOP, 0,9 g de ácido 3-Boc-pirrolidina carboxílico luego 1,2 ml de DIPEA, a una solución de 1 g de 4-(2-metoxi-5-ciclohexil-fenil)-1,3-tiazol-2-amina, obtenida en la preparación I.3, en 6 ml de acetonitrilo. Se agita el medio a temperatura ambiente durante 12 horas luego se filtra. Se aclara el sólido así obtenido con acetonitrilo luego se seca para obtener 1,37 g de un sólido de color blanco.

P.F. = 166°C

3.2. Preparación del ácido (R,S)-pirrolidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida (compuesto II.26)

Se agita una solución de 1,35 g del compuesto preparado en la etapa 3.1, en 40 ml de una solución de HCl 4 M en dioxano, durante 2 horas a temperatura ambiente. Se diluye el medio en el éter etílico luego se filtra. Se aclara el sólido así obtenido con éter luego se recoge en una mezcla de DCM/solución de Na_2CO_3 saturada (1/1). Se extrae la fase acuosa en DCM, se lava con agua luego se seca sobre MgSO_4 y se evapora para obtener 1,02 g de un sólido de color blanco.

P.F. = 161°C

3.3. Preparación del ácido (R,S)-1-(1-oxi-piridina-2-carbonil)-pirrolidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida

A una temperatura de 0°C, se añaden 0,108 g de ácido picolínico N-óxido, 0,4 g de BOP, luego 0,23 ml de DIPEA, a una solución de 0,25 g del compuesto preparado en la etapa 3.2, en 3 ml de acetonitrilo. Se agita el medio durante 12 horas a temperatura ambiente, luego se filtra. El sólido recogido se aclara con acetonitrilo luego se purifica por cromatografía de desarrollo rápido para dar 0,23 g del compuesto esperado.

P.F. = 161°C

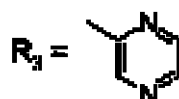
5 Siguiendo estos procedimientos a partir del ácido (R)-3-Boc-pirrolidina carboxílico se obtiene el compuesto n° 239: P.F. = 156°C, $\alpha_D = -32$ (c = 1,6, HCCl_3), pureza óptica = 96,4% (HPLC sobre chiralpak AD-H (250 mm x 4,6), técnica: SFC, fase móvil: $\text{CO}_2/\text{isopropanol}+0,5\%$ IPA 70/30 2ml/min, 200 bar, 30°C, detección UV a 254 nm con tr = 12,56 mn).

10 Siguiendo estos procedimientos a partir del ácido (S)-3-Boc-pirrolidina carboxílico, se obtiene el compuesto n° 240 (P.F. = 157°C, $\alpha_D = +80$ (c = 1,6, HCCl_3), pureza óptica = 97,6% (HPLC sobre chiralpak AD-H (250 mm x 4,6), técnica: SFC, fase móvil: $\text{CO}_2/\text{isopropanol} + 0,5\%$ IPA 70/30 2ml/min, 200 bar, 30°C, detección UV a 254 nm con tr = 13,99 mn).

Ejemplo 4: (compuesto n° 99) Ácido (R,S)-1-(pirazina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-butil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida

Compuesto de fórmula general (I) en la cual:

$R_1 = 2\text{-etoxi}$; $R_2 = 5\text{-butil}$; $m = 3$; $n = 1$; $p = 0$;



4.1. Preparación del ácido (R,S)-1-(pirazina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico

20 Se añaden 7,7 ml de BSA a una solución de 2,1 g de ácido nítrico en 50 ml de DCM. Se deja durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añaden a continuación, a una temperatura de 0°C, 2,1 g de cloruro de ácido pirazina-carboxílico, obtenido por tratamiento del ácido pirazina-carboxílico con SOCl_2 (Advanced in Organic Chemistry, J. March, 3rd Edition, Wiley Intersciences, pag. 523 y Ref. citadas). Se agita el medio a temperatura ambiente durante 12 horas, luego se concentra. Se recoge el producto bruto en una mezcla agua/metanol, luego se diluye en éter etílico. Después de la extracción, se recoge un sólido por filtración. Se recoge en DCM. Después de la filtración, se evapora el filtrado. Se recoge el sólido así obtenido en el DCM. Después de la filtración, se evapora el filtrado para obtener 2,1 g de un sólido de color blanco. $\text{MH}^+ = 234$ con tr = 3,91 min.

4.2. Preparación del ácido (R,S)-1-(pirazina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-4-(5-butil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il-amida

30 A una temperatura de 0°C, se añaden 0,3 g de 4-(2-etoxi-5-butil-fenil)-1,3-tiazol-2-amina, obtenida en la preparación 1.9, 0,67 g de BOP, luego 0,76 ml de DIPEA, a una solución de 0,40 g del compuesto preparado en la etapa 4.1, en 3 ml de acetonitrilo. Se agita el medio a temperatura ambiente durante 12 horas, luego se filtra. Se aclara el sólido así obtenido con acetonitrilo, luego se seca para obtener 0,34 g de un sólido de color blanco.
P.F. = 162°C

35

La tabla III siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención. En esta tabla:

- P.F. = punto de fusión, en grados Celsius (°C),
- MH⁺ = espectrometría de masa,
- 5 - *t_r* = tiempo de retención, en minutos (min),
- CyHex representa un grupo ciclohexil,
- CyPent un grupo ciclopentilo,
- en la columna "sales", "+" representa un compuesto en forma de base libre, mientras que "HCl" representa un compuesto bajo su forma de hidrocloreto,
- 10 - (+) indica que el compuesto es un enantiómero dextrógiro, (-) un enantiómero levógiro,
- (R) indica que el compuesto es un enantiómero R, -(S) un enantiómero S.

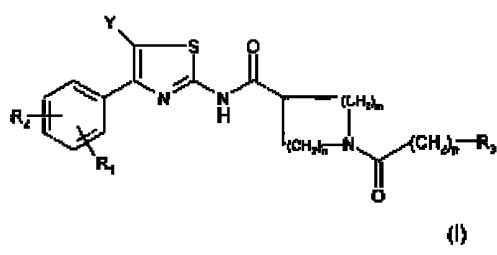


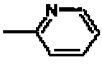
Tabla III

Nº	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH ⁺ , tr
1	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 570, tr = 10,37
2	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 516 tr = 10,31
3 (S)	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	P F = 11B

- 04 -

Handwritten mark

Table III (continued)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH+, tr
4 (5)	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 505, tr = 10,21
5	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 470 tr = 9,64
6	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 532 tr = 9,97
7 (9)	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 505, tr = 10,81 P F = 142
8	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 482, tr = 9,05
9	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 497, tr = 8,26
10	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 518, tr = 9,39

- 41 -

CH

Tabla III (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH+, tr
11	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 548, tr = 11,13
12	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 539 tr = 11,24
13	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 573, tr = 11 49
14	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 555, tr = 11,13
15	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 538, tr = 11 05,
16	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 539 tr = 10,84
17	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 519 tr = 9,96
18	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 523, tr = 10 81

Q9

Tabla III (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH+, tr
19	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 535 tr = 10,92
20	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 529, tr = 11,08
21	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 546 tr = 10,99
22	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 582, tr = 10,61
23	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 562, tr = 11,28
24	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 549, tr = 11,29
25	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 558 tr = 11,74

- 43 -

100

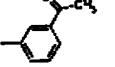
Tabla III (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH+, tr
26	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 558, tr = 11.63
27	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 543, tr = 10.67
28	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 494, tr = 11.00
29	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 522, tr = 11.61
30	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 572, tr = 11.57
31	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 508, tr = 11.20
32	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 522, tr = 11.57
33	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 539, tr = 10.70

4.

101

Tabla III (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH+, tr
34	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 525, tr = 10,12
35	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 513, tr = 10,79
36	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 503, tr = 10,84
37	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 520, tr = 10,55
38	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 523, tr = 10,86
39	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 530, tr = 11,32
40	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 532, tr = 11,20

- 45 -

102

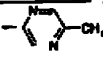
Tabla III (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH+, tr
41	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 498, tr = 10,28
42	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 518 tr = 10,20
43	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 482, tr = 9,24
44	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 498, tr = 11,13
45	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 479, tr = 9,49
46	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 479, tr = 10,12
47	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 493 tr = 9,12

45

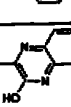
103

Tabla III (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH+, tr
48	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₅ CH ₃		H	1	1	3	-	MH+ = 493, tr = 8,50
49	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₅ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 494, tr = 10,09
50	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 556, tr = 11,23
51	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 505, tr = 9 91
52	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 505 tr = 10 62
53	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 584, tr = 11,46
54	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 540, tr = 11,49
55	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 494 tr = 10 82

104

Tabla III (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH+, tr
56	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 519, tr = 9,28
57	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 584, tr = 11,06
58	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 521, tr = 9,44
59	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 519 tr = 9,51
60	2-OCH ₃	5-CyHex		H	1	1	3	-	MH+ = 519, tr = 8,90
61	2-OCH ₃	5-CyHex		H	2	1	3	-	MH+ = 533, tr = 8,18
62	2-OCH ₃	5-CyHex		H	1	1	3	-	MH+ = 519 tr = 8,37
63	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 572 tr = 10,34

- 49 -

105

Tabla III (continuación)

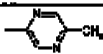
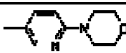
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH+, tr
64	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 520 tr = 10,58
65	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 580, tr = 10,20
66	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 481, tr = 8,66
67	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 480, tr = 8,59
68	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 516, tr = 10,90
69	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 485, tr = 9,64
70	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 551 tr = 11,02

Tabla III (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH+, tr
71	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 586, tr = 9.58
72	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 503, tr = 10.12
73	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 515 tr = 9.99
74	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 495 tr = 9.03
75	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 530, tr = 10.8
76	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 556 tr = 10.49
77	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	P F = 182
78 (-)	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	P F = 104

- 59 -

12/1

Tabla III (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH+, tr
79 (+)	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	P F = 104
80 (-)	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	P F = 90 MH+ = 482 tr = 8,61
81 (+)	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	P F = 90 MH+ = 482, tr = 8,63
82	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	P F = 52
83 (+)	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	P F = 241
84	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	P F = 240
85 (-)	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	P F = 241

- 51 -

Tabla III (continuación)

Nº	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH ⁺ , Ir
86	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₅ CH ₃		H	0	1	3	-	P F = 212
87	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₅ CH ₃		H	0	1	3	-	P F = 104
88 (S)	2-OCH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	HCl	P F = 176
89 (S)	2-OCH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	HCl	P F = 182
90 (R)	2-OCH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	HCl	P F = 178.9
91 (R)	2-OCH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	HCl	P F = 181
92 (S)	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	HCl	P F = 170
93 (S)	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	HCl	P F = 162.4
94 (R)	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	HCl	P F = 156

Tabla III (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH+, tr
95	2-OCH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	HCl	MH+ = 492, tr = 8,15
96	2-OCH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	HCl	P F = 166,7
97	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	P F = 206,2
98	2-OCH ₂ CH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	P F = 186,1
99	2-OCH ₂ CH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	P F = 182
100	2-OCH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	-	P F = 192,8
101	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	P F = 179,4
102	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	P F = 188,3

2

100

Tabla III (continuación)

Nº	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	PF y/o MH+, tr
103	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	PF = 108
104	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	2	-	PF = 115
105	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	2	-	PF = 161
106 (R)	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 119,8
107	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 115,8
108 (S)	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 115
109	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	0	4	-	PF = 109
110	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 228
111	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 237

- 54 -

12

Table III (continuation)

N ^o	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sol	PF y/o MH ⁺ , tr
112	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 113
113	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 187
114	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 113
115	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 242
116	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 250
117	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₄ CH ₃		H	0	1	3	-	PF = 134
118	2-OCH ₃	5-CyPenl		H	0	1	3	-	PF = 180

112

Tabla III (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	PF y/o MH ⁺
119	2-OCH ₂ CH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	PF = 152
120	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	2	2	-	PF = 129
121 (R)	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 178
122	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 138
123	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 143
124 (S)	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 181
125	2-OCH ₂ CH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	-	PF = 208

- 58 -

113

Table III (continuation)

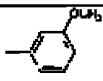
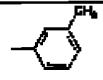
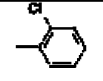
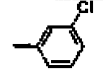
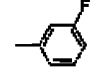
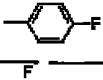
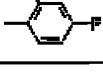
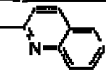
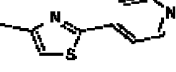
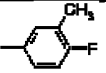
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P.F. y/o MH ⁺ , tr
126	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 510, tr = 10,18
127	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 494, tr = 10,45
128	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 514, tr = 10,41
129	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 514, tr = 10,57
130	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 498 tr = 10,22
131	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 498, tr = 10,18
132	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 518, tr = 10,31

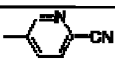
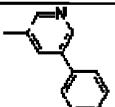
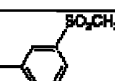
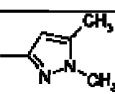
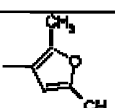
Tabla III (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH+, tr
133	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 531 tr = 10,14
134	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 564 tr = 8,66
135	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 512, tr = 10,54
136	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 486, tr = 10,07
137	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 509, tr = 6,83
138	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 497, tr = 8,33
139	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 516 tr = 9,68

- 82 -

118

Tabla III (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH+, tr
140	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 506 tr = 9.59
141	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 557, tr = 10.03
142	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 558 tr = 9.41
143	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 498, tr = 9.46
144	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 484 tr = 8.49
145	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 498 tr = 10.35

- 62 -

116

Tabla III (continuación)

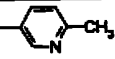
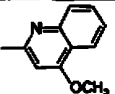
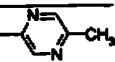
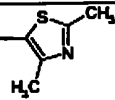
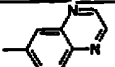
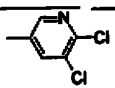
Nº	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH+, tr
146	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 495, tr = 8,38
147	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 561, tr = 10,11
148	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 494 tr = 11,0
149	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 513, tr = 10,24
150	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 530, tr = 10 04
151	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 573, tr = 11 67

Tabla III (continuación)

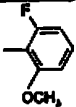
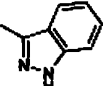
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH+, tr
152	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 552, tr = 11,39
153	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 544, tr = 11,02
154	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 515, tr = 9,80
155	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 495, tr = 8,74
156	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 511, tr = 9,64
157	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 505, tr = 9,89

Tabla III (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH+, tr
158	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 522 tr = 9,78
159	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 538 tr = 10,10
160	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 580 tr = 11,25
161	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 547 tr = 11,07
162	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 529 tr = 10 69
163	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 513 tr = 10 62

- 83 -

169

Tabla III (continuación)

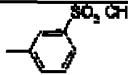
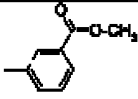
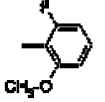
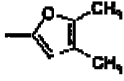
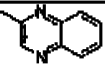
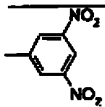
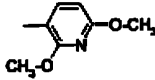
N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH+, tr
164	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 493, tr = 6,52
165	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 504 tr = 10,38
166	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 508, tr = 10,46
167	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 485, tr = 8,96
168	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 547 tr = 11 24
169	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 556 tr = 10 19

Tabla III (continuación)

Nº	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH+, tr
170	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 536, tr = 10,84
171	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 528 tr = 10,98
172	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 468, tr = 10,58
173	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 498, tr = 11,17
174	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 482 tr = 10,77
176	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 530 tr = 10,79

- 34 -

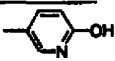
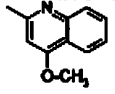
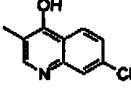
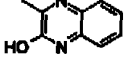
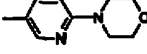
Tabla III (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH+, tr
176	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 568, tr = 14,07
177	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 514 tr = 11,07
178	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 468, tr = 10,45
179	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 539 tr = 11,11
180	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 493, tr = 8 91
181	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 558 tr = 10,62

- 65 -

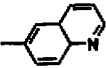
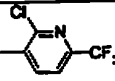
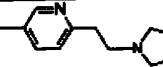
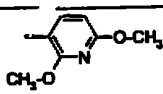
122

Tabla III (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH+, tr
182	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 495, tr = 9.04
183	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	2	1	3	-	MH+ = 507 tr = 7.84
184	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	1	1	3	-	MH+ = 493 tr = 8.01
185	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 558, tr = 10.88
186	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 579, tr = 9.99
187	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 548, tr = 9.93
188	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 564, tr = 9.78

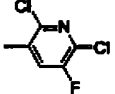
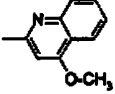
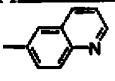
- 88 -

Tabla III (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/ MH+, tr
189	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₈ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 529, tr = 9.57
190	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 553, tr = 11.38
191	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 607, tr = 11.80
192	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 602, tr = 7.68
193	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 573 tr = 11.09
194	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 565, tr = 11.53

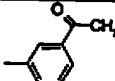
- 29 -

Tabla III (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/ MH+, tr
195 (S)	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 521 tr = 9,37 P F = 137
196	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 591 tr = 11,84
197	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 584, tr = 11,33
198	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 554, tr = 9,99
199	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 486 tr = 9 42
200	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 499, tr = 10 36

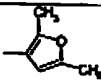
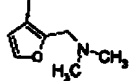
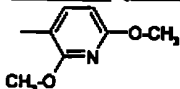
125

Tabla III (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	PF y/o MH ⁺ , tr
201	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 489 tr = 10,23
202	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 508, tr = 10,12
203	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 509, tr = 10 45
204	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 518, tr = 10 81
205	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 482, tr = 9 82
206	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 502, tr = 9 76

126

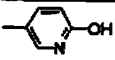
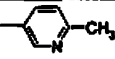
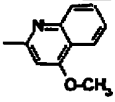
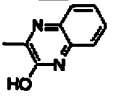
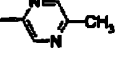
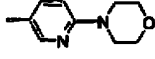
Tabla III (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH+, tr
207	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 454, tr = 10,11
208	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 482, tr = 9 82
209	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 500, tr = 10,66
210	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 511, tr = 7,16
211	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 525 tr = 10,60
212	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 543, tr = 10 17

- 70 -

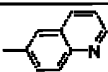
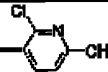
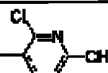
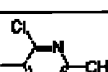
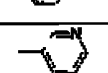
128

Tabla III (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	PF y/o MH+, tr
213	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 481, tr = 8,61
214	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 479 tr = 8,69
215	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 545, tr = 10,45
216	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 532 tr = 9,51
217	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 480, tr = 8,62
218	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 550, tr = 9,35

- 71 -

Tabla III (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH+, tr
219	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 515, tr = 9,13
220	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 527, tr = 10,62
221	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 559, tr = 11,10
222	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 529, tr = 9,82
223	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 513, tr = 10,17
224	2-OCH ₃	5-O(CH ₂) ₃ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 515, tr = 9,96

- 72 -

Tabla III (continuación)

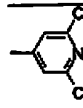
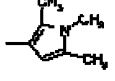
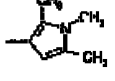
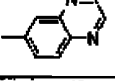
Nº	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/ MH+, tr
225	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₅ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 517, tr = 10,55
226	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₅ CH ₃		H	0	1	3	-	MH+ = 513, tr = 10,80
227	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 543, tr = 10,85
228	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 539, tr = 11,31
229	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH+ = 573, tr = 11,72

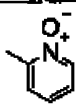
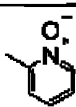
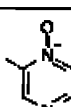
Table III (continuation)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	P F y/o MH ⁺ , tr
230	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 499, tr = 10,33
231	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 497 tr = 10,36
232	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 509 tr = 10,95
233	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 535, tr = 11,38
234	2-OCH ₂ CH ₃	5-CH ₂ CH ₃		H	0	1	3	-	MH ⁺ = 516 tr = 9,58
235	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		H	0	1	3	HCl	P F = 172
236	2-OCH ₃	5-(CH ₂) ₂ CH ₃		F	0	1	3	-	MH ⁺ = 483, tr = 9,21, P F = 180

- 74 -

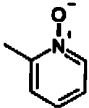
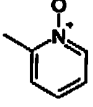
131

Tabla III (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	PF y/o MH ⁺ , tr
237 (S)	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 112
238 (S)	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 124
239 (R)	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	2	-	PF = 155
240 (S)	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	2	-	PF = 167
241	2-OCH ₃	5-CyHex		H	0	1	3	-	PF = 137

-76-

Tabla III (continuación)

N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	p	n	m	sal	PF y/o MH ⁺ , tr
242 (S)	2-OCH ₂ CH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	-	PF = 155
243 (S)	2-OCH ₂ CH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	-	PF = 137
244 (R)	2-OCH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	-	PF = 117
245 (R)	2-OCH ₃	5-CyPent		H	0	1	3	-	PF = 160

-76-

Los compuestos según la invención fueron objeto de ensayos farmacológicos que permitían determinar su efecto modulador de la actividad de los receptores a las quimiokinas.

5 Las quimiokinas son proteínas de bajos pesos moleculares que pertenecen a la familia de las citokinas pro inflamatorias y se implican en el quimiotactismo de los leucocitos y células endoteliales. Las quimiokinas controlan numerosos procesos biológicos y están asociadas a desórdenes inflamatorios que aparecen en estados de estrés, cuando se hiere o en procesos de infecciones; la modulación de los efectos de las quimiokinas permite prevenir o tratar las patologías tales como el asma, la artritis, las alergias, las enfermedades autoinmunes, la aterosclerosis o el angiogenesis (C.D. Paavola et al., J. Biol. Chem., 1998, 273, (50), 33157-33165).

Entre las quimiokinas, se distingue el hMCP-1 (acrónimo de la expresión inglesa Human Monocyte Chemotactic Protein) que pertenece al grupo de las CC quimiokinas y que es un agonista natural del receptor CCR2b.

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

20 Por ejemplo, el compuesto n° 20 presente una CI_{50} de 25 nM, el compuesto n° 31 presenta una CI_{50} de 44 nM, el compuesto n° 1 presenta una CI_{50} de 290 nM, el compuesto n° 107 presenta una CI_{50} de 5 nM.

25 Igualmente, se midió la inhibición del quimiotactismo sobre 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 el hMCP-1 presenta una CI_{50} de 6 nM. Los compuestos según la invención presentan una CI_{50} generalmente inferiores a 1 μ M.

La inhibición del quimiotactismo por los compuestos según la invención es la señal de su actividad antagonista sobre los receptores de las quimiokinas y en particular del CCR2b.

30 Por lo tanto, todo indica que los compuestos según la invención son antagonistas del efecto de las quimiokinas, en particular del hMCP-1.

Por lo tanto, los compuestos según la invención se pueden utilizar para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos antagonistas del efecto de las quimiokinas.

35 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 farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato.

Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, en particular, en la prevención y el tratamiento de diferentes patologías tales como:

40 - las enfermedades y los síndromes inmuno-inflamatorios agudos y crónicos tales como la aterosclerosis, las restenosis, las enfermedades pulmonares crónicas, en particular COPD (acrónimo de la expresión inglesa Chronic Obstructive Pulmonary Disease); el síndrome de insuficiencia respiratorio; la hiperactividad bron-

- 5 quial; las colitis; la silicosis; las patologías fibrosas, las fibrosis pulmonares, las fibrosis quísticas; las infecciones virales o bacterianas, el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), las meningitis, malaria, lepra, tuberculosis, herpes, infecciones por citomegalovirus; los choques sépticos, la septicemia, los choques endotóxicos; los rechazos de injertos; las patologías óseas tales como la osteoporosis, las osteoartritis; las conjuntivitis; las dermatitis atópicas o de contacto; los eczemas; los glomerulonefritis; las pancreatitis; las colitis ulcerosas, las enfermedades autoinmunes tal como la poliartritis reumatoide, la esclerosis en placas, la esclerosis amiotrófica lateral, la enfermedad de Crohn, el lupus eritematoso, la escleroderma, la psoriasis; la enfermedad de Parkinson; la enfermedad de Alzheimer; la diabetes; la caquexia y la obesidad;
- 10
- el tratamiento de los cánceres;
 - el tratamiento del dolor, en particular neuropático e inflamatorio;
 - las enfermedades alérgicas tales como las enfermedades respiratorias alérgicas,
 - 15 el asma, las rinitis, la hipersensibilidad pulmonar, la hipersensibilidad retardada;
 - las enfermedades y los desórdenes en los cuales están implicados los procesos angiogénicos (por ejemplo, angiogénesis intratumoral), las enfermedades de las retinas (degeneración macular vinculado a la edad: DMLA);
 - las patologías cardíacas: choque hemodinámico; las isquemias cardíacas; los
 - 20 ataques de reinfusión post-isquémico; el infarto de miocardio, la trombosis coronaria, la insuficiencia cardíaca, la angina de pecho.

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

25

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

30 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) citado más arriba, o su sal, solvato o hidrato eventual, se puede administrar en forma unitaria de administración, en mezcla con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxia o el tratamiento de los trastornos o enfermedades citados más arriba.

35

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas de gelatina blandas o duras, los polvos, los gránulos y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, oral, 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.

40

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

	Compuesto según la invención	50,0 mg
	Mannitol	223,75 mg
5	Croscaramelosa sódica	6,0 mg
	Almidón de maíz	16,0 mg
	Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg

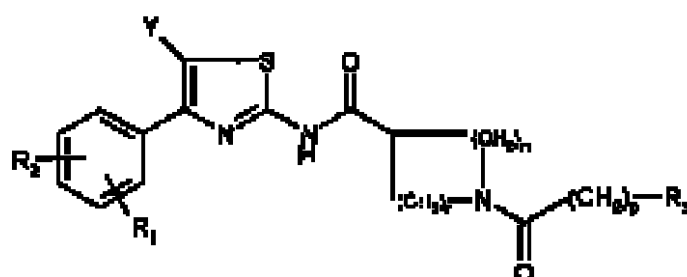
10 Por vía oral, la dosis de principio activo administrada al día puede alcanzar 0,1 a 1000 mg/kg, en uno o varios tomas.

Hay casos particulares donde son más apropiadas dosificaciones más elevadas o más bajas; dichas dosificaciones no salen del marco de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada a cada paciente viene determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

15 La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere también a un método de tratamiento de las patologías indicadas más arriba que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o hidratos o solvatos.

REIVINDICACIONES

1.- Compuesto de fórmula (I) siguiente:



(I)

5 en la cual:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo-(C_1-C_4), trifluoro-alquilo-(C_1-C_4), hidroxilo, alcoxi-(C_1-C_4), trifluoro-alcoxi-(C_1-C_4), cicloalquil-(C_3-C_{10})-alcoxi-(C_1-C_4), cicloalquiloxi-(C_3-C_{10}), aliloxi, alquilitio-(C_1-C_4);
- R_2 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo hidroxilo, alquilo-(C_1-C_4), trifluoro-alquilo-(C_1-C_4), perfluoro-alquilo-(C_1-C_4), cicloalquilo-(C_3-C_{10}), alcox-(C_1-C_4), cicloalquil-(C_3-C_{10})-alcox-(C_1-C_4), cicloalquiloxi-(C_3-C_{10}), aliloxi, cicloalquil-(C_3-C_{10})-alquilo-(C_1-C_4);
- Y representa un átomo de hidrógeno o un halógeno; y
- R_3 representa:
 - un grupo fenilo, substituido por uno o varios átomos de halógeno y/o por uno o varios grupos:
 - alquilo-(C_1-C_6),
 - alcoxi-(C_1-C_6),
 - NO_2 ,
 - 20 ciano,
 - COR_4 ,
 - SO_2R_4 ,
 - CO_2R_4 , en el cual R_4 representa un grupo alquilo-(C_1-C_4), y
 - $(CH_2)_qNR_5R_6$ en el cual R_5 y R_6 representan independientemente el uno del otro
 - 25 un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-(C_1-C_4) o R_5 y R_6 forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un grupo cicloalquilo de 5 ó 6 eslabones y q representan 0, 1 ó 2;
 - un grupo heterocíclico eventualmente substituido por uno o varios halógenos y/o por uno o varios grupos:
 - 30 alquilo-(C_1-C_4),
 - hidroxilo,
 - alcoxi-(C_1-C_4),
 - ciano,
 - morfolino,
 - 35 trifluoro-alquilo-(C_1-C_4),
 - COR_4 ,
 - SO_2R_4 , en el cual R_4 es tal como se define en lo que precede,

- $(CH_2)_qNR_5R_6$, en el cual R_5 , R_6 y q son tales como se definen en lo que precede,
 fenilo,
 pirídina, y
 -SCH₃;

5 estando el o los átomos de nitrógeno del grupo heterocíclico eventualmente substituidos por un grupo alquilo-(C₁-C₄),
 estando el o los átomos de nitrógeno del grupo heterocíclico eventualmente bajo su forma de N-óxido;

- un grupo heterobícíclico eventualmente substituido por uno o varios halógenos y/o por uno o varios grupos hidroxilos, alquilo-(C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄);
- m representa 2, 3 ó 4;
- n representa 0, 1 ó 2; y
- p representa 0, 1, 2 ó 3.

15 en el estado de base o de sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, en estado de hidratos o de solvatos, así como en forma de enantiómeros, de diastereoisómeros y su mezcla.

2.- Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (I) en la cual:

- R₁ y R₂ son tales como se definen en la reivindicación 1;
- Y representa un átomo de hidrógeno o un halógeno; y
- 20 - R₃ representa:
 - * un grupo fenilo, substituido por uno o varios átomos de halógeno y/o por uno o varios grupos:
 - Alquilo-(C₁-C₄),
 - Alcool-(C₁-C₄),
 - 25 -NO₂,
 - ciano,
 - COR₄,
 - SO₂R₄,
 - CO₂R₄, en el cual R₄ representa un grupo alquilo-(C₁-C₄), y
 - 30 -(CH₂)_qNR₅R₆, en el cual R₅, R₆ y q son tales como se definen en la reivindicación 1;

- * un grupo heterocíclico eventualmente substituido por uno o varios halógenos y/o por uno o varios grupos:
 - alquilo-(C₁-C₄),
 - 35 hidroxilo,
 - alcoxi-(C₁-C₄),
 - ciano,
 - morfolino,
 - trifluoro-alquilo-(C₁-C₄),
 - 40 -COR₄,
 - SO₂R₄, en el cual R₄ es tal como se define en la reivindicación 1,
 - (CH₂)_qNR₅R₆, en el cual R₅, R₆ y q son tales como se definen en la reivindicación 1.

fenilo,
 piridina, y
 $-SCH_3$

estando el o los átomos de nitrógeno del grupo heterocíclico eventualmente substituidos
 5 por un grupo alquilo-(C₁-C₄),
 estando el o los átomos de nitrógeno del grupo heterocíclico eventualmente bajo su forma de N-óxido;

- un grupo heterobícíclico eventualmente substituido por uno o varios halógenos y/o por uno o varios grupos hidroxilos, alquilo-(C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄);
- 10 - m representa 3;
- n representa 1; y
- p representa 0;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, en estado de hidratos o de solvatos, así como en forma de enantiómeros, de diastereoisó-
 15 meros y su mezcla.

3.- Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (I) en la cual:

- R₁ y R₂ son tales como se definen en la reivindicación 1;
 - Y es tal como se define en la reivindicación 1; y
 - R₃ representa:
 - 20 - un grupo fenilo, substituido por uno o varios átomos de halógeno y/o por uno o varios grupos:
- Alquilo-(C₁-C₄),
 Alcoxi-(C₁-C₄),
 $-NO_2$,
 25 ciano,
 $-COR_4$,
 $-SO_2R_4$,
 $-CO_2R_4$, en el cual representando R₄ es un grupo alquilo-(C₁-C₄), y
 $-(CH_2)_qNR_5R_6$, en el cual R₅, R₆ y q son tales como se definen en la reivindicación
 30 1;

- un grupo piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazo-
 lilo, isotriazolilo, oxazolilo, iso-oxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo, estando
 dichos grupos antes citados eventualmente substituidos por uno o varios halógenos y/o
 por uno o varios grupos:

- 35 alquilo-(C₁-C₄),
- hidroxilo,
- alcoxi-(C₁-C₄),
- ciano,
- morfolino,
- 40 trifluoro-alquilo-(C₁-C₄),
- $-COR_4$,
- $-SO_2R_4$, en el cual R₄ es tal como se define en la reivindicación 1,

$-(CH_2)_qNR_3R_4$, en el cual R_3 , R_4 y q son tales como se definen en la reivindicación 1,

fenilo,
piridina, y

5 -SCH₃;

estando el o los átomos de nitrógeno de dichos grupos citados más arriba eventualmente sustituidos por un grupo alquilo-(C₁-C₄),

estando el o los átomos de nitrógeno de dichos grupos citados más arriba eventualmente bajo su forma de N-óxido;

10 • un grupo quinoxalina, quinolina, isoquinolina, indolo, isoindolo, indolina, indazol, benzotiazol, bencimidazol, benzoxazol, estando dichos grupos antes citados eventualmente sustituidos por uno o varios halógenos y/o por uno o varios grupos hidroxilos, alquilo-(C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄);

- m representa 3;

15 - n representa 1; y

- p representa 0;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, en estado de hidratos o de solvatos, así como en forma de enantiómeros, de diastereoisómeros y su mezcla.

20 4.- Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (I) en la cual:

- R₁ y R₂ son tales como se definen en la reivindicación 1;

- Y representa un átomo de hidrógeno o un halógeno; y

- R₃ representa:

25 • un grupo fenilo, sustituido por uno o varios átomos de halógeno y/o por uno o varios grupos:

Alquilo-(C₁-C₄),

Alcoxi-(C₁-C₄),

-NO₂,

ciano,

30 -COR₄,

-SO₂R₄,

-CO₂R₄, en el cual R₄ representa un grupo alquilo-(C₁-C₄), y

- (CH₂)_qNR₃R₄, en el cual R₃, R₄ y q son tales como se definen en la reivindicación

1;

35 • un grupo heterocíclico eventualmente sustituido por uno o varios halógenos y/o por uno o varios grupos:

alquilo-(C₁-C₄),

hidroxilo,

alcoxi-(C₁-C₄),

40 ciano,

morfolino,

trifluoro-alquilo-(C₁-C₄),

-COR₄,

-SO₂R₄, en el cual R₄ es tal como se define en la reivindicación 1,

-(CH₂)_qNR₅R₆, en el cual R₅, R₆ y q son tales como se definen en la reivindicación

1,

fenilo,

5 piridina, y

-SCH₃;

estando el o los átomos de nitrógeno del grupo heterocíclico eventualmente substituidos por un grupo alquilo-(C₁-C₄),

estando el o los átomos de nitrógeno del grupo heterocíclico eventualmente bajo su forma de N-óxido;

10

• un grupo heterobícíclico eventualmente substituido por uno o varios halógenos y/o por uno o varios grupos hidroxilos, alquilo-(C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄);

- m representa 2 ó 4; y/o

- n representa 0, 1 ó 2; y/o

15

- p representa 0, 1 ó 2;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, en estado de hidratos o de solvatos, así como en forma de: enantiómeros, de diastereoisómeros y su mezcla.

5.- Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (I) en la cual:

20

- R₁ y R₂ son tales como se definen en la reivindicación 1;

- Y representa un átomo de hidrógeno o un halógeno; y

- R₃ representa:

• un grupo fenilo substituido por uno o varios átomos de halógeno y/o por uno o varios grupos:

25

Alquilo-(C₁-C₄),

Alcoxi-(C₁-C₄),

-NO₂,

ciano,

-COR₄,

30

-SO₂R₄,

-CO₂R₄, en el cual R₄ representa un grupo alquilo-(C₁-C₄), y

-(CH₂)_qNR₅R₆, en el cual R₅, R₆ y q son tales como se definen en la reivindicación

1;

• un grupo piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, iso-oxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, pirrolilo, furanilo, estando dichos grupos antes citados eventualmente substituidos por uno o varios halógenos y/o por uno o varios grupos:

35

alquilo-(C₁-C₄),

hidroxilo,

40

alcoxi-(C₁-C₄),

ciano,

metilino,

trifluoro-alquilo-(C₁-C₄),

- COR₄,
- SO₂R₄, en el cual R₄ es tal como se define en la reivindicación 1,
- (CH₂)_qNR₅R₆, en el cual R₅, R₆ y q son tales como se definen en la reivindicación 1,
- 5 fenilo,
- piridina, y
- SCH₃;
- estando el o los átomos de nitrógeno de dichos grupos citados más arriba eventualmente sustituidos por un grupo alquilo-(C₁-C₄),
- 10 estando el o los átomos de nitrógeno de dichos grupos citados más arriba eventualmente bajo su forma de N-óxido;
- un grupo quinoxalina, quinolina, isoquinolina, indolo, isoindolo, indolina, indazol, benzotiazol, bencimidazol, benzoxazol, estando dichos grupos antes citados eventualmente sustituidos por uno o varios halógenos y/o por uno o varios grupos hidroxilos,
- 15 alquilo-(C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄);
- m representa 2 ó 4; y/o
- n representa 0, 1 ó 2; y/o
- p representa 0, 1 ó 2;
- en el estado de base o de sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, en
- 20 estado de hidratos o de solvatos, así como bajo forma de enantiómeros, de diastereoisómeros y su mezcla.
- 6.- Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula (I) en la cual:
- R₁ y R₂ son tales como se definen en la reivindicación 1;
- Y representa un átomo de hidrógeno o un halógeno; y
- 25 - R₃ representa:
- un grupo fenilo, sustituido por uno o varios átomos, de halógeno y/o por uno o varios grupos:
- Alquilo-(C₁-C₆),
- Alcoxi-(C₁-C₆),
- 30 - NO₂
- ciano,
- COR₄,
- SO₂R₄,
- CO₂R₄, en el cual R₄ representa un grupo alquilo-(C₁-C₄); y
- 35 -(CH₂)_qNR₅R₆, en el cual R₅, R₆ y q son tales como se definen en la reivindicación 1;
- un grupo piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, iso-oxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, pirrolo, furanilo, estando dichos grupos anteriormente citados eventualmente sustituidos por uno o varios halógenos y/o por uno o varios grupos:
- 40 alquilo-(C₁-C₄),
- hidroxilo,
- alcoxi-(C₁-C₄),

- cleno,
 morfolino,
 trifluoroalquilo-(C₁-C₄),
 -COR₄,
 5 -SO₂R₄, en el cual R₄ es tal como se define en la reivindicación 1,
 -(CH₂)_qNR₅R₆, en el cual R₅, R₆ y q son tales como se definen en la reivindicación 1,

- fenilo,
 piridina,
 10 -SCH₃;

estando el o los átomos de nitrógeno de dichos grupos citados más arriba eventualmente sustituidos por un grupo alquilo-(C₁-C₄),

estando el o los átomos de nitrógeno de dichos grupos citados más arriba eventualmente bajo su forma de N-óxido;

- 15 • un grupo quinoxalina, quinolina, isoquinolina, indolo, isoindolo, indolina, indazol, benzotiazol, bencimidazol, benzoxazol, estando dichos grupos anteriormente citados eventualmente sustituidos por uno o varios halógenos y/o por uno o varios grupos hidroxilos, alquilo-(C₁-C₂) o alcoxi-(C₁-C₄);
 - m representa 2 ó 4; y/o
 20 • n representa 0, 1 ó 2; y/o
 - p representa 0;

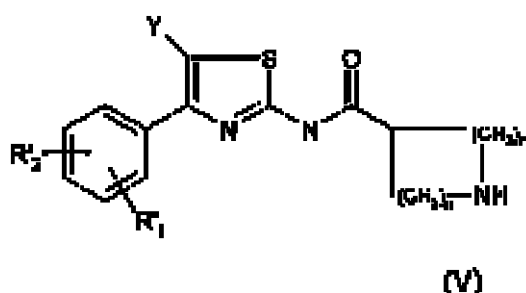
en el estado de base o de sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, en estado de hidratos o de solvatos, así como en forma de enantiómeros, de diastereoisómeros y su mezcla.

- 25 7.- Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, elegidos entre:

- Ácido 1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida
 • Ácido 1-(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida,
 30 • Ácido 1-(pirimidina-4-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida,
 • Ácido 1-(pirazina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-etoxifenil)-tiazol-2-il]-amida,
 35 • Ácido 1-(1-oxi-piridina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclopentil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida,
 • Ácido 1-(2-hidroxi-piridina-3-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida,
 • Ácido 1-(1-oxi-piridina-3-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida,
 40 • Ácido 1-(5-cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida,

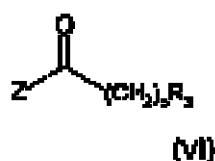
- Ácido 1-(furan-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida,
- Ácido 1-(pirazina-2-carbonil)-piperidina-4-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida,
- 5 • Ácido 1-(pirazina-2-carbonil)-piperidina-2-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida,
- Ácido 1-(2-piridin-2-il-acetil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida,
- Ácido 1-(1-oxi-piridina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida,
- 10 • Ácido (S)-1-(1-oxi-piridina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida,
- Ácido 1-(pirazina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida,
- 15 • Ácido (S)-1-(pirazina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida,
- Ácido 1-(1-oxi-piridina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida,
- Ácido 1-(pirazina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclopentil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida,
- 20 • Ácido (R)-1-(pirazina-2-carbonil)-piperidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida,
- Ácido 1-(1-oxi-piridina-2-carbonil)-pirrolidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida,
- 25 • Ácido (R)-1-(1-oxi-piridina-2-carbonil)-pirrolidina-3-carboxílico-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida.

8.- Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (V) siguiente:



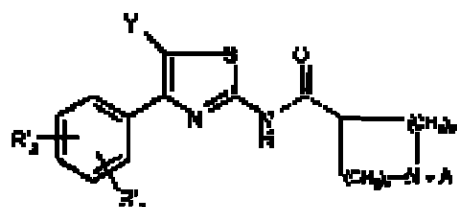
30

en la cual R_1 y R_2 representan precursores de R_1 y de R_2 tales como se definen en la reivindicación 1 e Y, m y n son tales como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (VI) siguiente:



en la cual Z es un grupo lábil y R₃ y p son tales como se definen en la reivindicación 1, en presencia de un agente de acoplamiento, a una temperatura que varía entre 0°C y 150°C.

9.- Compuesto de fórmula (V'):



(V')

5

en la cual R₁ y R₂ representan precursores de R₁ y de R₂ tales como se definen en la reivindicación 1, Y, m y n son tales como se definen en la reivindicación 1, y A representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector - Gp.

10.- Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

11.- Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12.- Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento destinado para el tratamiento y para la prevención de las enfermedades y de los síndromes inmuno-inflamatorios agudos o crónicos, tales como la aterosclerosis, de las enfermedades alérgicas, de los cánceres así como de las enfermedades en las cuales los procesos angiogénicos estén implicados

13.- Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento destinado para el tratamiento y para la prevención de las enfermedades virales o bacterianas, de las patologías cardíacas, de la obesidad y de los cánceres.

20

146

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2005/002566

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D417/12 C07D417/14 A61K31/427

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

B. FIELDS SEARCHED

Main patent classification searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 2002/116863 A1 (PATEL DINESH ET AL) 22 August 2002 (2002-08-22) page 1, paragraph 3 page 51; example 71	9 1-8, 10-13
X A	US 2002/119962 A1 (JACOBS JEFFREY W ET AL) 29 August 2002 (2002-08-29) page 1, paragraph 3 page 29; example 39	9 1-8, 10-13
A	WO 03/088908 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; LLOYD, JOHN; JEDN, YOON, T; FINLAY, HEAT) 30 October 2003 (2003-10-30) page 1, lines 1-10 page 140; compound 379	1-13
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of Form C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but used to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the initial completion of the international search

23 March 2006

Date of mailing of the international search report

31/03/2006

Name and mailing address of the ISA*

European Patent Office, P.O. 5513 Patentarea 2
NL - 2280 SV Rijswijk
Tel. (+31-78) 546-8348, Tx. 01 891 490 01,
Fax (+31-78) 240-9921

Authorized officer

Samsam Bakhtiary, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR2005/002565

7.47

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
A	EP 1 344 525 A (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD) 17 September 2003 (2003-09-17) page 2, paragraph 1 page 29; example 141	1-19
A	EP 0 001 727 A (PIERRE FABRE S.A) 2 May 1979 (1979-05-02) page 1, lines 1-8 examples 7,8 claim 1	1-19
P, A	WO 2004/096798 A (SANOFI-AVENTIS; CARAYON, PIERRE; CASELLAS, PIERRE; FLOUTARD, DANIEL; F) 11 November 2004 (2004-11-11) claim 1	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2005/002565

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002115863 A1	22-08-2002	NONE	
US 2002119962 A1	29-08-2002	NONE	
WO 03088908 A	30-10-2003	AU 2003223651 A1 EP 1501467 A2 JP 2005529114 T	03-11-2003 02-02-2005 29-09-2005
EP 1344526 A	17-09-2003	CA 2432713 A1 CN 1481238 A WO 02051397 A1 US 2004048891 A1	04-07-2002 10-03-2004 04-07-2002 11-03-2004
EP 0001727 A	02-05-1979	CA 1132574 A1 DE 2861318 D1 ES 474229 A1 FR 2406634 A1 IL 55770 A IT 1108491 B JP 1352893 C JP 54061172 A JP 61016275 B US 4225610 A	28-09-1982 14-01-1982 01-04-1979 18-05-1979 28-02-1982 09-12-1985 11-12-1986 17-05-1979 28-04-1986 30-09-1980
WO 2004096798 A	11-11-2004	AU 2004234101 A1 CA 2521168 A1 FR 2854158 A1	11-11-2004 11-11-2004 29-10-2004

148

A. CLASSIFICATION DE L'OBJET DE LA DEMANDE

C07D417/12 C07D417/14 A61K31/427

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOCUMENTS SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation officielle consultée (système de classification ainsi que symboles de classement)

C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation officielle dans le cadre de vos documents relatifs des données sur lesquels a porté la recherche

Base de données d'ouvrages consultés au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si elle est contrôlée, l'année de recherche utilisée)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X A	US 2002/115863 A1 (PATEL DINESH ET AL) 22 août 2002 (2002-08-22) page 1, alinéa 3 page 51; exemple 71	9 1-8, 10-13
X A	US 2002/119962 A1 (JACOBS JEFFREY W ET AL) 29 août 2002 (2002-08-29) page 1, alinéa 3 page 29; exemple 39	9 1-8, 10-13
A	WD 03/088908 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; LLOYD, JOHN; JEON, YOON, T; FINLAY, HEAT) 30 octobre 2003 (2003-10-30) page 1, ligne 1-10 page 140; composé 379	1-13

-/-



Vue la suite du cadre C pour la liste des documents



Les documents de famille de brevets sont indiqués en bas

* Catégories spéciales de documents cités

- *A* document décrivant l'état de la technique, mais considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant servir de base à une recommandation de priorité ou être pertinent pour la date de publication d'une autre citation ou pour une citation spéciale (autre qu'antérieure)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou à une autre source
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

A document antérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et indépendamment de la date de la technique pertinente, mais n'étant pas considéré comme pertinent en la mesure où il ne constitue pas la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'inventeur ne peut être considéré comme nouveau ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré pertinent

Y document particulièrement pertinent; l'inventeur ne peut être considéré comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne de métier

Z documents qui font partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 mars 2006

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

31/03/2006

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.O. Box 1 Patentstr. 1
NL - 2200 HV Haren
Tel. (+31-70) 345-2000, Tel. 31 661 000 01,
Fax (+31-70) 345-3000

Fonctionnaire soumis

Samsan Bakhtiary, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2005/002565

Critères: DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 1 344 525 A (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD) 17 septembre 2003 (2003-09-17) page 2, alinéa 1 page 29; exemple 141	1-13
A	EP 0 001 727 A (PIERRE FABRE S.A) 2 mai 1979 (1979-05-02) page 1, ligne 1-8 exemples 7,8 revendication 1	1-13
P,A	WO 2004/096798 A (SANOFI-AVENTIS; CARAYON, PIERRE; CASELLAS, PIERRE; FLOUTARD, DANIEL; F) 11 novembre 2004 (2004-11-11) revendication 1	1-13

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2005/002565

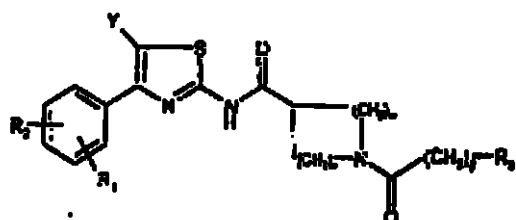
149

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2002115863	A1	22-08-2002	AUCUN	
US 2002119962	A1	29-08-2002	AUCUN	
WO 03088908	A	30-10-2003	AU 2003223651 A1 EP 1501467 A2 JP 2005529114 T	03-11-2003 02-02-2005 29-09-2005
EP 1344525	A	17-09-2003	CA 2432713 A1 CN 1481238 A WO 02051397 A1 US 2004048891 A1	04-07-2002 10-03-2004 04-07-2002 11-03-2004
EP 0001727	A	02-05-1979	CA 1132574 A1 DE 2861318 D1 ES 474229 A1 FR 2406634 A1 IL 55770 A IT 1108491 B JP 1352893 C JP 54061172 A JP 61016275 B US 4225610 A	28-09-1982 14-01-1982 01-04-1979 18-05-1979 28-02-1982 09-12-1985 11-12-1986 17-05-1979 28-04-1986 30-09-1980
WO 2004096798	A	11-11-2004	AU 2004234101 A1 CA 2521158 A1 FR 2854158 A1	11-11-2004 11-11-2004 29-10-2004

 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: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) Pais 0411083 18/10/2004 FR		(51) Int. Cl.: C07D 417/12 (71) Solicitante(s): SANOFI-AVENTIS (72) Inventor(es): PIERRE CASELLAS Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 19/05/2007 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT: Fecha de presentación de la solicitud: 17/10/2006 No. de solicitud PCT/FR2005/002565		(87) Publicación internacional: Fecha: 27/04/2006 N° publicación: WO 2006/042954 A1	
(54) Título: DERIVADOS DE 2-AMIDO-4-FENILTIAZOL, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA			

Reivindicación(es):

1.- Compuesto de fórmula (I) siguiente:



(I)

en la cual:

- R₁ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo-(C₁-C₄), trifluoro-alquilo-(C₁-C₄), hidroxilo, alcoxid-(C₁-C₄), trifluoro-alcoxil-(C₁-C₄), cicloalquil-(C₃-C₁₀), alcoxil-(C₁-C₄), cicloalquiloxil-(C₃-C₁₀), aliloxil, alquilil-(C₁-C₄);
- R₂ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo hidroxilo, alquilo-(C₁-C₄), trifluoro-alquilo-(C₁-C₄), perfluoro-alquilo-(C₁-C₄), cicloalquil-(C₃-C₁₀), alcoxil-(C₁-C₄), cicloalquil-(C₃-C₁₀), aliloxil, cicloalquil-(C₃-C₁₀)-alquil-(C₁-C₄);
- Y representa un átomo de hidrógeno o un halógeno; y
- R₃ representa:
 - un grupo fenilo, substituido por uno o varios átomos de halógeno y/o por uno o varios grupos:
 - alquilo-(C₁-C₄),
 - alcoxil-(C₁-C₄),
 - NO₂,
 - ciano,
 - COR₄,
 - SO₂R₄,
 - CO₂R₄, en el cual R₄ representa un grupo alquilo-(C₁-C₄), y
 - (CH₂)_pNR₅R₆, en el cual R₅ y R₆ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno, un

grupo alquilo-(C₁-C₄) o R₅ y R₆ forman juntos con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados un grupo cicloalquil de 5 ó 6 eslabones y q representan 0, 1 ó 2;

• un grupo heterocíclico eventualmente substituido por uno o varios halógenos y/o por uno o varios grupos:

- alquilo-(C₁-C₄),
- hidroxilo,
- alcoxil-(C₁-C₄),
- ciano,
- morfolino,
- trifluoro-alquilo-(C₁-C₄),
- COR₄,
- SO₂R₄, en el cual R₄ es tal como se define en lo que precede,
- (CH₂)_pNR₅R₆, en el cual R₅, R₆ y q son tales como se definen en lo que precede,
- fenilo,
- piridina, y
- SCH₃;

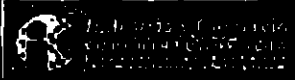
estando el o los átomos de nitrógeno del grupo heterocíclico eventualmente substituidos por un grupo alquilo-(C₁-C₄), estando el o los átomos de nitrógeno del grupo heterocíclico eventualmente bajo su forma de N-óxido;

• un grupo heterocíclico eventualmente substituido por uno o varios halógenos y/o por uno o varios grupos hidroxilos, alquilo-(C₁-C₄) o alcoxil-(C₁-C₄);

- m representa 2, 3 ó 4;
- n representa 0, 1 ó 2; y
- p representa 0, 1, 2 ó 3.

en el estado de base o de sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, en estado de hidratos o de solvatos, así como en forma enantiómeros, de diastereoisómeros y su mezcla.

151



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal Technologies S.A.
Desarrollo de Software y Servicios de Tecnología

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:

Año 47ra1

152

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-043825-00000-0000

Fecha: 2007-05-03 16:07:50 Dep. 2020 NUECREACIONES
Irs. 11 PATENTE/IN Evg: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 152

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 30,132
FECHA : ABRIL 16 DE 2007

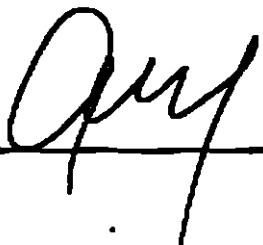
CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ADONACIOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	55800330	16/04/2007	23,650,000.00

CONCEPTO

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	482,000.00

SUM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO 14775 841 046 7



No. 07-043825-00000-0000

Fecha: 2007-05-03 18:07:53 Des. 2020 NUESTRAS
 Folio 11 PATENTE Y Cve: 378 FASE NACIONAL:
 Act 411 PRESENTACION Folio: 132

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

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

154

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	07 43825
	Solicitud internacional	PCT/FR2005/002566
	Fecha inicio fase nacional	19/05/2007
	Trámite	11
	Evento	178
	Actuación	430
	Oficio No.	07949

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. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

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 c), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


CLARA C. DE JAIMES
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 0 JUL 2007
adpall

22