



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



Q7

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-69046

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS DE 2-CARBAMIDA-4-FENILTIAZOL, SU

PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/427 // A61P37/08
A61P35/00 // A61P35/04

71. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

04/07/2008

(FORMA P-10)

SS

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-069046- -00000-0000

Fecha: 2008-07-04 17:02:44 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

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

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **SANOFI-AVENTIS**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: 174 Avenue de France,
75013 Paris,
FranciaDomicilio: Paris,
Francia**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.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 FRAISSE**
c/o sanofi-aventis
Patent Department TriE2/300
20 Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia3. **Pierre CASELLAS**
c/o sanofi-aventis
Patent Department TriE2/300
20 Avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia5. **Stéphane HOURCADE**
c/o sanofi-aventis
Patent Department TriE2/300
20 Avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia2. **Samir JEGHAM**
c/o sanofi-aventis
Patent Department TriE2/300
20 Avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia4. **Daniel FLOUTARD**
c/o sanofi-aventis
Patent Department TriE2/300
20 Avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/FR2007/000007Fecha: 4 de enero de 2007Publicación Internacional No. WO 2007/077394 A1Fecha: 12 de julio de 2007

6

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

7

Clasificación Internacional (51) C07D 417/012 // A61K31/427. // A61P37/08
A61P35/00 // A61P35/04

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	FR	6 de enero de 2006	0600117

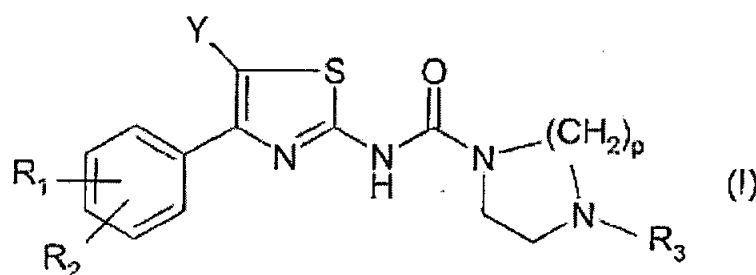
9 **Comprobante de pago No.:** 08-52,321 **Fecha:** 1 de julio de 2008

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

NNJ

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/077394 A1

Descripción:

Páginas 43 en el idioma original

Páginas 44 en español

Reivindicaciones: Número (s) 27

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

179

ME-43

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

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

SANOFI-AVENTIS

1475

7804

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

F-75013 París, Francia, hereby ratify the patent application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys-at-law to represent me (us) before any authorities or persons, exercise or not jurisdiction, especially those administrative, administrative-contencioso-administrative and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; their renewal, transfer, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to these rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

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

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____
por/by _____
Firma _____ Signature _____

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

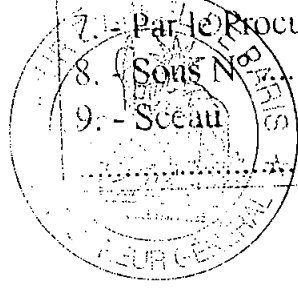
Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. Markus Jacobi
apposée ci-dessous.

NOTAIRE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

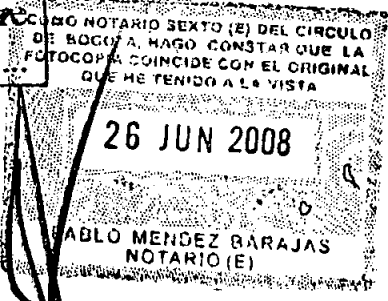
- 1. - République Française
Le présent acte public
- 2. - a été signé par le Notaire
- 3. - agissant en qualité de NOTAIRE
- 4. - est revêtu du sceau de la Cour

ATTESTE

- 5. - à Paris le 21 JUIN 2005
- 6. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel
- 7. - Sous N° 81902/2005
- 8. - Sceau
- 9. - Sceau

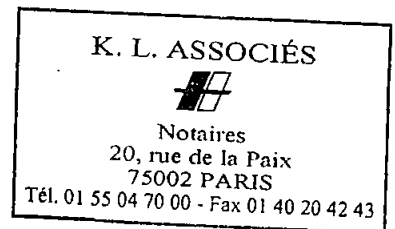


Le. _____



7

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.

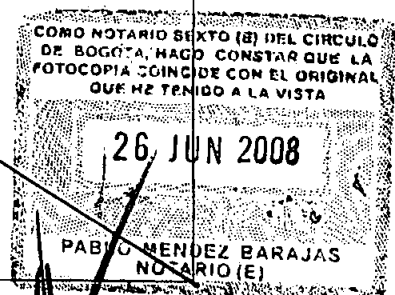
Etabli et signé à Paris

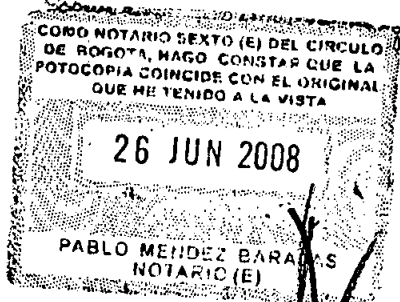
Le 20/06/05

Le Notaire
(signature – cachet)



APOSTILLE (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. Pays :	
2. Le présent acte public	
3. a été signé par	
4. agissant en qualité de	
5. est revêtu du sceau/cachet de/du	
6. Attesté	
7. à	le
8. par	
9. N°	
10. Sceau/cachet :	Signature :





ATTESTATION
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public

2. - a été signé par *M^{re} KACARIE*

3. - agissant en qualité de *notaire*

4. - est revêtu du sceau de *A.C.A. E.T.U.D.E.*

ATTESTE le 21 JUIN 2005

5. - à Paris

7. - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel

8. - Sous N° *81923*

9. - Sceau

Le *[Signature]*

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

LEGALIZACIONES

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

(Firma Ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

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

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

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de: **26 JUN 2008**

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.

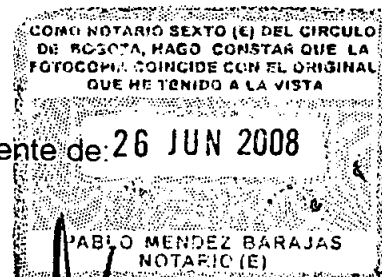
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

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

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION 1448 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCCION OFICIAL
RESOLUCION 1448 DEL
MINISTERIO DE JUSTICIA



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

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

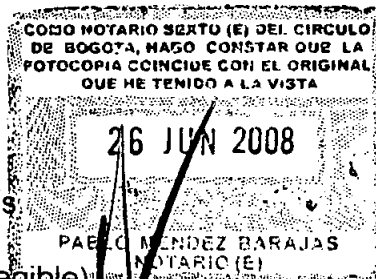
1. País: República Francesa
El presente Documento Público
2. Fue firmado por el Abogado Koenig
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

5. En París
6. El 21 de junio de 2005
7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
8. Bajo el Número 81903
9. Sello/Estampilla:

Sello del Tribunal de Primera Instancia de París

10- Firma: (Ilegible)



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

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION DEL A.T. 8.5
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

[Handwritten signature]
M. EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION DEL A.T. 8.5
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

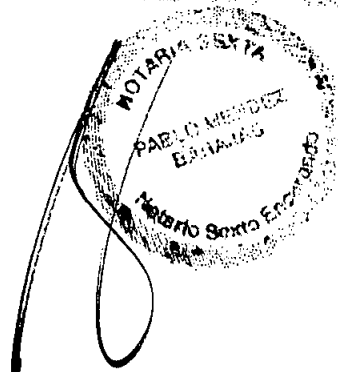
ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

María Eugenia Sami
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN JEFFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
MA(S) PUESTA(S) POR
María Eugenia Sami
IDENTIFICADOS CON C.C. No.(5)
SANTAFE DE BOGOTA ES/LON AUTENTICA(S)
12 JUL 2005



COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
26 JUN 2003
PABLO MENDEZ BUJALES
NOTARIO (E)

[Signature]

370

CAVELIER**ABOGADOS**

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35

BOGOTÁ, 8 - Colombia

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

domiciliado(s)

en

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)

inventor(es) de la invención: Derivados de 2-carbamida-
4-feniltiazol, su preparación y su aplica-
ción en terapéutica

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos),

limitación, a favor de la sociedad

constituida y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la
patente de invención correspondiente en la República de
Colombia.

CESSION

Je (nous), soussigné(s)

CASELLAS Pierre domicilié(s) à C/o Sanofi-aventis, Patent
Department Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, 92160
ANTONY, FRANCE

FLOUTARD Daniel domicilié(s) à C/o Sanofi-aventis, Patent
Department Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, 92160
ANTONY, FRANCE

FRAISSE Pierre domicilié(s) à C/o Sanofi-aventis, Patent
Department Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron,
92160 ANTONY, FRANCE

HOURCADE Stéphane domicilié(s) à C/o Sanofi-aventis, Patent
Department Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron,
92160 ANTONY, FRANCE

JEGHAM Samir domicilié(s) à C/o Sanofi-aventis, Patent
Department Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, 92160
ANTONY, FRANCE

déclare (déclarons) sous serment être le(s) seul(s) et véritable(s)

inventeur(s) de l'invention:

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

déclare (déclarons) en outre céder et transférer sans limitation
au profit de la société

sanofi-aventis

une société constituée et existant selon les lois de France

domiciliée à 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE

Tous les droits inhérents à cette invention et que cette
société est autorisée à solliciter en son nom le brevet
correspondant en République de Colombie.



Dado y firmado hoy/ Fait et signé le 30 May, 2008
en/à Montpellier
Firma Signature

CASELLAS Pierre

FLOUTARD Daniel

FRAISSE Pierre

HOURCADE Stéphane

JEGHAM Samir

Je soussigné Me **Hervé POMMERY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Monsieur Pierre CASELLAS
Daniel FLOUTARD; Pierre FRAISSE; Stéphane
HOURCADE; Samir JEGHAM
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.

APOSTILLE

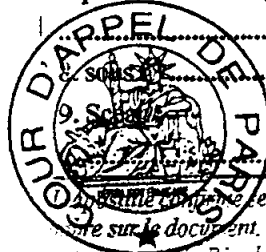
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par Me POMMERY3. agissant en qualité de notaire4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude5. à Paris Attesté6. le 05 JUIN 2008

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

53766

10. Signature:

La présente apostille certifie seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou
du timbre apposés sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est
vrai.

TRADUCCION OFICIAL NO. 572/2008-.

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL POR RESOLUCION NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE, 1972.

CESION

NOSOTROS, ABAJO FIRMANTES:

CASELLAS PIERRE, domiciliado en C/O Sanofi-Aventis, Patent Departament Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, 92160 ANTONY, FRANCIA

FLOUTARD DANIEL, domiciliado en C/O Sanofi-Aventis, Patent Departamen Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, 92160 ANTONY, FRANCIA

FRAISSE PIERRE, domiciliado en C/O Sanofi-Aventis, Patent Departamen Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, 92160 ANTONY, FRANCIA

HOURCADE STEPHANE, domiciliado en C/O Sanofi-Aventis, Patent Departament Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, 92160 ANTONY, FRANCIA

JEGHAM SAMIR, domiciliado en C/O Sanofi-Aventis, Patent Departamen Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, 92160 ANTONY, FRANCIA

Declaramos bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de la invención:

DERIVADOS DE 2-CARBAMIDE-4-PHENILTHIAZOLE, SU PREPARACION SU APLICACIÓN TERAPEUTICA

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin limitación a favor de la sociedad

SANOFI-AVENTIS

constituida y existente de conformidad con las leyes de FRANCIA, domiciliada en 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

FIRMADO: CASELLAS PIERRE

FIRMADO: FLOUTARD DANIEL

FIRMADO: FRAISSE PIERRE

FIRMADO: HOURCADE STEPHANE

FIRMADO: JEGHAM SAMIR



TRADUCCION OFICIAL NO. 572/2008-.

EL SUSCRITO ABOGADO **HERVE POMMERY**, NOTARIO DE PARIS, CERTIFICA MATERIALMENTE LAS FIRMAS DE LOS SEÑORES **PIERRE CASELLAS; DANIEL FLOUTARD; PIERER FRAISSE; STEPHANE HOURCADE; SAMIR JEGHAM**, PUESTAS EN EL PRESENTE DOCUMENTO. ESTA CERTIFICACION NO CONLLEVA NINGUNA VERIFICACION ACERCA DE LA EXACTITUD DE LOS HECHOS Y ACTOS MENCIONADOS EN EL PRESENTE DOCUMENTO.

FIRMADO: **HERVE POMMERY**, NOTARIO ASOCIADO DE PARIS.
HAY SELLO DEL NOTARIO.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2008 JUL -2 A 11: 35
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: REPUBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: EL **ABOGADO POMMERY**
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

5. EN: PARIS
6. EL: 5 DE JUNIO DE 2008
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: **53766**
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: ARNAUD

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
783929
HELENA URIBE DE LEMOINE
MINISTERIO DE JUSTICIA
ASISTENTES INDIADAS

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla del documento. No implica que el contenido del documento sea verdadero ni que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
12 juillet 2007 (12.07.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/077394 A1

- (51) Classification internationale des brevets :
C07D 417/12 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)
C07D 277/46 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/000007

(22) Date de dépôt international : 4 janvier 2007 (04.01.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0600117 6 janvier 2006 (06.01.2006) FR

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

(72) Inventeurs; et

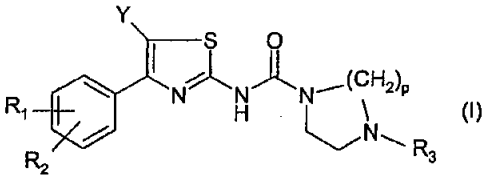
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : FRAISSE,
Pierre [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Patent Department Tri
E2/300, 20 avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).
JEGHAM, Samir [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Patent De-
partment Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, F-92160
Antony (FR). CASELLAS, Pierre [FR/FR]; c/o sanofi-
aventis, Patent Department Tri E2/300, 20 avenue Ray-
mond Aron, F-92160 Antony (FR). FLOUTARD, Daniel
[FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Patent Department Tri E2/300,
20 avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). HOUR-
CADE, Stéphane [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Patent De-
partment Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, F-92160
Antony (FR).
- (74) Mandataire : LE PENNEC, Magali; Sanofi-aventis, 174
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, 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, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :
— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues
- En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

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

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



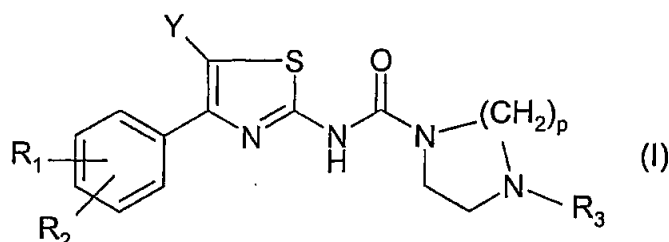
- (57) Abstract: The invention relates to 2-carbamide-4-phenylthiazole derivatives having the following general formula (I). The invention also relates to pharmaceutical compositions containing a compound of general formula (I).
- (57) Abrégé : L'invention a pour objet des dérivés de 2-carbamide-4-phenylthiazole, de formule générale (I) suivante. L'invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule générale (I).

WO 2007/077394 A1

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

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

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



10 dans laquelle :

- R_1 représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe (C₁-C₈)alkyle, trifluoro(C₁-C₄)alkyle, -OH, -O-(C₁-C₈)alkyle, -O-trifluoro(C₁-C₈)alkyle, -O-(C₁-C₈)alkyle-(C₃-C₁₀)cycloalkyle, -O-(C₃-C₁₀)cycloalkyle, -O-CH₂-CH=CH₂, -S-(C₁-C₄)alkyle ;

15 - R_2 représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe -OH, (C₁-C₈)alkyle, trifluoro(C₁-C₄)alkyle, perfluoro(C₁-C₄)alkyle, (C₃-C₁₀)cycloalkyle, -O-(C₁-C₈)alkyle, -O-(C₁-C₈)alkyle-(C₃-C₁₀)cycloalkyle, -O-(C₃-C₁₀)cycloalkyle, -O-CH₂-CH=CH₂, -(C₁-C₈)alkyle-(C₃-C₈)cycloalkyle ;

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

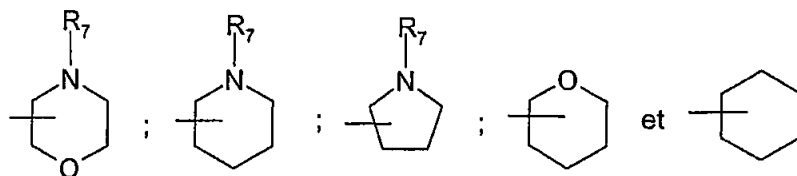
20 - p représente 2 ou 3 ;

- R_3 représente :

a1) un groupe de formule -(CH₂)_a-A

où a représente 1, 2, 3 ou 4, et A est sélectionné dans le groupe constitué par :

25



où R_7 est sélectionné dans le groupe constitué par :

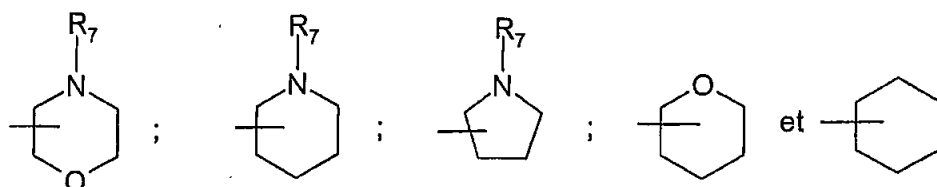
- -(C₁-C₈)alkyle-COO-(C₁-C₈)alkyle,

- -CO-(C₁-C₈)alkyle où l'alkyle est substitué par au moins un atome d'halogène,
- -(C₃-C₁₀)cycloalkyle,
- phényle,
- 5 • -COO-(C₃-C₁₀)cycloalkyle,
- -SO₂-(C₁-C₈)alkyle où l'alkyle est substitué par au moins un atome d'halogène,
- -SO₂-phényle où le phényle est substitué par au moins un groupe -O-(C₁-C₈)alkyle,
- 10 • -SO₂-hétéroaryle où l'hétéroaryle est un pyrazole, un isoxazole ou un imidazole et où l'hétéroaryle est indépendamment substitué par au moins un groupe choisi parmi halogène ou -(C₁-C₈)alkyle,
- -SO₂-N((C₁-C₈)alkyle)₂,
- -SO₂-OH,
- 15 • -SO₂-(C₃-C₁₀)cycloalkyle,
- -CO-NH((C₁-C₈)alkyle),
- -(C₁-C₈)alkyle-CN,
- -(C₁-C₈)alkyle-imidazole,
- -(C₁-C₈)alkyle-COOH,
- 20 • -(C₁-C₈)alkyle-COO⁻M⁺,
- -(C₁-C₈)alkyle-OH,
- -(C₁-C₈)alkyle-tétrazole,
- -(C₁-C₈)alkyle-CO-NH₂,
- -(C₁-C₈)alkyle-CO-NH((C₁-C₈)alkyle),
- 25 • -(C₁-C₈)alkyle-CO-NH((C₃-C₁₀)cycloalkyle),
- -(C₁-C₈)alkyle-CO-N((C₁-C₈)alkyle)((C₃-C₁₀)cycloalkyle),
- -(C₁-C₈)alkyle-CO-N((C₁-C₈)alkyle)₂,
- -(C₁-C₈)alkyle-CO-N((C₃-C₁₀)cycloalkyle)₂,

où M⁺ est un cation de métal alcalin choisi parmi Li⁺, Na⁺ et K⁺, et lorsqu'il y a deux substituants alkyle ou cycloalkyle lié à l'atome d'azote, ils peuvent être indépendamment identiques ou différents ;

a2) un groupe de formule -CO(CH₂)_b-A

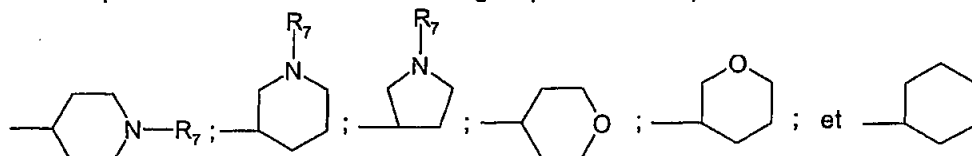
où b représente 0, 1, 2, 3 ou 4, et A est sélectionné dans le groupe constitué par :



où R_7 est tel que défini précédemment ;

a3) un groupe -B

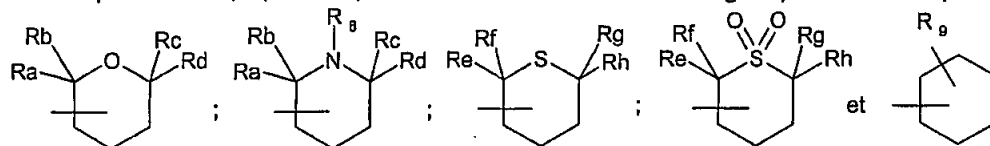
5 dans lequel B est sélectionné dans le groupe constitué par :



où R_7 est tel que défini précédemment ;

a4) un groupe de formule $-(CH_2)_a-C$

10 où a représente 1, 2, 3 ou 4, et C est sélectionné dans le groupe constitué par :



où :

- R_8 est sélectionné dans le groupe constitué par :

- un atome d'hydrogène,
- 15 • un groupe (C_1-C_8) alkyle,
- $-(C_1-C_8)$ alkyle-COO- (C_1-C_8) alkyle,
- -CO- (C_1-C_8) alkyle où l'alkyle est éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène,
- $-(C_3-C_{10})$ cycloalkyle,
- 20 • phényle,
- -COO- (C_3-C_{10}) cycloalkyle,
- -SO₂- (C_1-C_8) alkyle où l'alkyle est éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène,
- -SO₂-phényle où le phényle est éventuellement substitué par au moins un
- 25 groupe -O- (C_1-C_8) alkyle,
- -SO₂-hétéroaryle où l'hétéroaryle est un pyrazole, un isoxazole ou un imidazole et où l'hétéroaryle est éventuellement indépendamment substitué par au moins un groupe choisi parmi halogène ou $-(C_1-C_8)$ alkyle,

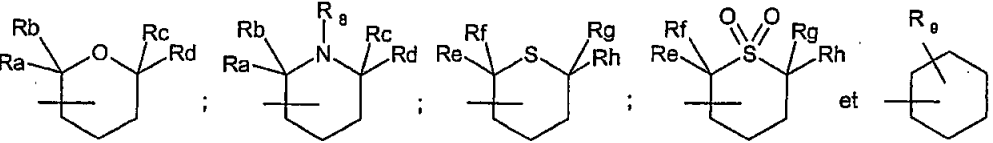
- -SO₂-N((C₁-C₈)alkyle)₂,
- -SO₂-OH,
- -SO₂-(C₃-C₁₀)cycloalkyle,
- -CO-NH((C₁-C₈)alkyle),
- 5 • -(C₁-C₈)alkyle-CN,
- -(C₁-C₈)alkyle-imidazole,
- -(C₁-C₈)alkyle-COOH,
- -(C₁-C₈)alkyle-COO⁻M⁺,
- -(C₁-C₈)alkyle-OH,
- 10 • -(C₁-C₈)alkyle-tétrazole,
- -(C₁-C₈)alkyle-CO-NH₂,
- -(C₁-C₈)alkyle-CO-NH((C₁-C₈)alkyle),
- -(C₁-C₈)alkyle-CO-NH((C₃-C₁₀)cycloalkyle),
- -(C₁-C₈)alkyle-CO-N((C₁-C₈)alkyle)((C₃-C₁₀)cycloalkyle),
- 15 • -(C₁-C₈)alkyle-CO-N((C₁-C₈)alkyle)₂,
- -(C₁-C₈)alkyle-CO-N((C₃-C₁₀)cycloalkyle)₂,

où M⁺ est un cation de métal alcalin choisi parmi Li⁺, Na⁺ et K⁺, et lorsqu'il y a deux substituants alkyle ou cycloalkyle lié à l'atome d'azote, ils peuvent être indépendamment identiques ou différents;

- 20 - R₉ est sélectionné dans le groupe constitué par: hydroxyle, O-(C₁-C₈)alkyle, -O-trifluoro(C₁-C₈)alkyle, -O-(C₁-C₈)alkyle-(C₃-C₁₀)cycloalkyle, -O-(C₃-C₁₀)cycloalkyle,
- R_a, R_b, R_c et R_d sont indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, étant donné qu'au moins l'un des R_a, R_b, R_c et R_d est un groupe méthyle ;
- 25 - R_e, R_f, R_g et R_h sont indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle;

a5) un groupe de formule -CO(CH₂)_b-C

où b représente 0, 1, 2, 3 ou 4, et C est sélectionné dans le groupe constitué par :

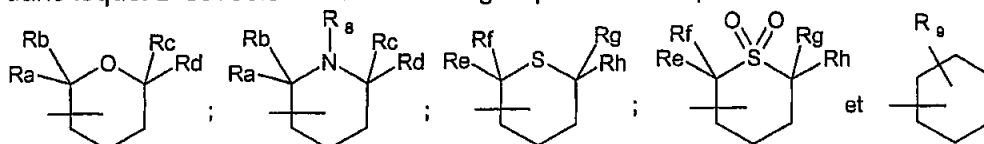


où :

- R₈, R₉, R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g et R_h sont tels que définis précédemment,

a6) un groupe -D

dans lequel D est sélectionné dans le groupe constitué par :



où :

- $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g$ et R_h sont tels que définis précédemment,
 5 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrates ou de solvats.

Un halogène préféré est un fluor.

- 10 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.

- 15 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.

20

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.

25

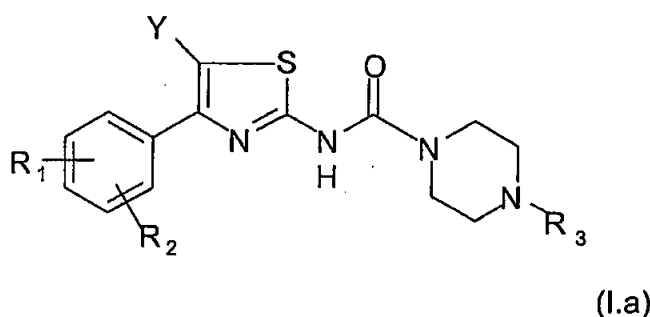
Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- C_{t-z} où t et z peuvent prendre les valeurs de 1 à 10, une chaîne carbonée pouvant avoir de t à z atomes de carbone, par exemple C_{1-3} une chaîne carbonée qui peut avoir de 1 à 3 atomes de carbone ;
- 30 - un atome d'halogène est par exemple un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un atome d'halogène. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertibutyle, pentyle, 2-fluoroéthyle, etc ;
- 35 - un groupe cycloalkyle : un groupe alkyle cyclique. A titre d'exemples, on peut

citer les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, etc ;

- un groupe perfluoroalkyle : un radical alkyle, tel que défini précédemment, pour lequel tous les atomes de carbone sont substitués par des atomes de fluor.

- 5 Parmi les composés objets de l'invention, on peut notamment citer les composés de formule (I.a) suivante :



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

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

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

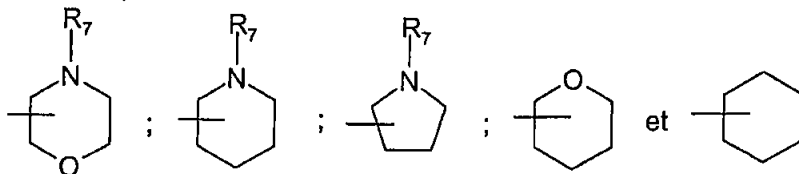
- 15 Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer les composés pour lesquels :

- R_1 représente un groupe $-O-(C_1-C_8)$ alkyle et/ou;
- R_2 représente un groupe (C_1-C_8) alkyle, (C_3-C_{10}) cycloalkyle, perfluoro (C_1-C_4) alkyle ou $-O-(C_1-C_8)$ alkyle.

Parmi ces composés, on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels :

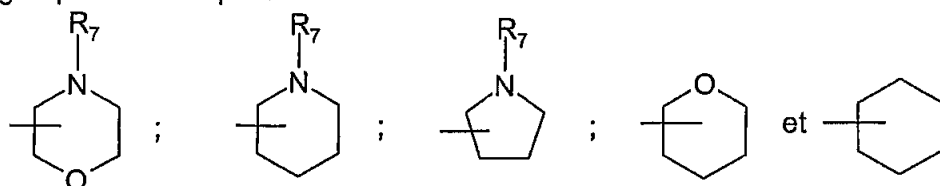
- 20 - R_1 représente un groupe $-O-(C_1-C_8)$ alkyle et/ou;
- R_2 représente un groupe (C_1-C_8) alkyle, (C_3-C_{10}) cycloalkyle ou $-O-(C_1-C_8)$ alkyle.

- 25 Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un premier groupe de composés de formule générale (I) ou (I.a) dans laquelle R_3 représente un groupe de formule $-(CH_2)_a-A$ où a représente 1, 2, 3 ou 4, et A est sélectionné dans le groupe constitué par :



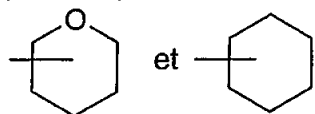
où R_7 , R_1 , R_2 , Y et p sont tels que définis précédemment.

Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un deuxième groupe de composés de formule générale (I) ou (I.a) dans laquelle R_3 représente un groupe de
5 formule $-\text{CO}(\text{CH}_2)_b\text{-A}$ où b représente 0, 1, 2, 3 ou 4, et A est sélectionné dans le groupe constitué par :



où R_7 , R_1 , R_2 , Y et p sont tels que définis précédemment.

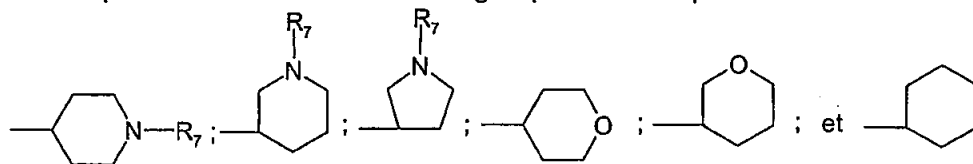
10 Parmi les composés objets de l'invention précédemment cités dans le premier groupe et dans le deuxième groupe, on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels A est sélectionné dans le groupe constitué par :



où R_1 , R_2 , Y et p sont tels que définis précédemment.

15

Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un troisième groupe de composés de formule générale (I) ou (I.a) dans laquelle R_3 représente un groupe $-\text{B}$ dans lequel B est sélectionné dans le groupe constitué par :



20 où R_7 , R_1 , R_2 , Y et p sont tels que définis précédemment.

Parmi les composés objets de l'invention cités jusqu'ici, on peut citer un premier sous-groupe de composés pour lesquels R_7 est sélectionné dans le groupe constitué par

- 25
- $-(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{alkyle-COO-(C}_1\text{-C}_8)\text{alkyle}$,
 - $-\text{CO-(C}_1\text{-C}_8)\text{alkyle}$ où l'alkyle est substitué par au moins un atome d'halogène,
 - $-(\text{C}_3\text{-C}_{10})\text{cycloalkyle}$,
 - phényle,

- -SO₂-(C₁-C₈)alkyle où l'alkyle est substitué par au moins un atome d'halogène,
- -SO₂-phényle où le phényle est substitué par au moins un groupe -O-(C₁-C₈)alkyle,
- 5 • -SO₂-hétéroaryle où l'hétéroaryle est un pyrazole ou un isoxazole ou un imidazole et où l'hétéroaryle est indépendamment substitué par au moins un groupe choisi parmi halogène ou -(C₁-C₈)alkyle,
- -SO₂-N((C₁-C₈)alkyle)₂,
- -SO₂-OH,
- 10 • -CO-NH((C₁-C₈)alkyle),
- -(C₁-C₈)alkyle-CN,
- -(C₁-C₈)alkyle-COOH,
- -(C₁-C₈)alkyle-COO⁻M⁺,
- -(C₁-C₈)alkyle-OH,
- 15 • -(C₁-C₈)alkyle-tétrazole,
- -(C₁-C₈)alkyle-CO-NH₂,

où M⁺ est un cation de métal alcalin choisi parmi Li⁺, Na⁺ et K⁺, et lorsqu'il y a deux substituants alkyle ou cycloalkyle lié à l'atome d'azote, ils peuvent être indépendamment identiques ou différents. Ainsi qu'un deuxième sous-groupe de

20 composés pour lesquels R₇ représente -SO₂-(C₃-C₁₀)cycloalkyle.

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

- [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-
- 25 Cyclopropyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
- [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(1-
- Isopropylcarbamoyl-pipéridin-3-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
- [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(1-
- Cyclopropanesulfonyl-pipéridin-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
- 30 ester éthylique de l'acide 3-((R)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-pipérazin-1-ylméthyl}-pipéridin-1-yl)-propionique,
- acide 3-((R)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-pipérazin-1-ylméthyl}-pipéridin-1-yl)-propionique,
- ester éthylique de l'acide 4-((R)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-
- 35 ylcarmoyl]-pipérazin-1-ylméthyl}-pipéridin-1-yl)-butyrique,
- acide 4-((R)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-pipérazin-1-ylméthyl}-pipéridin-1-yl)-butyrique,

- ester éthylique de l'acide 5-((R)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-pipérazin-1-ylméthyl}-pipéridin-1-yl)-pentanoïque,
acide 5-((R)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-pipérazin-1-ylméthyl}-pipéridin-1-yl)-pentanoïque,
5 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-Cyclohexyl-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique.
Plus particulièrement, on peut citer le composé suivant : [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique.
10

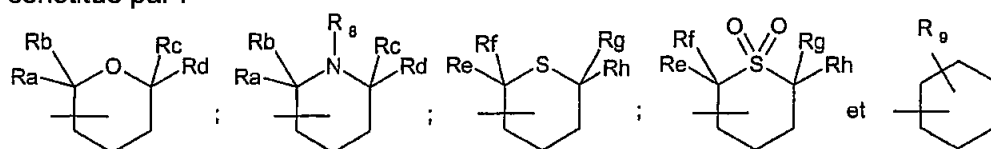
Parmi les composés de formule (I) de l'invention cités jusqu'ici, on peut encore notamment citer les composés suivants :

- 15 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Cyclopropyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Carbamoylméthyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
20 acide ((S)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-pipérazin-1-ylméthyl}-pipéridin-1-yl)-acétique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-5-fluoro-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Cyclopropyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
25 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
ester éthylique de l'acide ((S)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-pipérazin-1-ylméthyl}-pipéridin-1-yl)-acétique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[(R)-1-(2-Cyano-éthyl)-pipéridin-3-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
30 sel de sodium de l'acide 3-((R)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-pipérazin-1-ylméthyl}-pipéridin-1-yl)-propionique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[(R)-1-(2-Carbamoyl-éthyl)-pipéridin-3-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
35 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((R)-1-Cyclopropyl-pipéridine-3-carbonyl)-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-butyl-2-éthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Cyclopropyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclopentyl-2-éthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Cyclopropyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
40

- [4-(5-butyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Cyclopropyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
- [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Cyanométhyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
- 5 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((R)-1-Cyclopropyl-pipéridin-3-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
- [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(1-Cyclopropyl-pipéridin-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
- [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Cyclopropanesulfonyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
- 10 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-phényl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
- acide 2-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-pipérazin-1-ylméthyl}-pipéridine-1-sulfonique,
- 15 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[(S)-1-(2-Hydroxy-éthyl)-pipéridin-3-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
- [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[(S)-1-(2,2,2-Trifluoro-acétyl)-pipéridin-3-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
- [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-5-fluoro-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-
- 20 (Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
- [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Diméthylsulfamoyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
- [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[(S)-1-(2H-Tetrazol-5-ylméthyl)-pipéridin-3-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
- 25 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(5-Chloro-1,3-diméthyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
- [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(1,3-Diméthyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
- 30 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(1,5-Diméthyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
- [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(1-Méthyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
- [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(5-Méthyl-isoxazole-4-sulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
- 35 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(1-Méthyl-1H-imidazole-4-sulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
- [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(1-Diméthylsulfamoyl-pipéridin-2-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
- 40 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(2,2,2-Trifluoro-ethanesulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
- [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(4-Méthoxy-benzenesulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,

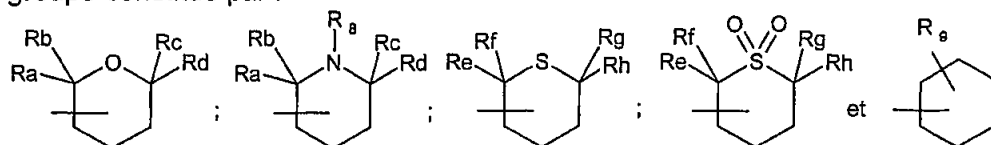
- [4-(5-cyclopentyl-2-éthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(3,5-Diméthyl-isoxazole-4-sulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
 5 [4-(5-butyl-2-éthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[(S)-1-(1-Méthyl-1H-imidazole-4-sulfonyl)-pipéridin-3-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
 10 [4-(5-cyclohexyl-2-éthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
 [4-(5-cyclopentyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
 [4-(5-butyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
 15 [4-(2-méthoxy-5-propoxyphényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
 [4-(5-propyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
 [4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]- amide de l'acide 4-(tétrahydro-pyran-4-yl)-[1,4]diazépane-1-carboxylique.

Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un quatrième groupe de composés de formule générale (I) ou (I.a) dans laquelle R_3 représente un groupe de formule $-(CH_2)_a-C$ où a représente 1, 2, 3 ou 4, et C est sélectionné dans le groupe
 25 constitué par :



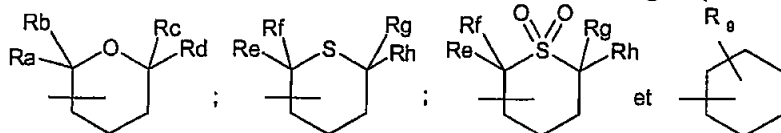
où R_8 , R_9 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g , R_h , R_1 , R_2 , Y et p sont tels que définis précédemment.

30 Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un cinquième groupe de composés de formule générale (I) ou (I.a) dans laquelle R_3 représente un groupe de formule $-CO(CH_2)_b-C$ où b représente 0, 1, 2, 3 ou 4, et C est sélectionné dans le groupe constitué par :



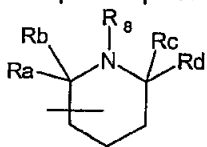
où R_8 , R_9 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g , R_h , R_1 , R_2 , Y et p sont tels que définis précédemment.

- 5 Parmi les composés objets de l'invention précédemment cités dans le quatrième groupe et dans le cinquième groupe, on peut citer un premier sous-groupe de composés pour lesquels C est sélectionné dans le groupe constitué par :



où R_9 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g , R_h , R_1 , R_2 , Y et p sont tels que définis précédemment.

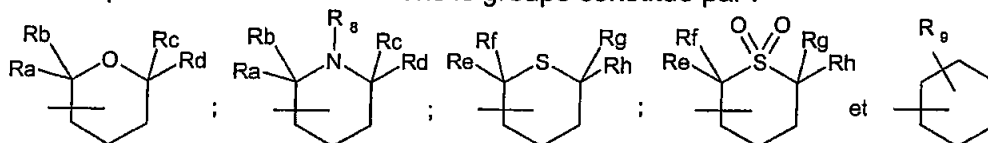
- 10 Parmi les composés objets de l'invention précédemment cités dans le quatrième groupe et dans le cinquième groupe, on peut citer un deuxième sous-groupe de composés pour lesquels C représente :



où R_8 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_1 , R_2 , Y et p sont tels que définis précédemment.

15

Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un sixième groupe de composés de formule générale (I) ou (I.a) dans laquelle R_3 représente un groupe $-D$ dans lequel D est sélectionné dans le groupe constitué par :



- 20 où R_8 , R_9 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g , R_h , R_1 , R_2 , Y et p sont tels que définis précédemment. Parmi ce sixième groupe, on peut citer un sous-groupe de composés pour lesquels R_8 est un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_8) alkyle alkyle.

- 25 Parmi les composés de formule (I) de l'invention cités dans les troisième, quatrième, cinquième groupes et leurs sous-groupes, on peut notamment citer les composés suivants :

[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(1,1-Dioxo-hexahydro-1 λ^6 -thiopyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,

- [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(4-Hydroxy-cyclohexyl)-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(1,2,2,6,6-Pentaméthyl-pipéridin-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
5 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(2,2,6,6-Tetraméthyl-pipéridin-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(2,2-Diméthyl-tetrahydro-pyran-4-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
10 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-thiopyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique.

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

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

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

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

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

On entend par groupe Z dans ce qui suit, un groupe partant ou un dérivé fonctionnel d'acide carboxylique, tel qu'un chlorure d'acide, un anhydride mixte ou symétrique,

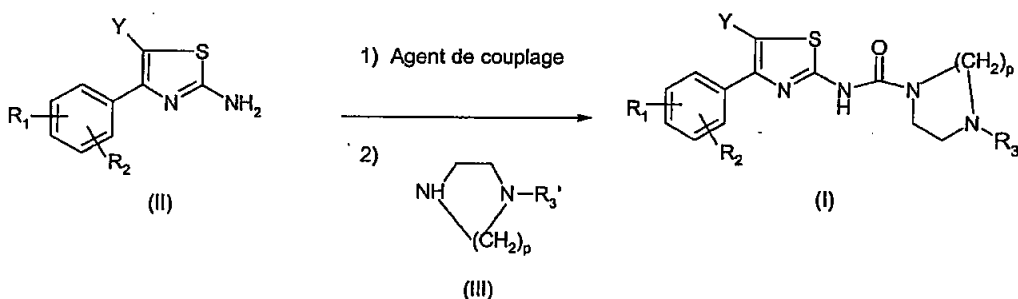
ou encore l'acide opportunément activé par exemple avec l'hexafluoro phosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino) phosphonium (BOP), le O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tétraméthyluronium hexafluorophosphate (HBTU) ou le O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tétraméthyluronium tétrafluoroborate (TBTU).

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

Les composés de l'invention peuvent être préparés selon différentes méthodes décrites dans la présente demande de brevet. Selon un autre aspect, la présente
15 invention se rapporte aux procédés de préparation des produits de formule (I) et leurs produits intermédiaires.

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

Schéma 1



20 Selon le schéma 1, les composés de l'invention sont obtenus par couplage du dérivé aminothiazole de formule (II) dans laquelle R_1 , R_2 , Y sont tels que définis dans ce qui précède, avec un dérivé amine de formule (III) dans laquelle R'_3 représente un groupe précurseur de R_3 ou un groupe R_3 tel que défini dans ce qui précède et p est tel que défini dans ce qui précède.
25

Les dérivés aminothiazole de formule (II) peuvent être obtenus selon les méthodes décrites dans la demande de brevet WO2004/096798.

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

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

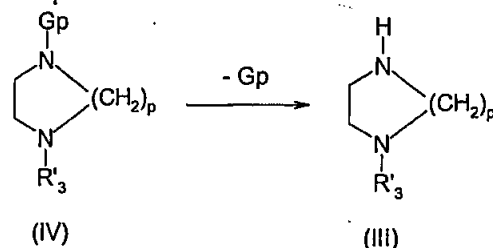
- 5 La réaction peut être réalisée dans différents solvants, par exemple le dichlorométhane, le diméthylformamide, le toluène, en présence d'une base telle que la triéthylamine, K_2CO_3 , à une température variant de 0°C à 100 °C.

- 10 Les dérivés aminés de formule (III) sont connus ou peuvent être préparés selon les méthodes décrites notamment dans le document WO 87/01706 ou selon les méthodes décrites dans ce qui suit.

Dans ce qui suit, les groupes A' et C' représentent respectivement un groupe précurseur du groupe A ou C, ou un groupe A ou C tels que définis précédemment.

- 15 Les composés de formule (III) dans laquelle R'_3 représente un groupe précurseur de R_3 ou un groupe R_3 tel que défini dans ce qui précède et dans laquelle p est tel que défini dans ce qui précède, sont obtenus à partir de composés de formule (IV) par déprotection de l'azote de la pipérazine ou de l'homo-pipérazine protégée selon des méthodes connues de l'homme du métier ou décrites dans la littérature (WO03/104230 et WO03/057145).

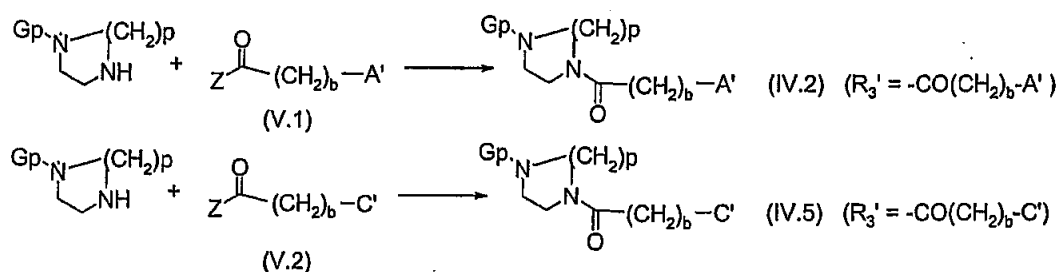
- 20 A titre d'exemple, on peut procéder comme suit :



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

- 25 Les composés de formule (IV), dans laquelle R'_3 représente un groupe précurseur du groupe R_3 avec R_3 représentant un groupe $-\text{CO}(\text{CH}_2)_b\text{-A}$ ou $-\text{CO}(\text{CH}_2)_b\text{-C}$ (composés de formule (IV.2) ou (IV.5)), peuvent également être obtenus selon le schéma 2 suivant :

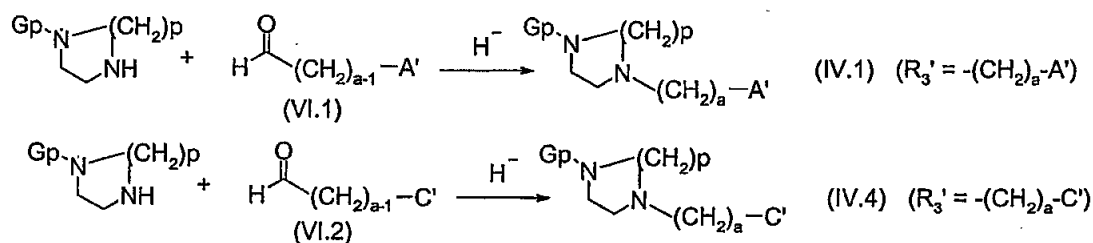
Schéma 2



Selon le schéma 2, une pipérazine ou une homo-pipérazine mono-protégée (Gp = BOC ou Gp = Benzyle) réagit avec un composé de formule (V.1) ou (V.2) dans lequel Z représente un groupe partant, ou un groupe issu de l'activation d'une fonction acide carboxylique, pour donner respectivement le composé de formule (IV.2) ou (IV.5) par acylation ou couplage de type peptidique en présence d'une base telle que K₂CO₃, la triéthylamine, la diisopropylethylamine ou le carbonate de césium éventuellement en présence d'un réactif de couplage comme le BOP, le TBTU ou le CDI, dans un solvant comme par exemple le THF, l'acétonitrile ou le DMF à des températures allant de 0°C à 150°C.

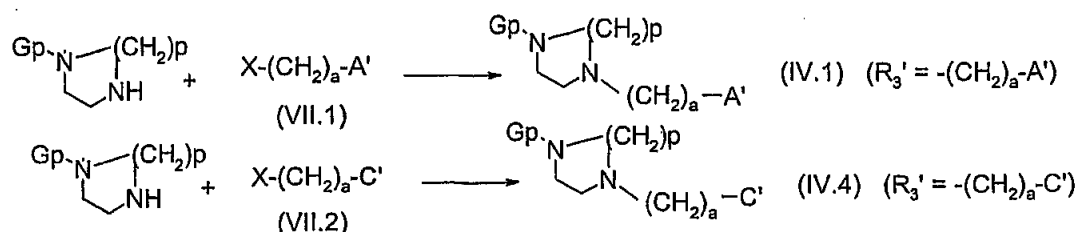
Les composés de formule (IV), dans laquelle R₃ représente un groupe précurseur du groupe R₃ avec R₃ représentant un groupe -(CH₂)_a-A ou -(CH₂)_a-C (composés de formule (IV.1) ou (IV.4)), peuvent également être obtenus selon le schéma 3 suivant :

Schéma 3



Selon ce procédé, une pipérazine ou une homo-pipérazine mono-protégée (Gp = BOC ou Gp = Benzyle) réagit avec un aldéhyde de formule (VI.1) ou (VI.2) pour donner respectivement le composé de formule (IV.1) ou (IV.4) dans les conditions d'une réaction d'amination réductrice en présence d'un agent réducteur tel que NaHB(OAc)₃, NaBH₃CN dans un solvant tel que le 1,2-dichloroéthane, le dichlorométhane, le méthanol, le THF à des températures allant de 0°C à 70°C (Synth. Commun., 1998, 28 (10), 1897-1905, J. Org. Chem., 1992, 57 (11), 3218-3225, J. Org. Chem, 1996, 61, 3849-3862, Tetrahedron Lett., 1990, 31, 5595-5598). Alternativement, les composés de formule (IV.1) et (IV.4) peuvent être synthétisés par une réaction de substitution selon le procédé illustré dans le schéma 4 suivant :

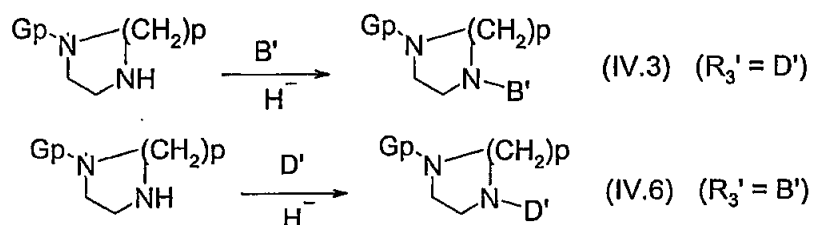
Schéma 4



Selon le schéma 4, une pipérazine ou une homo-pipérazine mono-protégée (Gp = BOC ou Gp = Benzyle) réagit avec un composé de formule (VII.1) ou (VII.2) dans laquelle X représente un groupe partant pour donner respectivement le composé de formule (IV.1) ou (IV.4). La réaction est réalisée sans solvant ou dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, le diméthylformamide, le toluène, ou l'acétonitrile en l'absence de base ou en présence d'une base telle que la triéthylamine ou K_2CO_3 , à des températures variant de la température ambiante à 200°C , pendant une durée de 1 à 24 heures.

Les composés de formule (IV), dans laquelle R_3' représente un groupe précurseur du groupe R_3 avec R_3 représentant un groupe -B ou -D (composés de formule (IV.3) ou (IV.6)), peuvent être préparés par réaction d'une pipérazine ou d'une homo-pipérazine mono-protégée (Gp = BOC ou Gp = Benzyle) et d'une cétone B' précurseur de B ou bien d'une cétone D' précurseur de D, par réaction d'amination réductrice en présence d'un agent réducteur tel que NaHB(OAc)_3 , NaBH_3CN dans un solvant tel que le 1,2-dichloroéthane, le méthanol, le dichlorométhane, le THF à des températures allant de 0°C à 70°C selon le schéma ci-après :

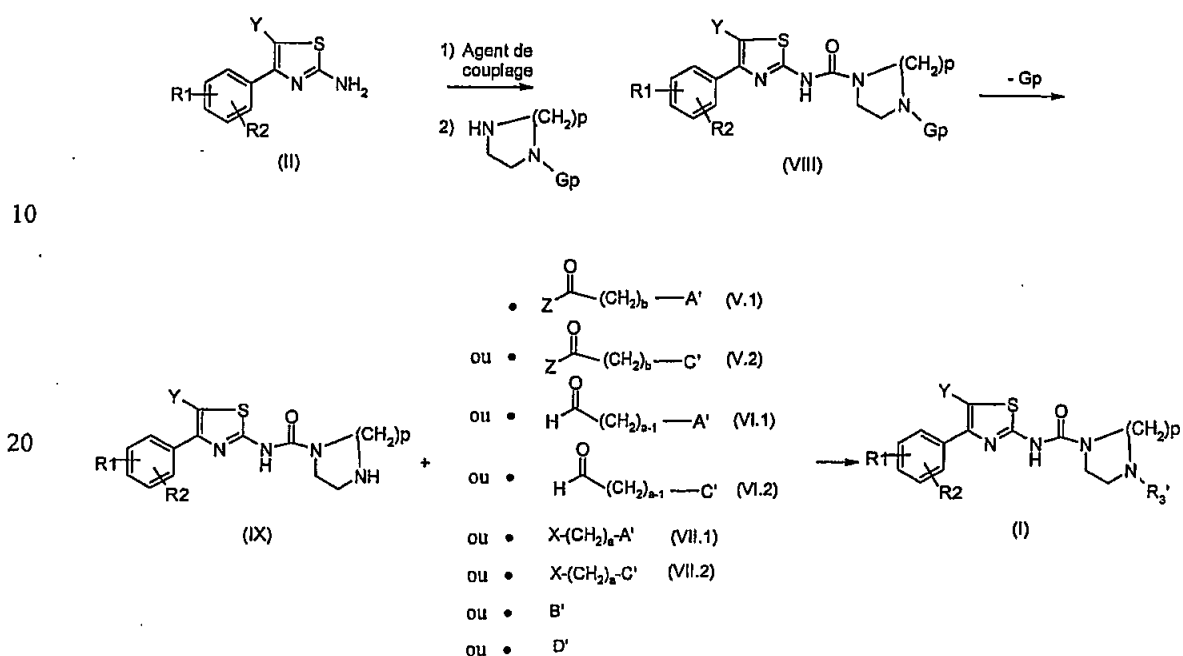
Schéma 5



Les cétones B' et D' utilisées sont commerciales ou peuvent être synthétisées selon les méthodes décrites dans *Organic Process Research & Development*, 2004, 8, 939; *Synthesis*, 1989, 10, 767

Les composés de formule (I) peuvent aussi être préparés selon le schéma 6 ci-après.

Schéma 6



30 Selon le schéma 6, le dérivé aminothiazole de formule (II) tel que défini dans ce qui précède est couplé à une pipérazine ou une homo-pipérazine mono-protégée (Gp = BOC ou Gp = Benzyle) pour donner le composé de formule (VIII).

La réaction est conduite dans les mêmes conditions que celles décrites ci-dessus pour le schéma 1.

35 Le composé de formule (VIII) est ensuite déprotégé pour conduire au composé de formule (IX), selon les méthodes connues de l'homme du métier, qui est mis à réagir avec un composé de formule (V.1), (V.2), (VI.1), (VI.2), (VII.1) ou (VII.2), ou avec une cétone de formule B' ou de formule D' telles que définis précédemment. Cette réaction est réalisée selon les procédés décrits précédemment pour les synthèses

40 des intermédiaires de formule (IV).

Dans les schémas généraux de synthèse, les composés de départ et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des

45 méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier.

Les exemples qui suivent décrivent la préparation de composés conformes à l'invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau I, qui illustre les structures chimiques de quelques composés selon

50 l'invention.

Dans les préparations et exemples qui suivent :

- CyHex = un groupe cyclohexyle ;
 - DSC = di-(N-succinimidyl)carbonate
 - 5 - CDI = 1,1'-carbonyl-diimidazole
 - DCE = dichloroéthane
 - TBME = *tert*-butyl-methyl-ether
 - TA = température ambiante,
 - DCM = dichlorométhane,
 - 10 - DIPEA = diisopropyléthylamine,
 - THF = tétrahydrofuranne,
 - BOP = benzotriazole-1-yle-oxy-tris(diméthylamino)-phosphonium hexafluorophosphate,
 - DMF = diméthylformamide,
 - 15 - Boc = *tert*butyloxycarbonyl,
 - TFA = trifluoroacétique acid (acide trifluoroacétique, en français),
 - TBTU = 2-(1H-Benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluroniumtétrafluoroborate,
 - HOBT = hydroxybenzotriazole,
 - BSA = bis(triméthylsilyl)acétamide,
 - 20 - AcOEt = acétate d'éthyle,
 - AcCl = chlorure d'acétyle.
 - PF = Point de Fusion (en degré Celsius) tel que mesuré sur un appareil Büchi B545 avec un gradient de température de 1°C par minute.
 - MH⁺ = masse moléculaire de la forme de la molécule ionisée par un proton.
 - 25 Les composés sont analysés par couplage HPLC – UV – MS (chromatographie liquide – détection UV – spectrométrie de masse). 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 :
- 30 Colonne : Symmetry C18 (50 x 2,1 mm; 3,5 µm)
 - Eluant A : H₂O + TFA 0,005 % à pH 3,15
 - Eluant B : CH₃CN + TFA 0,005 %
 - Gradient :
 - Temps (min) % B
 - 35 0 0
 - 10 90
 - 15 90

16 0

20 0

Température de la colonne : 30°C

Débit : 0,4 mL / min

5 Détection : $\lambda = 220$ nm

Les composés pour lesquels il est indiqué « méthode B » dans le tableau I sont analysés par LCMS dans les conditions suivantes : colonne YMC Jsphere (33 x 2,1 mm, 4 μ m, éluant : CH₃CN + 0,05% TFA : H₂O + 0,05% TFA, gradient : 5:95 (0 min), puis 95:5 (2,5 min), puis 95:5 (3 min), débit : 1,3 mL/min, température : 30°C.

10 - tr = temps de rétention.

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

15 - s = singulet,

- d = doublet,

- d.d = doublet dédoublé,

- t = triplet,

- m = multiplet,

20 - sél = singulet élargi.

- L'analyse de la pureté optique est mesurée par HPLC sur colonne Chiralpak AD (250 mm x 4,6) éluee 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 ($\lambda = 589$ nm), les concentrations sont exprimées en 10 mg/mL, les mesures sont effectuées à température ambiante.

Exemple 1 : [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide

30 4-((S)-1-Cyclopropyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique

(Composé N°1)

1.1. Préparation de l'ester *tert*-butylique de l'acide (R)-3-((méthylsulfonyloxy)méthyl)pipéridine-1-carboxylique

35 A une solution de 5 g de l'ester *tert*-butylique de l'acide (R)-3-(hydroxyméthyl)pipéridine-1-carboxylique dans 80 mL de DCM refroidie à 0°C, on ajoute 2,16 mL de chlorure de méthanesulfonyle puis 3,86 mL de triéthylamine. Le

milieu est agité 1 h 30 à 0°C puis sont rajoutés 0,7 mL de triéthylamine et 0,54 mL de chlorure de méthanesulfonyle. Après 30 min à 0°C, le milieu est hydrolysé, la phase organique est lavée deux fois dans l'eau puis avec une solution saturée de NaCl puis séchée sur MgSO₄. Le milieu est évaporé pour donner 6,8 g d'une huile
5 jaune pâle.

1.2. Préparation de l'ester *tert*-butylique de l'acide (S)-3-((4-benzylpipérazin-1-yl)méthyl)pipéridine-1-carboxylique

Le brut obtenu à l'étape 1.1 est mis en solution dans 75 mL de toluène. On ajoute 12,16 g de benzylpipérazine, le milieu réactionnel est scellé puis chauffé
10 pendant 5 heures à 150°C. Après retour à TA, le milieu est dilué dans un mélange éther/pentane (1/1), lavé deux fois par une solution de NaHCO₃ saturée, deux fois dans l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄ et évaporation, le brut est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice pour donner 5,73 g du solide attendu.

15 MH+ = 374,3 à t = 5,26 min

1.3. Préparation de l'ester *tert*-butylique de l'acide (S)-3-(pipérazin-1-yl)méthyl)pipéridine-1-carboxylique

Une solution de 4.0 g du composé obtenu à l'étape 1.2 dans 30 mL de méthanol est hydrogénée dans un réacteur fermé, sous irradiation par les micro-ondes, à 80°C
20 pendant 10 mn en présence de 1,7 g de Pd/C à 10% humide et de 2.02 g de formate d'ammonium. Le milieu est filtré puis évaporé pour donner 2.89 g d'une huile incolore.

1.4 Préparation de l'ester *tert*-butylique de l'acide (S)-3-((4-(4-(5-cyclohexyl-2-méthoxyphényl)thiazol-2-ylcarbamoyl)pipérazin-1-yl)méthyl)pipéridine-1-carboxylique

A une solution de 2.78 g de 4-(5-cyclohexyl-2-méthoxyphényl)thiazol-2-amine, composé décrit dans la demande de brevet WO2004/096798, dans 7 mL de dichlorométhane, on additionne 2.59 g de DSC et on agite le milieu pendant 12 heures à TA. On ajoute 2.59 g du composé décrit à l'étape 1.3 et le milieu est agité
30 pendant 3 heures à TA. Le milieu est hydrolysé par une solution de NaHCO₃ saturée puis extrait dans le DCM. La phase organique est lavée à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, la solution est concentrée et purifiée par flash-chromatographie sur gel de silice pour donner 4.0 g du composé attendu sous la forme d'un solide blanc.

35 MH+ = 598,7 à t = 8,26 min

- 1.5 Préparation du [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((R)-1-Pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique A une solution de 4 g du composé obtenu à l'étape 1.4 dans 10 mL de dioxane, on ajoute 42 mL d'une solution 4 M d'HCl dans le dioxane. Le milieu est agité 4 h à TA. Le milieu est filtré, le solide est rincé à l'éther puis repris dans le DCM et traité par de la soude 1M. La phase organique est lavée à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, la solution est concentrée pour donner 3.16 g du composé souhaité.

MH+ = 498,7 à t = 6,27 min

- 1.6 Préparation du [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Cyclopropyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique

- A une solution de 0.2 g du composé décrit à l'étape 1.5 dans 5 mL de MeOH, on ajoute 0.35 g de (1-ethoxycyclopropoxy)triméthylsilane puis 0.05 g de NaBH₃CN et 0.24 g d'acide acétique. Le milieu est agité 2 h à 60°C. Le milieu est concentré puis repris dans l'AcOEt. La phase organique est lavée deux fois avec une solution de NaHCO₃ saturée puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, la phase organique est concentrée puis purifiée par flash-chromatographie pour donner 0.16 g du produit attendu.

PF = 88°C

- $\alpha_D = +4^\circ$ (c=1, MeOH)

Exemple 2 : [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(1-Isopropylcarbamoyle-pipéridin-3-yl)-pipérazine-1-carboxylique (Composé N°2)

- 2.1. Préparation de l'ester *tert*-butylique de l'acide 4-(1-benzylpipéridin-3-yl)pipérazine-1-carboxylique

- A une suspension de 9,96 g de l'hydrate du monochlorhydrate de la 1-benzylpipéridin-3-one en suspension dans 200 mL de DCM, on ajoute 20 mL d'une solution de soude à 10%. Le milieu est agité, la phase organique est décantée puis lavée avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, la phase organique est concentrée. La gomme obtenue est reprise dans 180 mL de DCE, on ajoute 10,1 g de Boc-pipérazine puis 15,9 g de NaBH(OAc)₃ et le milieu est agité 12 h à TA. Le milieu est concentré puis repris dans l'AcOEt. La phase organique est lavée deux fois avec une solution de NaHCO₃ saturée puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, la phase organique est concentrée

pour donner 18,63 g du produit attendu.

PF = 103°C

2.2. Préparation de la 1-(1-benzylpipéridin-3-yl)pipérazine

A une solution de 9,2 g du composé obtenu à l'étape 2.1 dans 85 mL de DCM, on
5 ajoute 30 g de TFA. Le milieu est agité 5 h à TA puis concentré. Le brut obtenu est
repris dans le DCM puis lavé 4 fois avec une solution de soude 2M. La phase
organique est lavée avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄,
la phase organique est concentrée pour donner 6,32 g du produit attendu.

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

2.3. Préparation du [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(1-benzyl-pipéridin-3-yl)-pipérazine-1-carboxylique

La procédure est identique à celle décrite dans l'exemple 1 à partir de la 4-(5-
cyclohexyl-2-méthoxyphényl)thiazol-2-amine décrite dans la demande de brevet
15 WO2004/096798 et du composé obtenu à l'étape 2.2.

PF = 90°C

2.4. Préparation du [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-pipéridin-3-yl-pipérazine-1-carboxylique

A une solution de 1,69 g du composé obtenu à l'étape 2.3 dans 10 mL de DCE, on
20 ajoute à 0°C, 1,26 g de chloroethylchloroformate. Le milieu est ramené à TA puis
chauffé à reflux pendant 45 min. Le milieu est évaporé puis repris dans 10 mL de
MeOH et chauffé 1 h à reflux. Le brut est filtré, le solide est rincé à l'éther puis
séché pour donner 1,27 g du composé attendu sous forme d'un trichlorhydrate.

PF = 240°C

25 MH+ = 484,7 à 6,81 min

2.5. Préparation du [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(1-Isopropylcarbamoyle-pipéridin-3-yl)-pipérazine-1-carboxylique

A une solution de 0,2 g du composé obtenu à l'étape 2.4 dans 1,2 mL de DCM, on
ajoute à 0°C, 0.06 mL d'isocyanate d'isopropyle. Le milieu est agité 2 h à 0°C puis
30 hydrolysé avec 5 mL d'eau et dilué avec 10 mL de DCM. La phase organique est
lavée deux fois avec une solution de NaHCO₃ saturée puis avec une solution
saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, la phase organique est concentrée
puis purifiée par flash-chromatographie pour donner 0,16 g du produit attendu.

PF = 134°C

35 MH+ = 568,7 à t = 7,61 min

Exemple 3 : [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(1-Cyclopropanesulfonyl-pipéridin-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique

(Composé N° 3)

5 **3.1 Préparation du [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(1-benzyl-pipéridin-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique**

La procédure est identique à celle décrite dans l'exemple 1 à partir de 4-(5-cyclohexyl-2-méthoxyphényl)thiazol-2-amine, décrite dans la demande de brevet WO2004/096798, et de la 1-(1-benzyl-pipéridin-4-yl)-pipérazine.

10 PF = 81°C

3.2. Préparation du [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-pipéridin-4-yl-pipérazine-1-carboxylique

A une solution de 1,77 g du composé obtenu à l'étape 3.1 dans 10 mL de DCE, on ajoute à 0°C, 1,31 g de chloroethylchloroformate. Le milieu est ramené à TA puis
15 chauffé à reflux pendant 45 min. Le milieu est évaporé puis repris dans 10 mL de MeOH et chauffé 1 h à reflux. Le brut est filtré, le solide est rincé à l'éther puis séché pour donner 1,27 g du composé attendu sous forme d'un trichlorhydrate.

MH+ = 484,6 à 6,21 min

20 **3.3. Préparation du [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(1-cyclopropanesulfonyl-pipéridin-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique**

A une solution de 0.2 g du composé décrit dans la préparation 3.2 dans le DCM, on ajoute 0.04 mL de chlorure de cyclopropylsulfonyl puis 0.06 mL de triéthylamine. Le milieu est agité à TA pendant 4 h. Le milieu est dilué dans le DCM puis hydrolysé avec 5 mL d'eau. La phase organique est lavée deux fois avec une solution de
25 NaHCO₃ saturée puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, la phase organique est concentrée puis purifiée par flash-chromatographie pour donner 0,18 g du produit attendu.

PF = 138°C

MH+ = 588,8 à t = 7,49 min

30

Exemple 4 : ester éthylique de l'acide 3-((R)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]carbamoyl}-pipérazin-1-ylméthyl)-pipéridin-1-yl)-propionique(Composé N°4)

A une solution de 0.2 g du composé décrit à l'étape 1.5 dans 2 mL de toluène, on
35 ajoute 0.08 mL de triéthylamine puis 0.05 mL de l'ester éthylique de l'acide 3-bromo-

propionique. Le milieu est agité 48 h à TA. Le milieu est dilué dans l'éther éthylique puis filtré. Le filtrat est lavé à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, la phase organique est concentrée pour donner 0.21 g du produit attendu.

5 MH+ = 598,8 à t = 6,84 min

Exemple 5 : acide 3-((R)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-pipérazin-1-ylméthyl}-pipéridin-1-yl)-propionique(Composé N°5)

10 A une solution de 0.208 g du composé décrit à l'étape 4 dans 3 mL de méthanol, on ajoute à 0°C, 0.31 mL de soude 5M. Le milieu est agité 24 h à TA. Le milieu est concentré puis repris dans l'eau. On ajoute au goutte à goutte une solution d'HCl 6N jusqu'à l'apparition d'un précipité. Le solide est extrait dans le DCM puis après séchage sur MgSO₄, la phase organique est concentrée pour donner 0.15 g du produit attendu.

15 MH+ = 570,7 à t = 6,64 min

PF = 144°C

Exemple 6 : [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tétrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique(Composé N°11)

20 Ce composé peut être obtenu selon le procédé décrit dans la préparation 1.4 entre la 4-(5-cyclohexyl-2-méthoxyphényl)thiazol-2-amine et la 1-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)pipérazine décrite dans J. Med. Chem.; EN; 47; 11; 2004; 2833 - 2838.

Une autre méthode de synthèse est possible :

25 **6.1 Préparation de l'ester *tert*-butylique de l'acide 4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-pipérazine-1-carboxylique**

A une solution de 3.0 g de 4-(5-cyclohexyl-2-méthoxyphényl)thiazol-2-amine, composé décrit dans la demande de brevet WO2004/096798, dans 100 mL de dichloroéthane, on additionne 2.9 g de DSC et on agite le milieu pendant 16 heures à TA. On ajoute 2.0 g de BOC-pipérazine et le milieu est agité pendant 3 heures à
30 TA. Le milieu est hydrolysé par une solution de NaHCO₃ saturée puis extrait dans le DCM. La phase organique est lavée à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, la solution est concentrée et purifiée par flash-chromatographie sur gel de silice pour donner 5.1 g du composé attendu sous la forme d'un solide beige.

35 MH+ = 501,7 à t = 11,72 min

6.2 Préparation du [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide pipérazine-1-carboxylique

A une solution de 5.1 g du composé obtenu à l'étape 6.1 dans 100 mL de dioxane, on ajoute au goutte à goutte 19 mL d'une solution 4 M d'HCl dans le dioxane. Le milieu est agité 4 h à TA. Le milieu est filtré, le solide est rincé à l'éther puis séché pour donner 4.38 g d'une poudre blanche. Le solide est repris dans le DCM et traité par de la soude 1M. La phase organique est lavée à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, la solution est concentrée pour donner 3.7 g du composé souhaité.

MH⁺ = 401,6 à t = 7,19 min

6.3 Préparation du [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(tétrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique

A une solution de 1.4 g de la pipérazine obtenue à l'étape 6.2 dans 13 mL de dichloroéthane, on ajoute 0.4 g de dihydro-2H-pyran-4(3H)-one puis 1.59 g de NaBH(OAc)₃ et le milieu est agité 72 h à TA. Le milieu est concentré puis repris dans le DCM. La phase organique est lavée deux fois avec une solution de NaHCO₃ saturée puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, la phase organique est concentrée pour donner 1.7 g du produit attendu.

La poudre beige obtenue est purifiée par flash-chromatographie sur gel de silice pour donner 1.42 g du composé attendu sous la forme d'un solide blanc.

MH⁺ = 484,7 à t = 7,42 min

PF = 226°C

Exemple 7 : [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pipérazine-1-carboxylique (Composé N°13)

A une solution de 41 mg de tétrahydro-2H-pyran-4-carboxylique dans 0.7 mL de DCM, on ajoute, à TA, 122 mg de TBTU, 26 mg de HOBt et 0.17 mL de DIPEA. Le milieu est agité à TA pendant 1 heure 15 mn puis on ajoute 100 mg du composé décrit à l'étape 6.2. Le milieu est agité 12 heures à TA. Le milieu est repris dans le DCM, lavé trois fois par une solution de Na₂CO₃ saturée puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄ et évaporation, on récupère 0.21 g de brut réactionnel qui est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice pour donner 0.08 g du composé attendu sous la forme d'un solide blanc.

MH⁺ = 513,7 à t = 9,88 min

PF = 276°C

Exemple 8 : [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique (Composé N°17)

A une solution de 0.155 g de la pipérazine obtenue à l'étape 6.2 dans 1.5 mL de dichloroéthane, on ajoute 0.044 g de tétrahydro-2H-pyran-4-carbaldehyde puis, après 1 heure d'agitation à TA, 0.114 g de NaBH(OAc)₃ et le milieu est agité 12 h à TA. Le milieu est dilué dans le DCM. La phase organique est lavée deux fois avec une solution de NaHCO₃ saturée puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, la phase organique est concentrée pour donner 0.16 g de brut. Le solide est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice pour donner 0.12 g du composé attendu sous la forme d'un solide blanc.

MH⁺ = 499,7 à t = 7,75 min

PF = 114°C

Exemple 9 : [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Carbamoylméthyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique (Composé N°14)

9.1 Préparation de l'ester éthylique de l'acide ((S)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-pipérazin-1-ylméthyl}-pipéridin-1-yl)-acétique (Composé N°18)

Ce composé est synthétisé à partir du composé décrit dans la préparation 1.5 et de l'ethyl 2-bromoacetate selon un procédé identique à celui décrit dans la préparation 4.

9.2 Préparation de l'acide ((S)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-pipérazin-1-ylméthyl}-pipéridin-1-yl)-acétique (Composé N°15)

Ce composé est synthétisé à partir du composé décrit dans la préparation 9.1 selon un procédé identique à celui décrit dans la préparation 5.

9.3 Préparation du [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Carbamoylméthyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique

A une solution de 0.1 g du composé décrit à l'étape 9.2 dans 1 mL de DCM, on ajoute 0.1 g de TBTU, 0.02 g de HOBt puis 0.08 mL de DIPEA. Après 2 heures d'agitation à TA, on fait buller un courant d'ammoniac dans la solution pendant 2 heures. On filtre ensuite le milieu réactionnel, le filtrat est lavé avec une solution de NaHCO₃ saturée puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, la phase organique est concentrée pour donner 0.09 g de brut.

Le brut est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice pour donner 0.052 g

du composé attendu sous la forme d'un solide blanc.

MH+ = 555,7 à t = 6,68 min

PF = 134°C

5 **Exemple 10 : [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[(S)-1-(2H-tétrazol-5-ylméthyl)-pipéridin-3-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique** (Composé N°42)

10.1 Préparation du [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[(S)-1-Cyanométhyl-pipéridin-3-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique

10 (Composé N°26)

A une solution de 0.45 g du composé obtenu à l'étape 1.5 dans 4 mL d'acétone, on ajoute 0.1 g de Na₂CO₃. Le milieu est refroidi à 0°C puis 0.06 mL de 2-chloroacetonitrile sont ajoutés et le milieu est agité jusqu'à retour à TA. On rajoute 0.012 mL de 2-chloroacetonitrile et 0.02 g de Na₂CO₃. Le milieu est agité 2 heures à
15 TA puis concentré. Le brut est trituré dans l'eau puis extrait dans l'éther. La phase organique est lavée deux fois avec une solution de NaHCO₃ saturée puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄, la phase organique est concentrée puis purifiée par flash-chromatographie sur gel de silice pour donner 0.34 g du composé attendu sous la forme d'un solide blanc.

20 MH+ = 537,7 à t = 7,67 min

PF = 106°C

10.2 Préparation du [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[(S)-1-(2H-tétrazol-5-ylméthyl)-pipéridin-3-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique

25 A une suspension de 0.34 g du composé synthétisé à l'étape 10.1 dans un mélange de 3 mL d'eau et 1 mL d'isopropanol, on ajoute 0.06 g de NaN₃ et 0.14 g de ZnBr₂. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 40 heures, on rajoute ensuite 0.03 g de NaN₃ et 0.07 g de ZnBr₂ et on maintient l'agitation à 80°C pendant 12 heures. Le milieu est filtré, le solide est rincé à l'eau puis à l'éther. Le solide est purifié par
30 HPLC préparative pour donner 56 mg du composé attendu.

MH+ = 580,7 à t = 7,32 min

Exemple 11 : [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[(S)-1-phényl-pipéridin-3-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique (Composé

35 N°30)

11.1 Préparation de la (R)-1-benzyl-4-(pipéridin-3-ylméthyl)pipérazine

A une solution de 1.35 g du composé obtenu à l'étape 1.2 dans 5 mL de dioxane, on ajoute 20 mL d'une solution 4 M d'HCl dans le dioxane. Le milieu est agité 2 h à TA. Le milieu est filtré, le solide est rincé à l'éther puis repris dans le DCM et traité par
5 de la soude 1M. La phase organique est lavée à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO_4 , la solution est concentrée pour donner 1 g de brut.

$\text{MH}^+ = 274,3$ à $t = 5,52$ min

11.2 Préparation de la (S)-1-benzyl-4-((1-phénylpipéridin-3-yl)méthyl)pipérazine

10 Dans un tube sont placés 0.26 g de trifluorométhanesulfonate de phényle, 0.8 g de l'amine préparée à l'étape 11.1 dans 5.6 mL de NMP. Le tube est chauffé sous pression dans un four à micro-ondes pendant 30 mn à 230°C . Après retour à TA, le milieu est hydrolysé puis extrait dans l'éther. La phase organique est lavée à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO_4 , la solution est
15 concentrée pour donner 0.41 g de brut. Le solide est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice pour donner 0.067 g du composé attendu.

$\text{MH}^+ = 350,3$ à $t = 9,97$ min

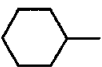
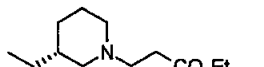
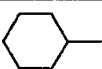
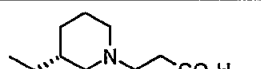
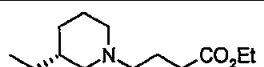
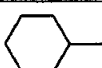
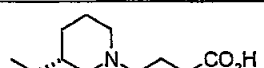
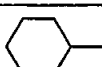
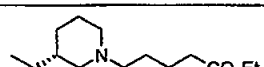
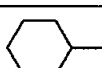
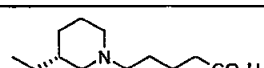
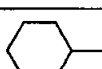
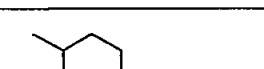
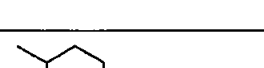
11.3 Préparation de la (S)-1-((1-phénylpipéridin-3-yl)méthyl)pipérazine

A une solution de 0.066 g du composé obtenu à l'étape 11.2 dans 9 mL de
20 méthanol, on ajoute 0.05 g de Pd/C 10% humidifié à 50%. Le milieu est agité à TA pendant 48 heures sous 10 bars d'hydrogène. Après filtration sur célite, le filtrat est évaporé pour donner 0.037 g du composé souhaité.

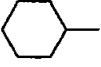
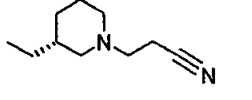
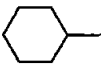
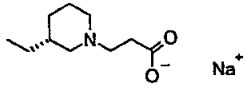
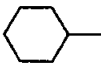
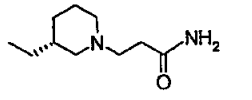
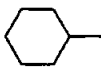
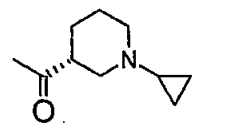
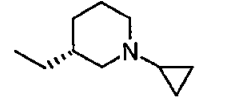
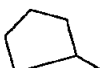
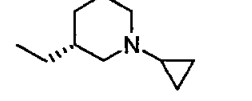
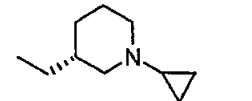
11.4 Préparation du [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-phényl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique

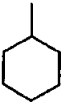
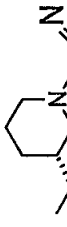
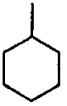
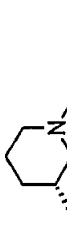
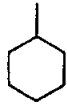
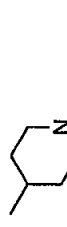
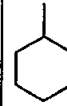
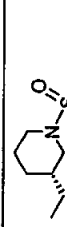
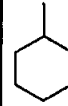
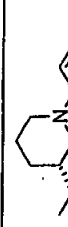
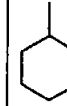
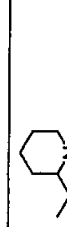
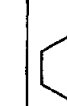
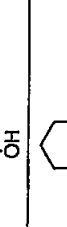
25 La procédure est identique à celle décrite dans l'exemple 1 à partir de 4-(5-cyclohexyl-2-méthoxyphényl)thiazol-2-amine, décrite dans la demande de brevet WO2004/096798, et de l'amine obtenue à l'étape 11.3.

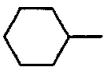
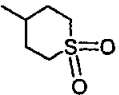
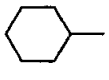
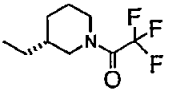
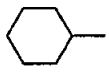
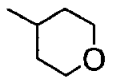
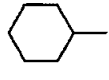
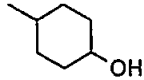
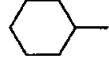
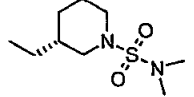
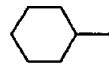
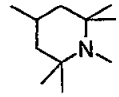
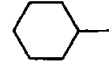
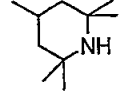
$\text{MH}^+ = 574,8$ à $t = 8,12$ min

4	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 4	MH ⁺ = 598,8 à t=6,84 min	ester éthylique de l'acide 3-((R)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-piperazin-1-ylméthyl}-piperidin-1-yl)-propionique
5	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 5	PF = 144°C MH ⁺ = 570,7 à t=6,64 min	acide 3-((R)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-piperazin-1-ylméthyl}-piperidin-1-yl)-propionique
6	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 4	MH ⁺ = 612,8 à t=6,62 min	ester éthylique de l'acide 4-((R)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-piperazin-1-ylméthyl}-piperidin-1-yl)-butyrique
7	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 5	PF = 136°C MH ⁺ = 584,8 à t=6,74 min	acide 4-((R)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-piperazin-1-ylméthyl}-piperidin-1-yl)-butyrique
8	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 4	MH ⁺ = 626,8 à t=6,71 min	ester éthylique de l'acide 5-((R)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-piperazin-1-ylméthyl}-piperidin-1-yl)-pentanoïque
9	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 5	PF = 153°C MH ⁺ = 598,8 à t=6,41 min	acide 5-((R)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-piperazin-1-ylméthyl}-piperidin-1-yl)-pentanoïque
10	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 6	PF = 110°C MH ⁺ = 483,7 à t=7,65 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-Cyclohexyl-pipérazine-1-carboxylique
11	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 6	PF = 226°C MH ⁺ = 485,7 à t=7,42 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique

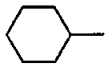
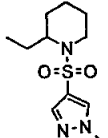
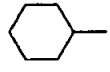
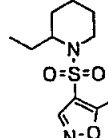
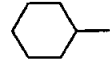
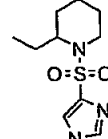
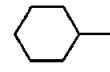
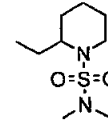
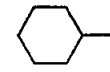
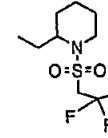
12	-OCH ₃			H	2	HCl	Exemple 1	MH+ = 568,8 à t=7,61 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(S)-1-Cyclopropyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique
13	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 7	PF = 276°C MH+ = 513,7 à t=9,88 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pipérazine-1-carboxylique
14	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 9	PF = 134°C MH+ = 555,8 à t=6,57 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(S)-1-Carbamoylméthyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique
15	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 5	PF = 180°C MH+ = 556,7 à t=7,29 min	acide ((S)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyle]pipérazin-1-ylméthyl}-pipéridin-1-yl)-acetique
16	-OCH ₃			F	2	TFA	Exemple 1	PF = 139°C MH+ = 556,8 à t=7,02 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-5-fluoro-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Cyclopropyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique
17	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 8	PF = 114°C MH+ = 499,7 à t=7,75 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique
18	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 4	PF = 78°C MH+ = 584,8 à t=7,06 min	ester éthylique de l'acide ((S)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyle]pipérazin-1-ylméthyl)-pipéridin-1-yl)-acetique

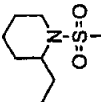
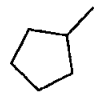
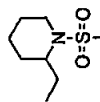
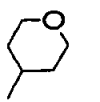
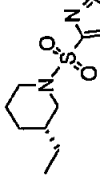
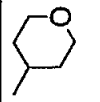
19	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 10	PF = 88°C MH+ = 551,8 à t=5,66 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[(R)-1-(2-Cyano-éthyl)-pipéridin-3-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique
20	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 5	MH+ = 569,8 à t=6,99 min	sel de sodium de l'acide 3-((R)-3-[4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-pipérazin-1-ylméthyl]-pipéridin-1-yl)-propionique
21	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 9	MH+ = 569,8 à t=6,66 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[(R)-1-(2-Carbamoyl-éthyl)-pipéridin-3-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique
22	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 1	MH+ = 552,8 à t=7,98 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((R)-1-Cyclopropyl-pipéridine-3-carbonyl)-pipérazine-1-carboxylique
23	-OCH ₂ - CH ₃	-(CH ₂) ₃ - CH ₃		H	2	-	Exemple 1	PF = 86°C MH+ = 526,8 à t=6,92 min	[4-(5-butyl-2-éthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Cyclopropyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique
24	-OCH ₂ - CH ₃			H	2	-	Exemple 1	PF = 71°C MH+ = 538,8 à t=6,92 min	[4-(5-cyclopentyl-2-éthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Cyclopropyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique
25	-OCH ₃	-(CH ₂) ₃ - CH ₃		H	2	-	Exemple 1	PF = 89°C MH+ = 512,7 à t=6,6 min	[4-(5-butyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Cyclopropyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique

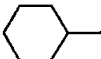
26	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 6	PF = 106°C MH+ = 537,7 à t=7,67 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Cyanométhyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique
27	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 1	PF = 141°C MH+ = 524,7 à t=7,41 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((R)-1-Cyclopropyl-pipéridin-3-yl)-pipérazine-1-carboxylique
28	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 1	PF = 106°C MH+ = 524,7 à t=6,59 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(1-Cyclopropyl-pipéridin-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique
29	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 3	PF = 114°C MH+ = 602,8 à t=7,8 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Cyclopropanesulfonyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique
30	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 11	MH+ = 574,8 à t=8,12 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-phényl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique
31	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 3	PF = 210°C	acide 2-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-pipérazin-1-ylméthyl}-pipéridine-1-sulfonique
32	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 8	MH+ = 542,8 à t=6,42min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[(S)-1-(2-Hydroxy-éthyl)-pipéridin-3-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique

33	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 6	PF = 204°C MH+ = 533,7 à t=7,65 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(1,1-Dioxo-hexahydro-1λ ⁶ -thiopyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique
34	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 3	MH+ = 594,7 à t=8,25 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[(S)-1-(2,2,2-Trifluoro-acétyl)-pipéridin-3-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique
35	-OCH ₃			F	2	-	Exemple 6	MH+ = 503,7 à t=7,61 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-5-fluoro-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique
36	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 6	PF = 207°C MH+ = 499,7 à t=7,29 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(4-Hydroxy-cyclohexyl)-pipérazine-1-carboxylique
37	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 2	PF = 145°C MH+ = 605,8 à t=11,78 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Diméthylsulfonyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique
38	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 6	PF = 166°C MH+ = 554,8 à t=9,24 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(1,2,2,6,6-Pentaméthyl-pipéridin-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique
39	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 6	PF = 189°C MH+ = 540,8 à t=6,16 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(2,2,6,6-Tetraméthyl-pipéridin-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique

40	-OCH ₃		H	2	-	Exemple 8	PF = 98°C MH+ = 527,7 à t=7,98 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(2,2-Diméthyl-tetrahydro-pyran-4-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique
41	-OCH ₃		H	2	-	Exemple 6	PF = 118°C MH+ = 501,7 à t=7,97 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-thiopyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique
42	-OCH ₃		H	2	-	Exemple 10	MH+ = 580,7 à t=7,32 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[(S)-1-(2H-Tetrazol-5-ylméthyl)-pipéridin-3-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique
43	-OCH ₃		H	2	TFA	Exemple 3	MH+ = 690,3 à t=1,78 min (méthode B)	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(5-Chloro-1,3-diméthyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique
44	-OCH ₃		H	2	TFA	Exemple 3	MH+ = 656,3 à t=1,70 min (méthode B)	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(1,3-Diméthyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique
45	-OCH ₃		H	2	TFA	Exemple 3	MH+ = 656,3 à t=1,71 min (méthode B)	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(1,5-Diméthyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique

46	-OCH ₃			H	2	TFA	Exemple 3	MH+ = 642,3 à t=1,68 min (méthode B)	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(1-Méthyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique
47	-OCH ₃			H	2	TFA	Exemple 3	MH+ = 643,3 à t=1,95 min (méthode B)	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(5-Méthyl-isoxazole-4-sulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique
48	-OCH ₃			H	2	TFA	Exemple 3	MH+ = 642,3 à t=1,69 min (méthode B)	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(1-Méthyl-1H-imidazole-4-sulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique
49	-OCH ₃			H	2	TFA	Exemple 3	MH+ = 605,3 à t=1,73 min (méthode B)	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(1-Diméthylsulfamoyl-pipéridin-2-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique
50	-OCH ₃			H	2	TFA	Exemple 3	MH+ = 644,3 à t=1,80 min (méthode B)	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(2,2,2-Trifluoro-ethanesulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique

51	-OCH ₃		H	2	-	Exemple 3	MH+ = 668,3 à t=1,83 min (méthode B)	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(4-Méthoxy-benzenesulfonyl)-piperidin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique
52	-OCH ₂ -CH ₃		H	2	-	Exemple 6	PF = 190°C MH+ = 485,7 à t=10,3 min	[4-(5-cyclopentyl-2-éthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique
53	-OCH ₃		H	2	TFA	Exemple 3	MH+ = 657,3 à t=1,81 min (méthode B)	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(3,5-Diméthyl-isoxazole-4-sulfonyl)-piperidin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique
54	-OCH ₂ -CH ₃		H	2	-	Exemple 6	PF = 171°C MH+ = 473,7 à t=10,92min	[4-(5-butyl-2-éthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique
55	-OCH ₃		H	2	-	Exemple 3	MH+ = 642,8 à t=7,61 min	[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[(S)-1-(1-Méthyl-1H-imidazole-4-sulfonyl)-piperidin-3-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique
56	-OCH ₂ -CH ₃		H	2	-	Exemple 6	MH+ = 499,7 à t=7,63 min	[4-(5-cyclohexyl-2-éthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique

57	-OCH ₃			H	2	-	Exemple 6	MH+ = 471,6 à t=7,03 min	[4-(5-cyclopentyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique
58	-OCH ₃	-(CH ₂) ₃ -CH ₃		H	2	-	Exemple 6	MH+ = 459,6 à t=7,02 min	[4-(5-butyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique
59	-OCH ₃	-O(CH ₂) ₂ -CH ₃		H	2	-	Exemple 6	MH+ = 461,6 à t=6,41 min	[4-(2-méthoxy-5-propoxyphényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique
60	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃		H	2	-	Exemple 6	MH+ = 445,6 à t=6,64 min	[4-(5-propyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique
61	-OCH ₃			H	3	-	Exemple 6	MH+ = 499,7 à t=7,39 min	[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]- amide de l'acide 4-(tétrahydro-pyran-4-yl)-[1,4]diazépane-1-carboxylique

34

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

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

Parmi les chimiokines, on distingue le hMCP-1 (de l'anglais human Monocyte Chemotactic Protein) qui appartient au groupe des CC chimiokines et 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 comprise entre 0,1 μ M et 0.1 nM, et préférentiellement comprise entre 100 nM et 0.1 nM.

Dans des plaques filtre Millipore GF/B (réf. MAFBNOB10 ou 50), on met en contact pendant 1h30 à température ambiante : 50 μ L de composé à 3×10^{-5} M dans le tampon de réaction ou gamme de MCP-1 froid ((R & D System). Recombinant human MCP-1) (concentration finale en composé : 10^{-5} M), ainsi que 50 μ l de MCP-1 iodé ($[^{125}I]$ -MCP-1 human recombinant Bolton + Hunter labelled (Amersham)) à 0,3 nM dans de l'eau distillée (concentration finale en MCP-1 iodé : 0,1 nM), ainsi que 50 μ l de cellules CHO-K1-CCR2B (obtenues chez Euroscreen Bruxelles, Belgique) à 6×10^6 cellules/ml (concentration finale dans le tampon de réaction: 3×10^5 cellules/puits). Les filtres ont précédemment été saturés avec 100 μ L de PEI à 0,0125% final en PBS pendant 72h à 4°C et le PEI a été enlevé par filtration. Le contenu des puits est filtré et lavé deux fois avec le tampon de réaction, et les filtres sont laissés à sécher une nuit. Le lendemain, 20 μ L/puits de scintillant « Optiphase Super Mix Wallac » sont distribués. Les filtres sont imprégnés pendant 1 à 2h puis comptés au Trilux Iode 125,1 min.

Tampon de réaction = Tampon PBS, 50 nM Hepes, 1 mM $CaCl_2$, 5 mM $MgCl_2$ 0,5% BSA sans acide gras, ajusté à pH 7,4.

Par exemple, le composé n° 9 a présenté une CI_{50} de 4 nM, le composé n° 10 a présenté une CI_{50} de 53 nM, le composé n° 22 a présenté une CI_{50} de 4 nM, le composé n° 40 a présenté une CI_{50} de 82 nM, le composé n° 41 a présenté une

Cl₅₀ de 39 nM, le composé n° 33 a présenté une Cl₅₀ de 20 nM, le composé n° 11 a présenté une Cl₅₀ de 20 nM, le composé n° 23 a présenté une Cl₅₀ de 8 nM, le composé n° 29 a présenté une Cl₅₀ de 50 nM et le composé n° 45 a présenté une Cl₅₀ de 73 nM.

5

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

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

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

- 15 - 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
- 20 infections virales ou bactériennes, SIDA, méningite, malaria, lèpre, tuberculose, herpès, infections par cytomégalovirus; les chocs septiques, la septicémie, les chocs endotoxiques; les rejets de greffes; les pathologies osseuses telles que l'ostéoporose, les ostéoarthrites; les conjonctivites; les dermatites atypiques ou de contact; les eczémas; les glomérulonéphrites; les pancréatites; les colites
- 25 ulcéreuses, les maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, la sclérose amyotrophique latérale, la maladie de Crohn, le lupus érythémateux, la sclérodermie, le psoriasis; la maladie de Parkinson; la maladie d'Alzheimer; le diabète; la cachexie; l'obésité;
- le traitement de la douleur, en particulier neuropathique et inflammatoire;
- 30 - les maladies allergiques comme les maladies respiratoires allergiques, l'asthme, les rhinites, l'hypersensibilité pulmonaire, l'hypersensibilité retardée;
- les maladies et les désordres dans lesquels les processus angiogéniques sont impliqués comme les cancers (angiogénèse intratumorale), les maladies rétinienues (dégénérescence maculaire liée à l'âge : DMLA);
- 35 - les pathologies cardiaques : choc hémodynamique; les ischémies cardiaques; les attaques de réinfusion post-ischémique; l'infarctus du myocarde, la thrombose coronarienne, l'insuffisance cardiaque, l'angine de poitrine.

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

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

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

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

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

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

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

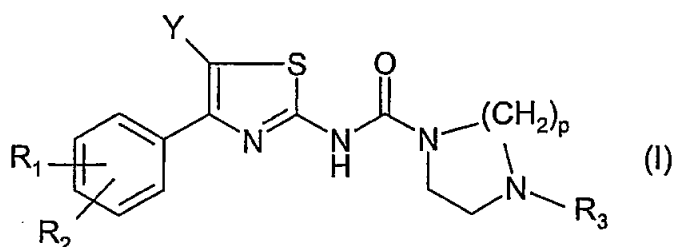
Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la

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

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend
5 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 :



5 dans laquelle :

- R_1 représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe (C₁-C₈)alkyle, trifluoro(C₁-C₄)alkyle, -OH, -O-(C₁-C₈)alkyle, -O-trifluoro(C₁-C₈)alkyle, -O-(C₁-C₈)alkyle-(C₃-C₁₀)cycloalkyle, -O-(C₃-C₁₀)cycloalkyle, -O-CH₂-CH=CH₂, -S-(C₁-C₄)alkyle ;

10 - R_2 représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe -OH, (C₁-C₈)alkyle, trifluoro(C₁-C₄)alkyle, perfluoro(C₁-C₄)alkyle, (C₃-C₁₀)cycloalkyle, -O-(C₁-C₈)alkyle, -O-(C₁-C₈)alkyle-(C₃-C₁₀)cycloalkyle, -O-(C₃-C₁₀)cycloalkyle, -O-CH₂-CH=CH₂, -(C₁-C₈)alkyle-(C₃-C₈)cycloalkyle ;

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

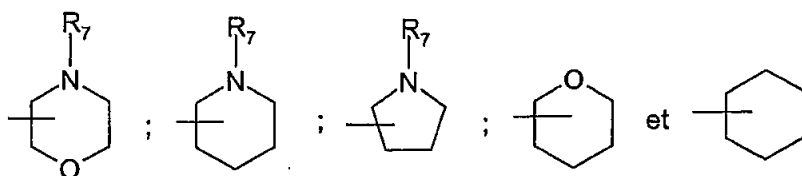
15 - p représente 2 ou 3 ;

- R_3 représente :

a1) un groupe de formule -(CH₂)_a-A

où a représente 1, 2, 3 ou 4, et A est sélectionné dans le groupe constitué par :

20



où R_7 est sélectionné dans le groupe constitué par :

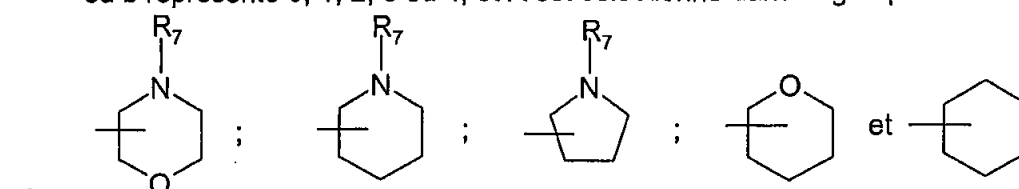
- 25
- -(C₁-C₈)alkyle-COO-(C₁-C₈)alkyle,
 - -CO-(C₁-C₈)alkyle où l'alkyle est substitué par au moins un atome d'halogène,
 - -(C₃-C₁₀)cycloalkyle,
 - phényle,
 - -COO-(C₃-C₁₀)cycloalkyle,

- $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle}$ où l'alkyle est substitué par au moins un atome d'halogène,
- $-\text{SO}_2\text{-phényle}$ où le phényle est substitué par au moins un groupe $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle}$,
- 5 • $-\text{SO}_2\text{-hétéroaryle}$ où l'hétéroaryle est un pyrazole, un isoxazole ou un imidazole et où l'hétéroaryle est indépendamment substitué par au moins un groupe choisi parmi halogène ou $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle}$,
- $-\text{SO}_2\text{-N}((\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle})_2$,
- $-\text{SO}_2\text{-OH}$,
- 10 • $-\text{SO}_2-(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyle}$,
- $-\text{CO-NH}((\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle})$,
- $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle-CN}$,
- $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle-imidazole}$,
- $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle-COOH}$,
- 15 • $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle-COO}^-\text{M}^+$,
- $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle-OH}$,
- $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle-tétrazole}$,
- $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle-CO-NH}_2$,
- $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle-CO-NH}((\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle})$,
- 20 • $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle-CO-NH}((\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyle})$,
- $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle-CO-N}((\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle})((\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyle})$,
- $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle-CO-N}((\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle})_2$,
- $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle-CO-N}((\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyle})_2$,

où M^+ est un cation de métal alcalin choisi parmi Li^+ , Na^+ et K^+ , et lorsqu'il y a deux substituants alkyle ou cycloalkyle lié à l'atome d'azote, ils peuvent être indépendamment identiques ou différents ;

a2) un groupe de formule $-\text{CO}(\text{CH}_2)_b\text{-A}$

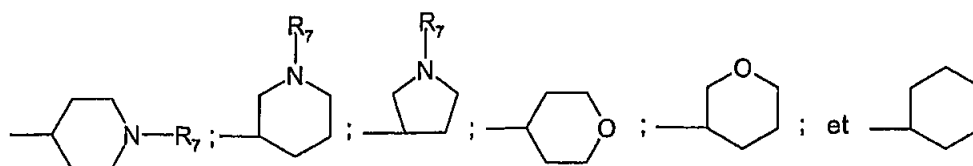
où b représente 0, 1, 2, 3 ou 4, et A est sélectionné dans le groupe constitué par :



où R_7 est tel que défini précédemment ;

a3) un groupe -B

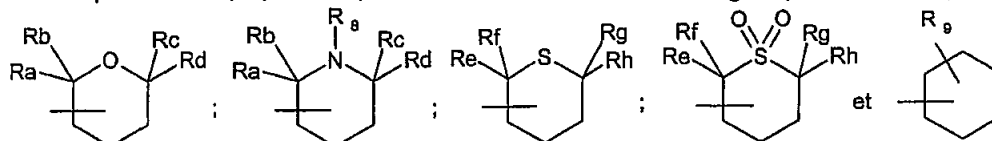
dans lequel B est sélectionné dans le groupe constitué par :



où R_7 est tel que défini précédemment ;

a4) un groupe de formule $-(CH_2)_a-C$

5 où a représente 1, 2, 3 ou 4, et C est sélectionné dans le groupe constitué par :



où :

- R_8 est sélectionné dans le groupe constitué par :

- un atome d'hydrogène,
- 10 • un groupe (C_1-C_8) alkyle,
- $-(C_1-C_8)$ alkyle-COO- (C_1-C_8) alkyle,
- -CO- (C_1-C_8) alkyle où l'alkyle est éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène,
- $-(C_3-C_{10})$ cycloalkyle,
- 15 • phényle,
- -COO- (C_3-C_{10}) cycloalkyle,
- -SO₂- (C_1-C_8) alkyle où l'alkyle est éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène,
- -SO₂-phényle où le phényle est éventuellement substitué par au moins un
- 20 groupe -O- (C_1-C_8) alkyle,
- -SO₂-hétéroaryle où l'hétéroaryle est un pyrazole, un isoxazole ou un imidazole et où l'hétéroaryle est éventuellement indépendamment substitué par au moins un groupe choisi parmi halogène ou $-(C_1-C_8)$ alkyle,
- -SO₂-N((C_1-C_8) alkyle)₂,
- 25 • -SO₂-OH,
- -SO₂- (C_3-C_{10}) cycloalkyle,
- -CO-NH((C_1-C_8) alkyle),
- $-(C_1-C_8)$ alkyle-CN,
- $-(C_1-C_8)$ alkyle-imidazole,
- 30 • $-(C_1-C_8)$ alkyle-COOH,
- $-(C_1-C_8)$ alkyle-COO⁻M⁺,
- $-(C_1-C_8)$ alkyle-OH,

- $-(C_1-C_8)\text{alkyle-tétrazole}$,
- $-(C_1-C_8)\text{alkyle-CO-NH}_2$,
- $-(C_1-C_8)\text{alkyle-CO-NH}((C_1-C_8)\text{alkyle})$,
- $-(C_1-C_8)\text{alkyle-CO-NH}((C_3-C_{10})\text{cycloalkyle})$,
- 5 • $-(C_1-C_8)\text{alkyle-CO-N}((C_1-C_8)\text{alkyle})((C_3-C_{10})\text{cycloalkyle})$,
- $-(C_1-C_8)\text{alkyle-CO-N}((C_1-C_8)\text{alkyle})_2$,
- $-(C_1-C_8)\text{alkyle-CO-N}((C_3-C_{10})\text{cycloalkyle})_2$,

où M^+ est un cation de métal alcalin choisi parmi Li^+ , Na^+ et K^+ , et lorsqu'il y a deux substituants alkyle ou cycloalkyle lié à l'atome d'azote, ils peuvent être
10 indépendamment identiques ou différents;

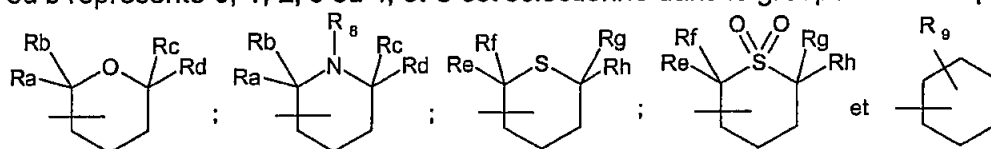
- R_9 est sélectionné dans le groupe constitué par: hydroxyle, $O-(C_1-C_8)\text{alkyle}$, $-O-$ trifluoro $(C_1-C_8)\text{alkyle}$, $-O-(C_1-C_8)\text{alkyle}-(C_3-C_{10})\text{cycloalkyle}$, $-O-(C_3-C_{10})\text{cycloalkyle}$,

- R_a , R_b , R_c et R_d sont indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, étant donné qu'au moins l'un des R_a , R_b , R_c et R_d est un groupe
15 méthyle ;

- R_e , R_f , R_g et R_h sont indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle;

a5) un groupe de formule $-\text{CO}(\text{CH}_2)_b-\text{C}$

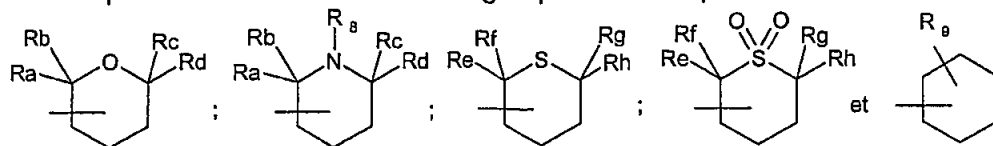
20 où b représente 0, 1, 2, 3 ou 4, et C est sélectionné dans le groupe constitué par :



où R_8 , R_9 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g et R_h sont tels que définis précédemment,

a6) un groupe $-\text{D}$

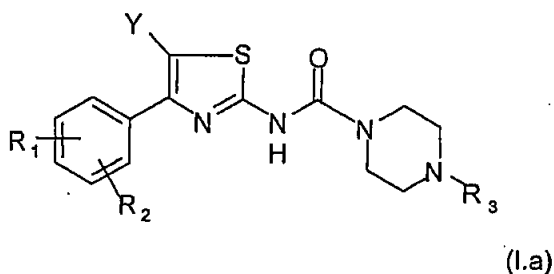
25 dans lequel D est sélectionné dans le groupe constitué par :



où R_8 , R_9 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g et R_h sont tels que définis précédemment,
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrates ou de solvats.

30

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



où R_1 , R_2 , R_3 et Y sont tels que définis dans la revendication 1.

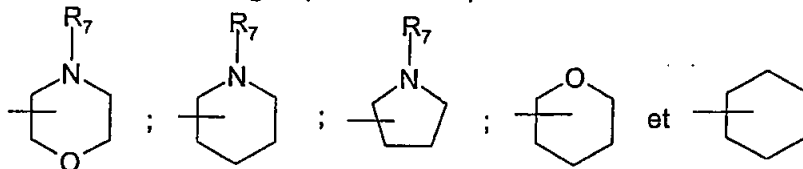
3. Composé selon la revendication 2, de formule (Ia) caractérisé en ce que R_1 est en position 2 et R_2 est en position 5.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R_1 représente $-O-(C_1-C_8)\text{alkyle}$.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que R_2 représente un groupe $(C_1-C_8)\text{alkyle}$, $(C_3-C_{10})\text{cycloalkyle}$, $\text{perfluoro}(C_1-C_4)\text{alkyle}$ ou $-O-(C_1-C_8)\text{alkyle}$.

6. Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce que R_2 représente un groupe $(C_1-C_8)\text{alkyle}$, $(C_3-C_{10})\text{cycloalkyle}$ ou $-O-(C_1-C_8)\text{alkyle}$.

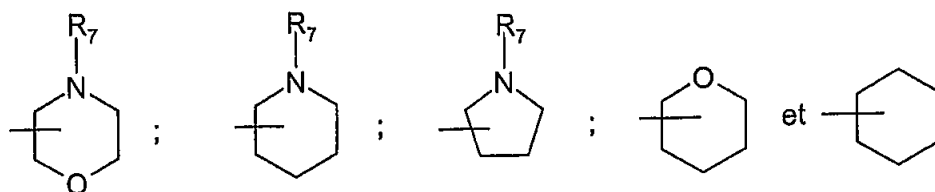
7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que R_3 représente un groupe de formule $-(CH_2)_a-A$ où a représente 1, 2, 3 ou 4, et A est sélectionné dans le groupe constitué par :



où R_7 , R_1 , R_2 , Y et p sont tels que définis dans la revendication 1.

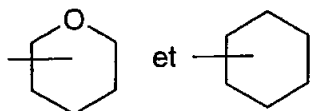
8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que R_3 représente un groupe de formule $-\text{CO}(\text{CH}_2)_b-A$ où b représente 0, 1, 2, 3 ou 4, et

A est sélectionné dans le groupe constitué par :



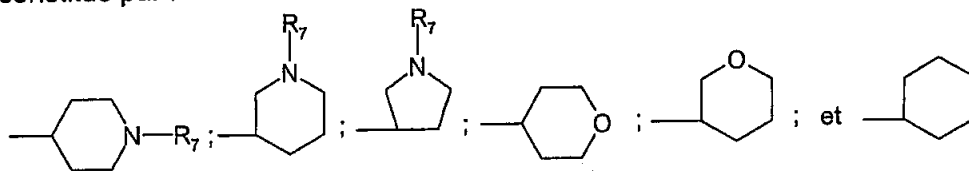
où R_7 , R_1 , R_2 , Y et p sont tels que définis dans la revendication 1.

9. Composé l'une quelconque des revendications 7 ou 8, caractérisé en ce que A est sélectionné dans le groupe constitué par :



où R_1 , R_2 , Y et p sont tels que définis dans la revendication 1.

10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que R_3 représente un groupe -B dans lequel B est sélectionné dans le groupe constitué par :



où R_7 , R_1 , R_2 , Y et p sont tels que définis dans la revendication 1.

11. Composé l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que R_7 est sélectionné dans le groupe constitué par :

- $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle}-\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle}$,
- $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle}$ où l'alkyle est substitué par au moins un atome d'halogène,
- $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyle}$,
- phényle,
- $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle}$ où l'alkyle est substitué par au moins un atome d'halogène,
- $-\text{SO}_2$ -phényle où le phényle est substitué par au moins un groupe $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle}$,
- $-\text{SO}_2$ -hétéroaryle où l'hétéroaryle est un pyrazole ou un isoxazole ou un imidazole et où l'hétéroaryle est indépendamment substitué par au moins un groupe choisi parmi halogène ou $-(\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle}$,
- $-\text{SO}_2-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_8)\text{alkyle})_2$,

- -SO₂-OH,
- -CO-NH((C₁-C₈)alkyle),
- -(C₁-C₈)alkyle-CN,
- -(C₁-C₈)alkyle-COOH,
- 5 • -(C₁-C₈)alkyle-COO⁻M⁺,
- -(C₁-C₈)alkyle-OH,
- -(C₁-C₈)alkyle-tétrazole,
- -(C₁-C₈)alkyle-CO-NH₂,

où M⁺ est un cation de métal alcalin choisi parmi Li⁺, Na⁺ et K⁺, et lorsqu'il y a deux
 10 substituants alkyle ou cycloalkyle lié à l'atome d'azote, ils peuvent être indépendamment identiques ou différents.

12. Composé l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que R₇
 15 représente -SO₂-(C₃-C₁₀)cycloalkyle.

13. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, choisis parmi :
 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-
 Cyclopropyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(1-
 20 Isopropylcarbamoyle-pipéridin-3-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(1-
 Cyclopropanesulfonyl-pipéridin-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
 ester éthylique de l'acide 3-((R)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-
 ylcarbamoyle]-pipérazin-1-ylméthyl}-pipéridin-1-yl)-propionique,
 25 acide 3-((R)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyle]-
 pipérazin-1-ylméthyl}-pipéridin-1-yl)-propionique,
 ester éthylique de l'acide 4-((R)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-
 ylcarbamoyle]-pipérazin-1-ylméthyl}-pipéridin-1-yl)-butyrique,
 acide 4-((R)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyle]-
 30 pipérazin-1-ylméthyl}-pipéridin-1-yl)-butyrique,
 ester éthylique de l'acide 5-((R)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-
 ylcarbamoyle]-pipérazin-1-ylméthyl}-pipéridin-1-yl)-pentanoïque,
 acide 5-((R)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-ylcarbamoyle]-
 pipérazin-1-ylméthyl}-pipéridin-1-yl)-pentanoïque,
 35 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-Cyclohexyl-
 pipérazine-1-carboxylique,
 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-

pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique.

14. Composé caractérisé en ce qu'il s'agit de :

5 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique.

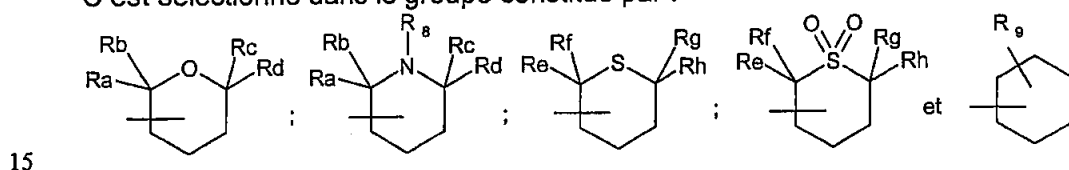
15. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, choisis parmi :

- 10 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Cyclopropyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Carbamoylméthyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
15 acide ((S)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]carbamoyl}-pipérazin-1-ylméthyl)-pipéridin-1-yl)-acétique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-5-fluoro-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Cyclopropyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
20 ester éthylique de l'acide ((S)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]carbamoyl}-pipérazin-1-ylméthyl)-pipéridin-1-yl)-acétique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[(R)-1-(2-Cyano-éthyl)-pipéridin-3-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
sel de sodium de l'acide 3-((R)-3-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]carbamoyl}-pipérazin-1-ylméthyl)-pipéridin-1-yl)-propionique,
25 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[(R)-1-(2-Carbamoyl-éthyl)-pipéridin-3-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((R)-1-Cyclopropyl-pipéridine-3-carbonyl)-pipérazine-1-carboxylique,
30 [4-(5-butyl-2-éthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Cyclopropyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclopentyl-2-éthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Cyclopropyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
35 [4-(5-butyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Cyclopropyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Cyanométhyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((R)-1-Cyclopropyl-pipéridin-3-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
40 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(1-Cyclopropyl-pipéridin-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Cyclopropanesulfonyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,

- [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-phényl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
acide 2-{4-[4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]carbamoyl}-pipérazin-1-ylméthyl}-pipéridine-1-sulfonique,
- 5 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[(S)-1-(2-Hydroxy-éthyl)-pipéridin-3-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[(S)-1-(2,2,2-Trifluoro-acétyl)-pipéridin-3-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-5-fluoro-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-
- 10 (Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-((S)-1-Diméthylsulfamoyl-pipéridin-3-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[(S)-1-(2H-Tetrazol-5-ylméthyl)-pipéridin-3-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
- 15 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(5-Chloro-1,3-diméthyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(1,3-Diméthyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
- 20 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(1,5-Diméthyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(1-Méthyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(5-Méthyl-
- 25 isoxazole-4-sulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(1-Méthyl-1H-imidazole-4-sulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(1-Diméthylsulfamoyl-pipéridin-2-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
- 30 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(2,2,2-Trifluoro-ethanesulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(4-Méthoxy-benzenesulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclopentyl-2-éthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-
- 35 pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[1-(3,5-Diméthyl-isoxazole-4-sulfonyl)-pipéridin-2-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-butyl-2-éthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
- 40 [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-[(S)-1-(1-Méthyl-1H-imidazole-4-sulfonyl)-pipéridin-3-ylméthyl]-pipérazine-1-carboxylique,
[4-(5-cyclohexyl-2-éthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,

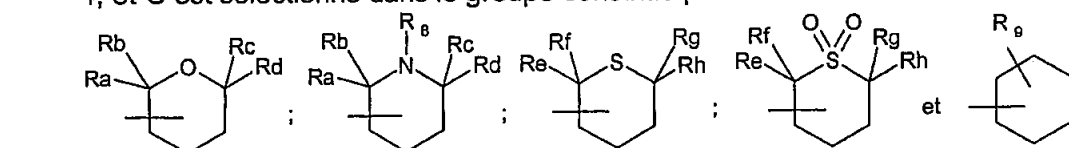
- [4-(5-cyclopentyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
 [4-(5-butyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
 5 [4-(2-méthoxy-5-propoxyphényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
 [4-(5-propyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-pyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
 [4-(5-Cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(tétrahydro-pyran-4-yl)-[1,4]diazépane-1-carboxylique.
 10

16. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que R_3 représente un groupe de formule $-(CH_2)_a-C$ où a représente 1, 2, 3 ou 4, et C est sélectionné dans le groupe constitué par :



où R_8 , R_9 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g , R_h , R_1 , R_2 , Y et p sont tels que définis dans la revendication 1.

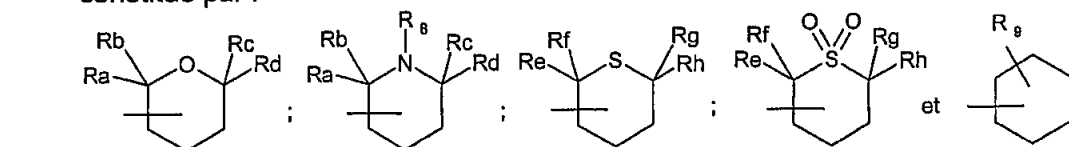
17. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que R_3 représente un groupe de formule $-CO(CH_2)_b-C$ où b représente 0, 1, 2, 3 ou 4, et C est sélectionné dans le groupe constitué par :



où R_8 , R_9 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g , R_h , R_1 , R_2 , Y et p sont tels que définis dans la revendication 1.

25

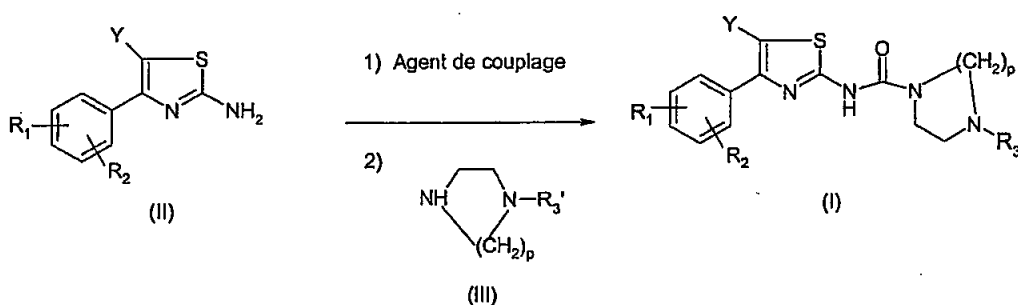
18. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que R_3 représente un groupe $-D$ dans lequel D est sélectionné dans le groupe constitué par :



où R_8 , R_9 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g , R_h , R_1 , R_2 , Y et p sont tels que définis précédemment.

19. Composés selon l'une quelconque des revendications 16 à 18, choisis parmi :
- [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(1,1-Dioxo-hexahydro-1λ⁶-thiopyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
- [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(4-Hydroxy-cyclohexyl)-pipérazine-1-carboxylique,
- [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(1,2,2,6,6-Pentaméthyl-pipéridin-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
- [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(2,2,6,6-Tetraméthyl-pipéridin-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique,
- [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(2,2-Diméthyl-tetrahydro-pyran-4-ylméthyl)-pipérazine-1-carboxylique,
- [4-(5-cyclohexyl-2-méthoxy-phényl)-thiazol-2-yl]-amide de l'acide 4-(Tetrahydro-thiopyran-4-yl)-pipérazine-1-carboxylique.

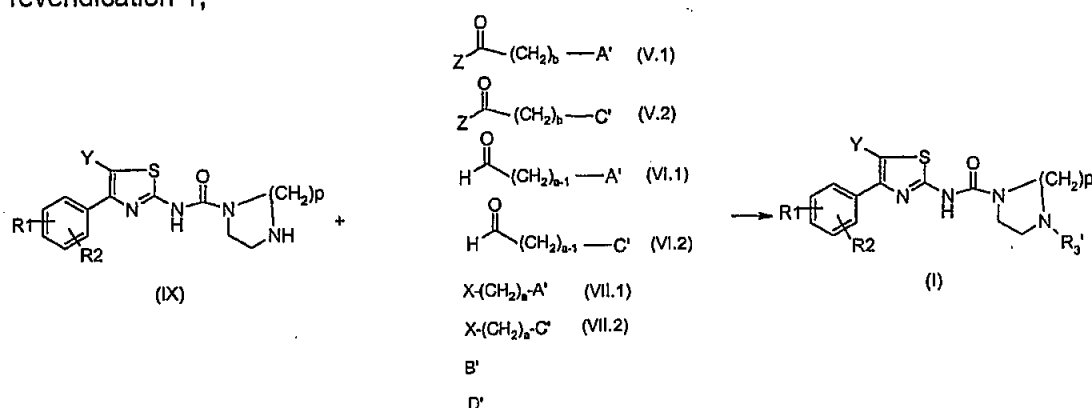
20. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, comprenant l'étape consistant à faire réagir un composé de formule (II) avec un dérivé amine de formule (III)



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

21. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, comprenant l'étape consistant à faire réagir un composé de formule (IX), dans laquelle R_1 , R_2 , Y , R_3 et p sont tels que définis dans la revendication 1, avec un composé de formule (V.1) ou (V.2) ou (VI.1) ou (VI.2) ou (VII.1) ou (VII.2) ou une cétone B' ou D', dans lesquelles a et b sont tels que définis dans la revendication 1, et A', B', C' et D' représentent respectivement un groupe

précurseur de A, B, C, ou D, ou un groupe A, B, C ou D tels que définis dans la revendication 1,



5 afin d'obtenir un composé de formule (I) où R_3' représente un groupe précurseur de R_3 ou un groupe R_3 tel que défini dans la revendication 1.

22. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).

23. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 19, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

24. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 19 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention des maladies et des syndromes immuno-inflammatoires aigus ou chroniques, tels que l'athérosclérose, des maladies allergiques ainsi que des maladies dans lesquels les processus angiogéniques sont impliqués.

25. Utilisation d'un composé de formule (I) selon la revendication 24 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention des cancers dans lesquels les processus angiogéniques sont impliqués.

26. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 19 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou

à la prévention des maladies virales ou bactériennes, les pathologies cardiaques, l'obésité.

27. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des
5 revendications 1 à 19 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou
à la prévention des maladies liées à une modulation de l'activité du récepteur
CCR2b.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2007/000007

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D417/12 C07D277/46 A61K31/427

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2006/067401 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BOWER, JUSTIN, FAIRFIELD; POYS) 29 June 2006 (2006-06-29) chevauchements	1-27
X,P	WO 2006/016039 A (SANOFI-AVENTIS; CASELLAS, PIERRE; FLOUTARD, DANIEL; FRAISSE, PIERRE; J) 16 February 2006 (2006-02-16) chevauchements	1-27
Y	WO 2004/096798 A (SANOFI-AVENTIS; CARAYON, PIERRE; CASELLAS, PIERRE; FLOUTARD, DANIEL; F) 11 November 2004 (2004-11-11) cited in the application the whole document	1-27
	----- -/- -----	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box 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 cited to understand the principle or theory underlying the invention

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 May 2007

Date of mailing of the international search report

06/06/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31-651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Frelon, Didier

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2007/000007

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 93/00342 A (BOEHRINGER MANNHEIM ITALIA S.P.A) 7 January 1993 (1993-01-07) page 3 - page 7; claims -----	1-27
Y	EP 1 344 525 A (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD) 17 September 2003 (2003-09-17) page 29; example 141 -----	1-27
A	EP 0 001 727 A (PIERRE FABRE S.A) 2 May 1979 (1979-05-02) page 1; examples 5-10 -----	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2007/000007

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006067401	A	29-06-2006	AR 053109 A1	25-04-2007
WO 2006016039	A	16-02-2006	AU 2005271130 A1	16-02-2006
			CA 2571143 A1	16-02-2006
			EP 1771425 A1	11-04-2007
			FR 2872813 A1	13-01-2006
WO 2004096798	A	11-11-2004	AU 2004234101 A1	11-11-2004
			BR PI0409716 A	02-05-2006
			CA 2521158 A1	11-11-2004
			CN 1826339 A	30-08-2006
			EP 1656373 A2	17-05-2006
			FR 2854158 A1	29-10-2004
			JP 2006524669 T	02-11-2006
			KR 20060006935 A	20-01-2006
			MA 27769 A1	01-02-2006
			MX PA05011522 A	23-01-2006
			US 2006135575 A1	22-06-2006
WO 9300342	A	07-01-1993	AU 2000092 A	25-01-1993
			EP 0519449 A1	23-12-1992
			EP 0589985 A1	06-04-1994
			IE 921972 A1	30-12-1992
			JP 7502014 T	02-03-1995
			MX 9202978 A1	01-02-1993
			NZ 243206 A	26-07-1994
EP 1344525	A	17-09-2003	CA 2432713 A1	04-07-2002
			CN 1481238 A	10-03-2004
			WO 02051397 A1	04-07-2002
			US 2004048891 A1	11-03-2004
EP 0001727	A	02-05-1979	CA 1132574 A1	28-09-1982
			DE 2861318 D1	14-01-1982
			ES 474229 A1	01-04-1979
			FR 2406634 A1	18-05-1979
			IL 55770 A	28-02-1982
			IT 1108491 B	09-12-1985
			JP 1352893 C	11-12-1986
			JP 54061172 A	17-05-1979
			JP 61016275 B	28-04-1986
			US 4225610 A	30-09-1980

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de publicación internacional
12 Julio 2007 (12.07.2007)

PCT

(10) Número de publicación
internacional

WO 2007/077394 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 471/12 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)
C07D 277/46 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2007/000007

(22) Fecha de presentación internacional:
4 Enero 2007 (04.01.2007)

(25) Idioma de la presentación:
Francés

(26) Idioma de la publicación:
Francés

(30) Datos de prioridad:
0600117 6 Enero 2006 (06.01.2006) FR

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

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.):
FRAISSE, Pierre [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Patent
Department Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, F-
92160 Antony (FR). JEGHAM, Samir [FR/FR]; c/o sanofi-
aventis, Patent Department Tri E2/300, 20 avenue
Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). CASELLAS,
Pierre [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Patent Department Tri
E2/300, 20 avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).
FLOUTARD, Daniel [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Patent
Department Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, F-
92160 Antony (FR). HOURCADE, Stéphane [FR/FR]; c/o
sanofi-aventis, Patent Department Tri E2/300, 20 avenue
Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(74) Agente: LE PENNEC, Magali; Sanofi-aventis, 174
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG,
AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, 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, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

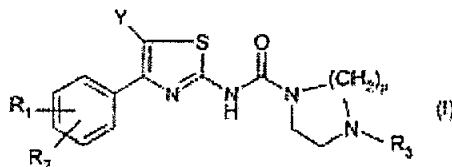
(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

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

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

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

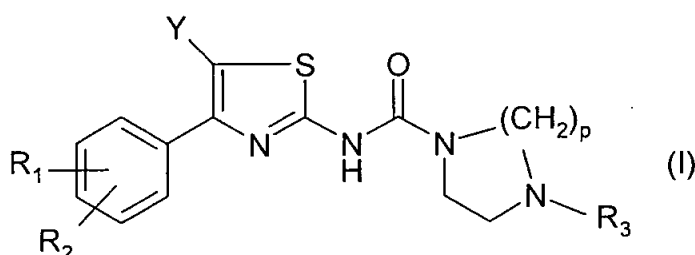


(57) Resumen: La invención tiene por objeto derivados de 2-carbamida-4-feniltiazol de fórmula general (I) siguiente: La
invención tiene igualmente por objeto composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula general (I).

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

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

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

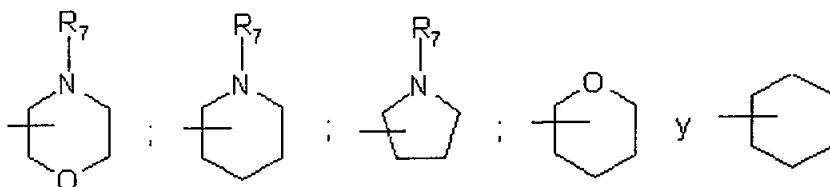


en la que:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno, de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_8), trifluoroalquilo (C_1-C_4), $-OH$, $-O$ -alquilo (C_1-C_8), $-O$ -trifluoroalquilo (C_1-C_8), $-O$ -alquil (C_1-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_{10}), $-O$ -cicloalquilo (C_3-C_{10}), $-O-CH_2-CH=CH_2$, $-S$ -alquilo (C_1-C_4);
- R_2 representa un átomo de hidrógeno, de halógeno, un grupo $-OH$, alquilo (C_1-C_8), trifluoroalquilo (C_1-C_4), perfluoroalquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_{10}), $-O$ -alquilo (C_1-C_8), $-O$ -alquil (C_1-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_{10}), $-O$ -cicloalquilo (C_3-C_{10}), $-O-CH_2-CH=CH_2$, - alquil (C_1-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8);
- Y representa un átomo de hidrógeno o un halógeno;
- p representa 2 o 3;
- R_3 representa:

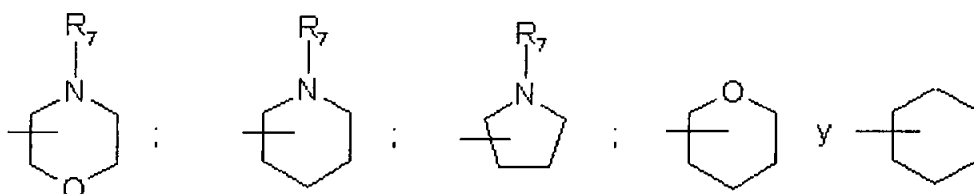
a1) un grupo de fórmula $-(CH_2)_a-A$

en la que a representa 1, 2, 3 o 4, y A se selecciona en el grupo constituido por:



en las que R_7 se selecciona en el grupo constituido por alquil (C_1-C_8)-COO-
alquilo (C_1-C_8), -CO-alquilo (C_1-C_8) en la que el alquilo está sustituido por al
menos un átomo de halógeno, -cicloalquilo (C_3-C_{10}), fenilo, -COO-cicloalquilo
(C_3-C_{10}), -SO₂-alquilo (C_1-C_8) en la que el alquilo está sustituido por al
5 menos un átomo de halógeno, -SO₂-fenilo en la que el fenilo está sustituido
por al menos un grupo -O-alquilo (C_1-C_8), -SO₂-heteroarilo en la que el
heteroarilo es un pirazol, un isoxazol o un imidazol y en la que está
independientemente sustituido por al menos un grupo seleccionado entre
halógeno o -alquilo (C_1-C_8), -SO₂-N((alquilo C_1-C_8))₂, -SO₂-OH, -SO₂-
10 cicloalquilo (C_3-C_{10}), -CO-NH(alquilo (C_1-C_8)), -alquil (C_1-C_8)-CN, -alquil
(C_1-C_8)-imidazol, -alquil (C_1-C_8)-COOH, -alquil (C_1-C_8)-COO⁻M⁺, -alquil
(C_1-C_8)-OH, -alquil (C_1-C_8)-tetrazol, -alquil (C_1-C_8)-CO-NH₂, -alquil (C_1-C_8)-CO-
NH(alquilo (C_1-C_8)), -alquil (C_1-C_8)-CO-NH(cicloalquilo (C_3-C_{10})), -alquil (C_1-
15 (C_8))-CO-N(alquil (C_1-C_8))(cicloalquilo (C_3-C_{10})), -alquil (C_1-C_8)-CO-N(alquilo
(C_1-C_8))₂, -alquil (C_1-C_8)-CO-N(cicloalquilo (C_3-C_{10}))₂, en la que M⁺ es un
catión de metal alcalino seleccionado entre Li⁺, Na⁺ y K⁺, y cuando hay dos
sustituyentes alquilo o cicloalquilo unidos al átomo de nitrógeno, pueden ser
independientemente idénticos o diferentes;

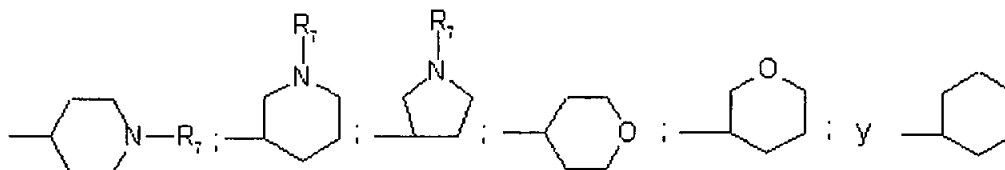
20 **a2)** un grupo de fórmula -CO(CH₂)_b-A
en la que b representa 0, 1, 2, 3 o 4, y A se selecciona en el grupo constituido
por:



25 en las que R_7 es tal como se ha definido anteriormente;

a3) un grupo -B

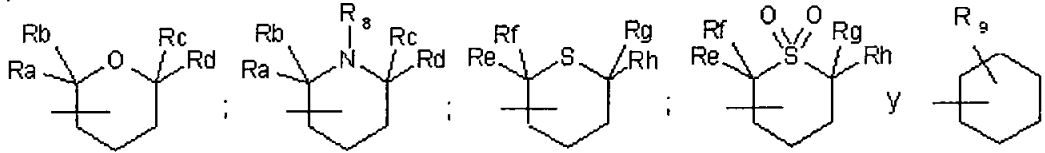
en el que B se selecciona en el grupo constituido por:



30 en las que R_7 es tal como se ha definido anteriormente;

a4) un grupo de fórmula $-(CH_2)_a-C$

en la que a representa 1, 2, 3 o 4, y C se selecciona en el grupo constituido por:

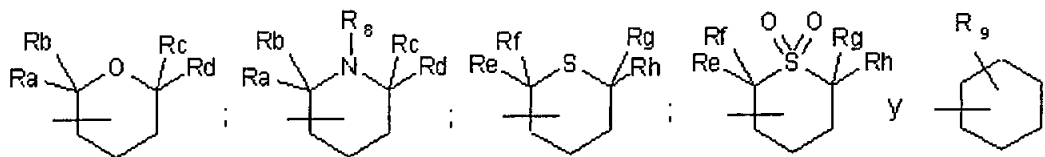


5 en la que:

- R_8 se selecciona en el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C_1-C_8), alquil (C_1-C_8)-COO-alquilo (C_1-C_8), -CO-alquilo (C_1-C_8) en las que el alquilo está sustituido por al menos un átomo de halógeno, -cicloalquilo (C_3-C_{10}), fenilo, -COO-cicloalquilo (C_3-C_{10}), -SO₂-alquilo (C_1-C_8) en la que el alquilo está sustituido por al menos un átomo de halógeno, -SO₂-fenilo en la que el fenilo está sustituido por al menos un grupo -O-alquilo (C_1-C_8), -SO₂-heteroarilo en la que el heteroarilo es un pirazol, un isoxazol o un imidazol y en la que está de modo eventual independientemente sustituido por al menos un grupo seleccionado entre halógeno o -alquilo (C_1-C_8), -SO₂-N((alquilo C_1-C_8))₂, -SO₂-OH, -SO₂-cicloalquilo (C_3-C_{10}), -CO-NH(alquilo (C_1-C_8))), -alquil (C_1-C_8)-CN, -alquil (C_1-C_8)-imidazol, -alquil (C_1-C_8)-COOH, -alquil (C_1-C_8)-COO⁻ M⁺, -alquil (C_1-C_8)-OH, -alquil (C_1-C_8)-tetrazol, -alquil (C_1-C_8)-CO-NH₂, -alquil (C_1-C_8)-CO-NH(alquilo (C_1-C_8))), -alquil (C_1-C_8)-CO-NH(cicloalquilo (C_3-C_{10}))), -alquil (C_1-C_8)-CO-N(alquil (C_1-C_8))(cicloalquilo (C_3-C_{10}))), -alquil (C_1-C_8)-CO-N(alquilo (C_1-C_8))₂, -alquil (C_1-C_8)-CO-N(cicloalquilo (C_3-C_{10}))₂, en la que M⁺ es un catión de metal alcalino seleccionado entre Li⁺, Na⁺ y K⁺, y cuando hay dos sustituyentes alquilo o cicloalquilo unidos al átomo de nitrógeno, pueden ser independientemente idénticos o diferentes;
- R_9 se selecciona del grupo constituido por: hidroxilo, O-alquilo (C_1-C_8), -O-trifluoroalquilo (C_1-C_8), -O-alquil (C_1-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_{10}), -O-cicloalquilo (C_3-C_{10}),
 - Ra, Rb, Rc y Rd son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, siendo al menos uno de Ra, Rb, Rc y Rd un grupo metilo;
 - Re, Rf, Rg y Rh son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

a5) un grupo de fórmula $-CO(CH_2)_b-C$

en la que b representa 0, 1, 2, 3 o 4, y C se selecciona en el grupo constituido por:

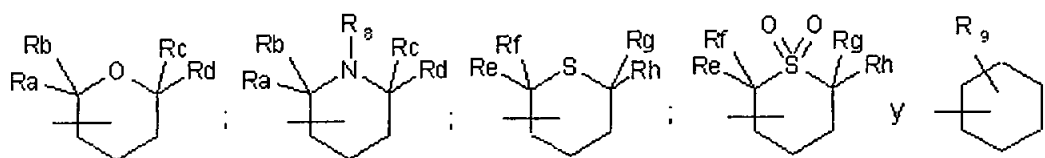


en las que:

- R₈, R₉, Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf, Rg y Rh son tales como se definieron anteriormente,

a6) un grupo -D

en el que D se selecciona en el grupo constituido por:



en las que:

- R₈, R₉, Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf, Rg y Rh son tales como se definieron anteriormente,

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

Un halógeno preferido es flúor.

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

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

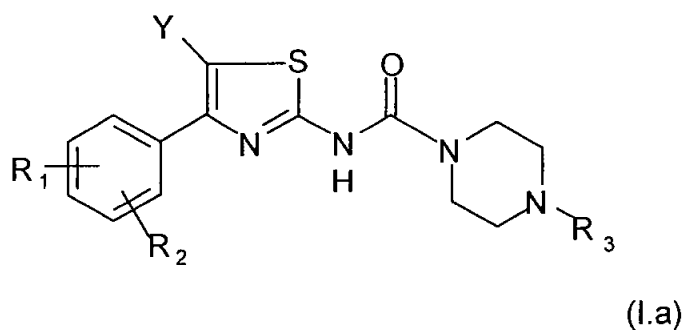
Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de la fórmula (I) forman igualmente parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en forma de hidratos o de solvatos, es decir, en forma de asociaciones o de combinaciones con una

o varias moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos forman parte igualmente de la invención.

En el marco de la presente invención se entiende por:

- 5 - C_{t-z} en la que t y z pueden tener los valores de 1 a 10, una cadena carbonada que puede tener de t a z átomos de carbono, por ejemplo, C_{1-3} una cadena carbonada que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono;
- un átomo de halógeno es por ejemplo un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo;
- 10 - un grupo alquilo: un grupo alifático saturado lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, pentilo, 2-fluoroetilo, etc.;
- un grupo cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico. A título de ejemplo, se
- 15 pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.;
- un grupo perfluoroalquilo: un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente, en el que todos los átomos de carbono están sustituidos con átomos de flúor.
- 20 Entre los compuestos objetivo de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos de fórmula (I.a) siguientes:



en la que R_1 , R_2 , R_3 e Y son tales como se han definido anteriormente.

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

- Entre los compuestos objetivos de la invención, se puede citar los
- 30 compuestos para los que:

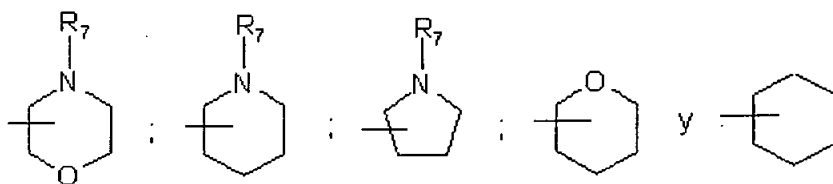
- R_1 representa un grupo -O-alquilo (C_1 - C_8) y/o;

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

Entre estos compuestos, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que:

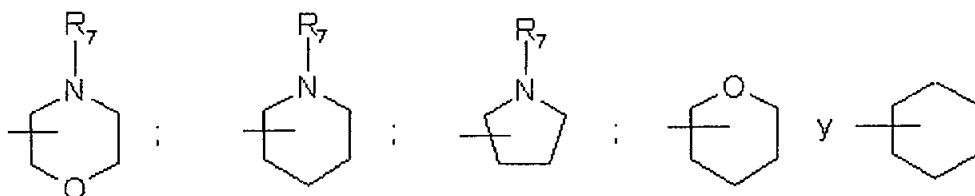
- 5 - R_1 representa un grupo -O-alquilo (C_1-C_8) y/o;
 - R_2 representa un grupo alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_{10}) u -O-alquilo (C_1-C_8).

- 10 Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un primer grupo de compuestos de fórmula general (I) o (I.a) en la que R_3 representa un grupo de fórmula $-(CH_2)_a-A$ en la que a representa 1, 2, 3 o 4, y A se selecciona del grupo constituido por:



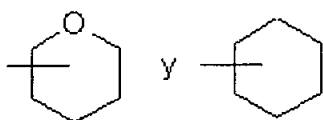
- 15 en las que R_7 , R_2 , Y y p son tales como se han definido anteriormente.

- Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un segundo grupo de compuestos de fórmula general (I) o (I.a) en la que R_3 representa un grupo de fórmula $-CO(CH_2)_b-A$ en la que b representa 0, 1, 2, 3 o 4, y A se selecciona del grupo constituido por:



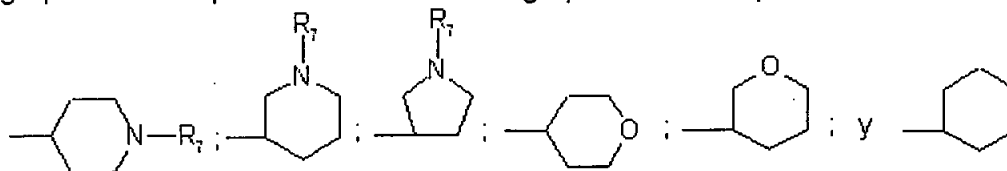
en las que R_7 , R_1 , R_2 , Y y p son tales como se han definido anteriormente.

- 25 Entre los compuestos objeto de la invención citados anteriormente en el primer grupo y en el segundo grupo, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que A se selecciona del grupo constituido por:



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

- Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un tercer grupo de compuestos de fórmula general (I) o (I.a) en las que R_3 representa un grupo -B en el que B se selecciona del grupo constituido por:



en las que R_7 , R_1 , R_2 , Y y p son tales como se han definido anteriormente.

- Entre los compuestos objeto de la invención citados hasta aquí, se puede citar un primer subgrupo de compuestos para los que R_7 se selecciona del grupo constituido por -alquilo (C_1-C_8)-COO-alquilo (C_1-C_8), -CO-alquilo (C_1-C_8) en las que el alquilo está sustituido por al menos un átomo de halógeno, -cicloalquilo (C_3-C_{10}), fenilo, -SO₂-alquilo (C_1-C_8) en la que el alquilo está sustituido por al menos un átomo de halógeno, -SO₂-fenilo en la que el fenilo está sustituido por al menos un grupo -O-alquilo (C_1-C_8), -heteroarilo-SO₂ en la que el heteroarilo es un pirazol o un isoxazol o un imidazol y en la que está independientemente sustituido por al menos un grupo seleccionado entre el halógeno o -alquilo (C_1-C_8), -SO₂-N(alquilo (C_1-C_8))₂, -SO₂-OH, -CO-NH(alquilo (C_1-C_8)), -alquilo (C_1-C_8)-CN, -alquilo (C_1-C_8)-COOH, -alquilo (C_1-C_8)-COO-M⁺, -alquilo (C_1-C_8)-OH, -alquilo (C_1-C_8)-tetrazol, -alquilo (C_1-C_8)-CO-NH₂, en la que M⁺ es un catión de metal alcalino seleccionado entre Li⁺, Na⁺ y K⁺, y cuando hay dos sustituyentes alquilo o cicloalquilo unidos al átomo de nitrógeno, pueden ser independientemente idénticos o diferentes. Así como un segundo subgrupo de compuestos para los que R_7 representa -SO₂-cicloalquilo (C_3-C_{10}).

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

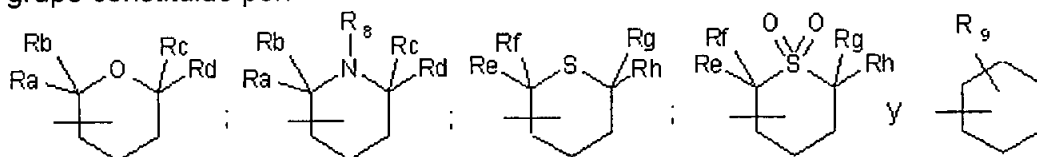
- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-ciclopropil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(1-isopropilcarbamoil-piperidin-3-il)-piperazina-1-carboxílico,
[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(1-ciclopropanosulfonil-piperidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico,

- éster etílico del ácido 3-((R)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-propiónico,
ácido 3-((R)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-propiónico,
- 5 éster etílico del ácido 4-((R)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-butírico,
ácido 4-((R)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-butírico,
- éster etílico del ácido 5-((R)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-pentanoico,
- 10 ácido 5-((R)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-pentanoico,
[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-ciclohexil-piperazina-1-carboxílico,
- 15 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahydro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
Más particularmente, se puede citar el compuesto siguiente: [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahydro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
- 20 Entre los compuestos de fórmula (I) de la invención citados hasta aquí, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes:
[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-ciclopropil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
- 25 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahydro-piran-4-carbonil)-piperazina-1-carboxílico,
[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-carbamoilmetil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
- ácido ((S)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-acético,
- 30 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-ciclopropil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
- 35 éster etílico del ácido ((S)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-acético,
[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[(R)-1-(2-ciano-etil)-piperidin-3-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
- sal sódica del ácido 3-((R)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-propiónico,
- 40

- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[(R)-1-(2-carbamoil-etil)-piperidin-3-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((R)-1-ciclopropil-piperidin-3-carbonil)-piperazina-1-carboxílico,
 5 [4-(5-butil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-ciclopropil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
 [4-(5-ciclopentil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-ciclopropil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
 [4-(5-butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-ciclopropil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
 10 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-cianometil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((R)-1-ciclopropil-piperidin-3-il)-piperazina-1-carboxílico,
 15 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(1-ciclopropil-piperidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-ciclopropanosulfonil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-fenil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
 20 ácido 2-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-sulfónico,
 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[(S)-1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-3-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
 25 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[(S)-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperidin-3-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahydro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-dimetilsulfamoil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
 30 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[(S)-1-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-piperidin-3-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[1-(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
 35 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
 40 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[1-(5-metil-isoxazol-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,

- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(1-dimetilsulfamoil-piperidin-2-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[1-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
 5 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
 [4-(5-ciclopentil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
 10 [4-(5-butil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[(S)-1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-piperidin-3-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
 15 [4-(5-ciclohexil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
 [4-(5-ciclopentil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
 [4-(5-butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
 20 [4-(2-metoxi-5-propoxifenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
 [4-(5-propil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
 25 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,4]diazepan-1-carboxílico,

Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un cuarto grupo de compuestos de fórmula general (I) o (I.a) en la que R_3 representa un grupo de fórmula $-(CH_2)_a-C$ en la que a representa 1, 2, 3 o 4, y C se selecciona del grupo constituido por:

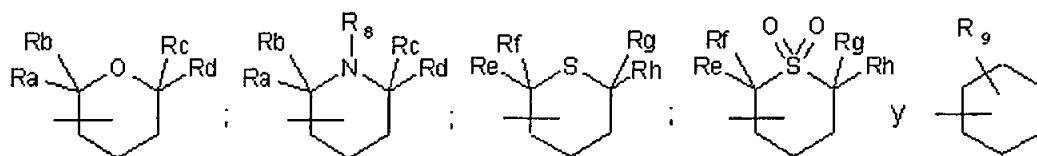


en las que R_8 , R_9 , Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf, Rg, Rh, R_1 , R_2 , Y y p son tal como se han definido anteriormente.

35

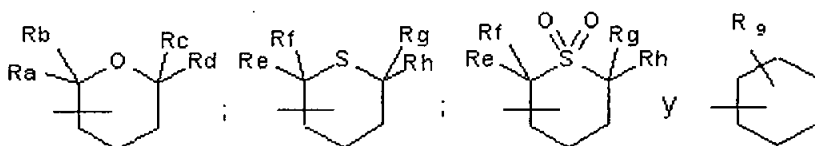
Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un quinto grupo de compuestos de fórmula general (I) o (I.a) en la que R_3 representa un grupo

de fórmula $-\text{CO}(\text{CH}_2)_b-\text{C}$ en la que b representa 0, 1, 2, 3 o 4, y C se selecciona del grupo constituido por:



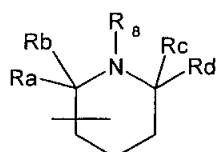
- 5 en las que R_8 , R_9 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g , R_h , R_1 , R_2 , Y y p son tal como se han definido anteriormente.

- Entre los compuestos objeto de la invención citados anteriormente en el cuarto grupo y en el quinto grupo, se puede citar un primer subgrupo de
10 compuestos para los que C se selecciona del grupo constituido por:



en las que R_9 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g , R_h , R_1 , R_2 , Y y p son tal como se han definido anteriormente.

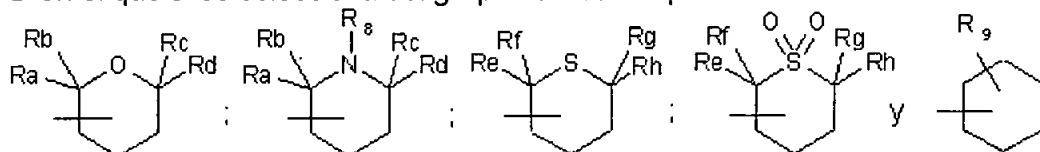
- 15 Entre los compuestos objeto de la invención citados anteriormente en el cuarto grupo y en el quinto grupo, se puede citar un segundo subgrupo de compuestos para los que C representa:



- 20 en la que R_8 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_1 , R_2 , Y y p son tal como se han definido anteriormente.

Entre los compuestos objeto de la invención, se puede citar un sexto grupo de compuestos de fórmula general (I) o (I.a) en las que R_3 representa un grupo -

- 25 D en el que D se selecciona del grupo constituido por:



en las que R₈, R₉, R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R₂, Y y p son tal como se han definido anteriormente. Entre este sexto grupo, se puede citar un subgrupo de compuestos para los que R₈ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₈) alquilo.

5

Entre los compuestos de fórmula (I) de la invención citados en los grupos tercero, cuarto y quinto y sus subgrupos, se puede citar principalmente los compuestos siguientes:

10 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,

[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(4-hidroxiciclohexil)-piperazina-1-carboxílico,

[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico,

15 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico,

[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(2,2-dimetiltetrahidropiran-4-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,

20 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidrotiopiran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,

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

25

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

30

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

35

Se entiende por grupo saliente X, en el texto que sigue, un grupo que puede ser fácilmente escindido de una molécula por ruptura de una unión

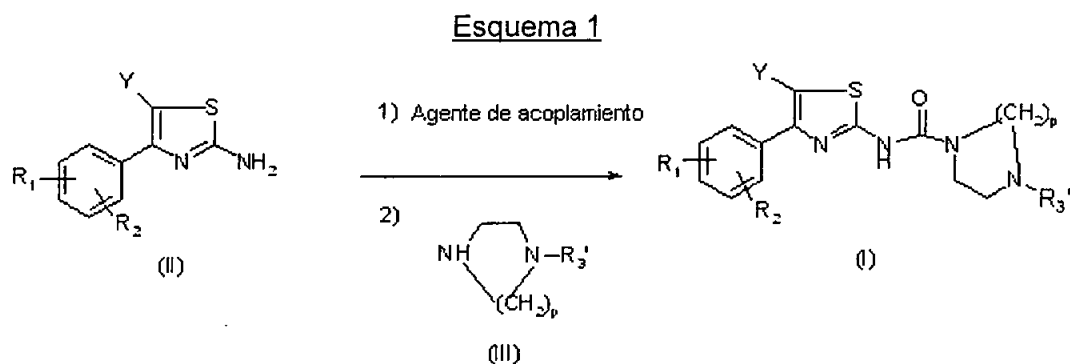
heterolítica, con la salida de un par electrónico. Este grupo puede ser así reemplazado fácilmente por otro grupo en el caso de una reacción de sustitución, por ejemplo. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un mesilo (metansulfonilo),
5 tosilo (toluensulfonilo), triflato, acetato, etc. Ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación se proporcionan en "Advances in Organic Chemistry", J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, págs. 310-316, En el texto que sigue, se entiende por precursor de R_1 , R_2 o R_3 , un sustituyente R'_1 , R'_2 o R'_3 que puede transformarse en R_1 , R_2 y R_3 mediante
10 una o varias reacciones químicas.

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

Cuando uno o varios sustituyentes R'_1 , R'_2 y/o R'_3 representan un grupo que
20 contiene una función amina o hidroxilo, estas funciones pueden estar protegidas intermediariamente: una función amina puede estar protegida mediante un grupo alcanilo, bencilo, terc-butóxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo, o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), por ejemplo; una función hidroxilo puede estar protegida en forma de éter o de éster, por
25 ejemplo.

Los compuestos de la invención pueden prepararse según diferentes métodos descritos en la presente solicitud de patente. Según otro aspecto, la presente invención se relaciona con los procedimientos de preparación de los
30 productos de fórmula (I) y sus productos intermedios.

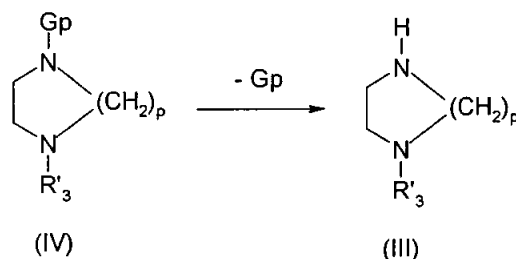
Los compuestos de fórmula (I) de la invención pueden prepararse según el esquema general 1 siguiente.



- Según el esquema 1, los compuestos de la invención se obtienen por acoplamiento del derivado aminotiazol de fórmula (II) en la que R_1 , R_2 , Y son tales como se han definido en el texto anterior, con un aminoderivado de fórmula (III) en la que R'_3 representa un grupo precursor de R_3 o un grupo R_3 tal como se ha definido en el texto anterior y p es tal como se ha definido en el texto anterior.
- Los derivados de aminotiazol de fórmula (II) pueden obtenerse según los métodos descritos en la solicitud de patente WO 2004/096798.
- Según el esquema 1, el derivado aminotiazol de fórmula (II) se pone en presencia de un agente de acoplamiento durante 2 a 16 horas, y después con el derivado amina de fórmula (III) durante 0,5 a 4 horas.
- El agente de acoplamiento puede elegirse entre los conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, fosgeno, di-(N-succinimidil)carbonato o 1,1'-carbonil-diimidazol, según los métodos descritos en «Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis», L. A. Paquette, volumen 2, pág. 1006; volumen 4, pág. 2304; volumen 6, pág. 4107.
- La reacción puede realizarse en diferentes disolventes, por ejemplo, diclorometano, dimetilformamida o tolueno, en presencia de una base tal como trietilamina o K_2CO_3 , a una temperatura que varía de $0^\circ C$ a $100^\circ C$.
- Los derivados aminados de fórmula (III) son conocidos o pueden prepararse según los métodos descritos principalmente en el documento WO 87/01706 o según los métodos descritos en el texto que sigue.
- En el texto que sigue, los grupos A' y C' representan respectivamente un grupo precursor del grupo A o C, o un grupo A o C tales como los definidos anteriormente.
- Los compuestos de fórmula (III) en la que R'_3 representa un grupo precursor de R_3 o un grupo R_3 tal como se ha definido en el texto anterior y en la que p es tal como se ha definido en el texto anterior, se obtienen a partir de

compuestos de fórmula (IV) por desprotección del nitrógeno de la piperacina o de la homopiperacina protegida según los métodos conocidos por el experto en la materia o descritos en la bibliografía (WO 03/104230 y WO 03/057145). Como ejemplo, se puede proceder como sigue:

5

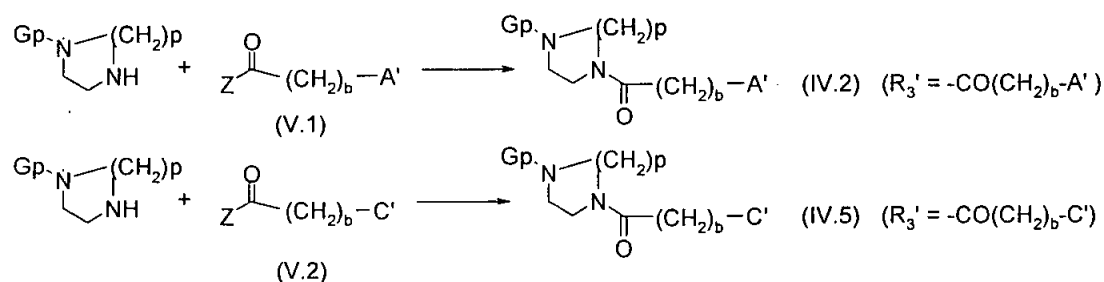


Los compuestos de fórmula (IV) son comerciales o pueden sintetizarse a partir de compuestos comerciales, según métodos conocidos por el experto en la materia.

- 10 Los compuestos de fórmula (IV), en la que R₃' representa un grupo precursor del grupo R₃, representando R₃ un grupo -CO(CH₂)_b-A o -CO(CH₂)_b-C (compuestos de fórmula (IV.2) o (IV.5)), pueden obtenerse asimismo según el esquema 2 siguiente:

Esquema 2

15

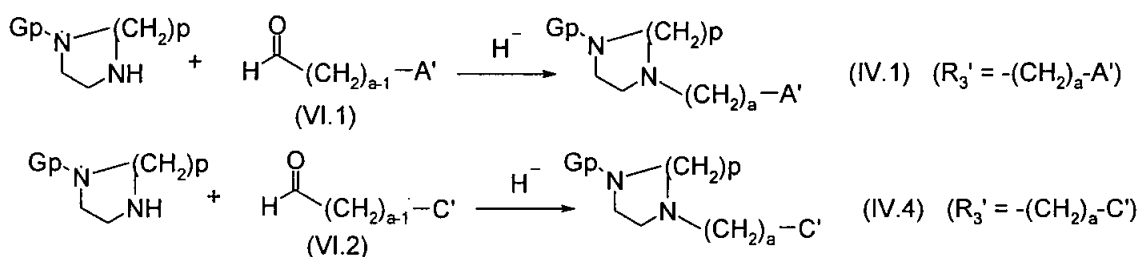


- Según el esquema 2, una piperazina o una homopiperazina monoprotegida (Gp = BOC o Gp = bencilo) reacciona con un compuesto de fórmula (V.1) o (V.2) en el que Z representa un grupo saliente, o un grupo resultante de la activación de una función ácido carboxílico, para dar respectivamente el compuesto de fórmula (IV.2) o (IV.5) por acilación o acoplamiento de tipo peptídico en presencia de una base tal como K₂CO₃, la trietilamina, la diisopropiletilamina o el carbonato de cesio eventualmente en presencia de un reactivo de acoplamiento como el BOP, el TBTU o el CDI, en un disolvente como por ejemplo THF, el acetonitrilo o el DMF a temperaturas que varían de 0°C a 150°C.

Los compuestos de fórmula (IV), en la que R₃' representa un grupo precursor del grupo R₃, representando R₃ un grupo -CO(CH₂)_a-A o -(CH₂)_a-C (compuestos de fórmula (IV.1) o (IV.4)), pueden obtenerse asimismo según el esquema 3 siguiente:

5

Esquema 3



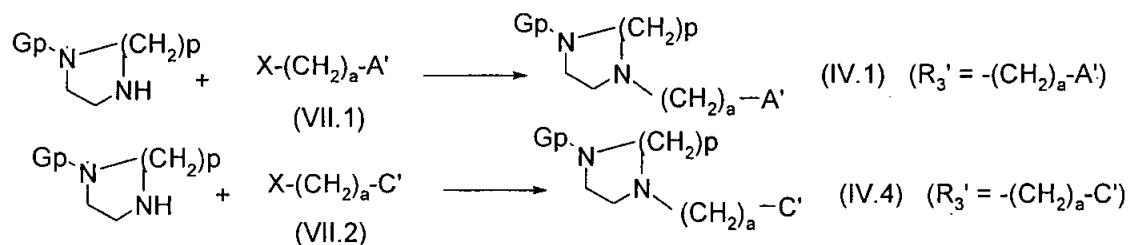
Según este procedimiento, una piperazina o una homopiperazina monoprotegida (Gp = BOC o Gp = bencilo) reaccionar con un aldehído de fórmula (VI.1) o (VI.2) para dar respectivamente el compuesto de fórmula (IV.1) o (IV.4) en las condiciones de una reacción de aminación reductora en presencia de un agente reductor tal como NaHB(OAc)₃, NaBH₃CN en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano, diclorometano, metanol, THF a temperaturas que varían de 0°C a 70°C (*Synth. Commun.*, 1998, 28 (10), 1897-1905, *J. Org. Chem.*, 1992, 57 (11), 3218-3225, *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 3849-3862, *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 5595-5598).

15

Alternativamente, los compuestos de fórmulas (IV.1) y (IV.4) pueden sintetizarse por una reacción de sustitución según el procedimiento ilustrado en el esquema 4 siguiente:

Esquema 4

20



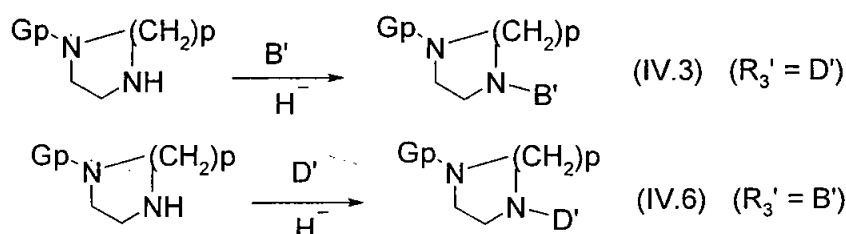
25

Según el esquema 4, una piperazina o una homopiperazina mono-protegida (Gp = BOC o Gp = bencilo) reacciona con un compuesto de fórmula (VII.1) o (VII.2) en la que X representa un grupo saliente para dar respectivamente el compuesto de fórmula (IV.1) o (IV.4). La reacción se realiza sin disolvente o en un disolvente tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, tolueno, o acetonitrilo en ausencia de base o en presencia de una base tal como la

triethylamina o K_2CO_3 , a temperaturas que varían desde la temperatura ambiente a $200^\circ C$, durante 1 a 24 horas.

Los compuestos de fórmula (IV), en la que R'_3 representa un grupo precursor del grupo R_3 , representando R_3 un grupo $-B$ o $-D$ (compuestos de fórmula (IV.3) o (IV.6)), pueden prepararse por reacción de una piperazina o de una homopiperazina mono-protégida ($Gp = BOC$ o $Gp =$ bencilo) y de una cetona B' precursora de B o bien de una cetona D' precursora de D , por reacción de aminación reductora en presencia de un agente reductor tal como $NaHB(OAc)_3$, $NaBH_3CN$ en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano, metanol, diclorometano, THF a temperaturas que varían de $0^\circ C$ a $70^\circ C$ según el esquema siguiente:

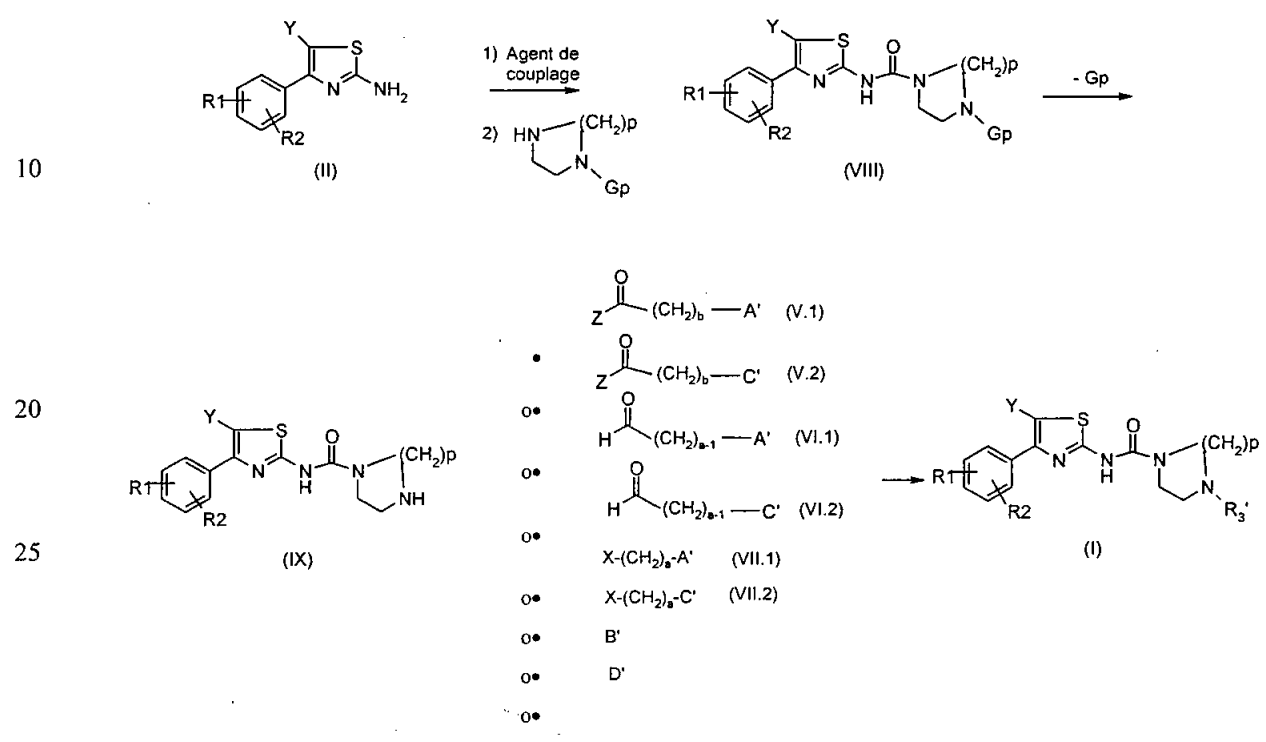
Esquema 5



Las cetonas B' y D' utilizadas son comerciales o pueden sintetizarse según los métodos descritos en *Organic Process Research & Development*, **2004**, 8, 939; *Synthesis*, **1989**, 10, 767

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse también según el esquema 6 siguiente.

Esquema 6



Según el esquema 6, el derivado de aminotiazol de fórmula (II) tal como el
definido en el texto anterior está acoplado a una piperazina o a una
homopiperazina monoprotegida (Gp = BOC o Gp = bencilo) para dar el
compuesto de fórmula (VIII).

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

El compuesto de fórmula (VIII) se desprotege a continuación para dar un
compuesto de fórmula (IX), según los métodos conocidos por un experto en la
materia, el cual se pone a reaccionar con un compuesto de fórmula (V.1),
(V.2), (VI.1), (VI.2), (VII.1) o (VII.2), o con una cetona de fórmula B' o de
fórmula D' tales como los definidos anteriormente. Esta reacción se realiza
según los procedimientos descritos anteriormente para las síntesis de
productos intermedios de fórmula (IV).

En los esquemas generales de síntesis, los compuestos de partida y los
reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles
en el mercado o se describen en la bibliografía, o bien pueden prepararse

según los métodos que allí se describen, o que son conocidos por el experto en la técnica.

5 Los ejemplos que siguen describen la preparación de compuestos según la invención. Los números de los compuestos de los ejemplos se corresponden con los proporcionados en la tabla I, que ilustra las estructuras químicas de algunos compuestos según la invención.

En las preparaciones y ejemplos que siguen:

- 10 - CyHex = un grupo ciclohexilo;
- DSC = carbonato de di-(N-succinimidilo)
- CDI = 1,1'-carbonil-diimidazol
- DCE = dicloroetano
- TBME = metil-terc-butil-éter
- 15 - TA = temperatura ambiente,
- DCM = diclorometano,
- DIPEA = diisopropiletilamina,
- THF = tetrahidrofurano,
- BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)-fosfonio,
- 20 - DMF = dimetilformamida,
- Boc = terc-butiloxycarbonilo,
- TFA = ácido trifluoroacético
- TBTU = tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio,
- HOBT = hidroxibenzotriazol,
- 25 - BSA = bis(trimetilsilil)acetamida,
- AcOEt = acetato de etilo,
- AcCl = cloruro de acetilo.
- PF = punto de fusión (en grados Celsius) tal como se mide con un aparato Büchi B545 con un gradiente de temperatura de 1°C por minuto.
- 30 - MH⁺ = masa molecular de la forma de la molécula ionizada por un protón.

Los compuestos se analizaron por acoplamiento HPLC – UV – MS (cromatografía líquida – detección UV – espectrometría de masas). El aparato utilizado, comercializado por Agilent, está compuesto por un cromatógrafo HP1100 equipado con un detector de barra de diodos Agilent y con un

35 espectrómetro de masas cuadrupolar MSD Quad.

Las condiciones analíticas son las siguientes:

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

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

Eluyente B: CH₃CN + TFA 0,005 %

Gradiente:

	Tiempos (min)	% B
5	0	0
	10	90
	15	90
	16	0
	20	0

10 Temperatura de la columna: 30°C

Caudal: 0,4 ml/min.

Detección= λ 220 nm

Los compuestos para los que se indica « método B » en la tabla I se analizan por LCMS en las condiciones siguientes: columna YMC Jsphere (33 x 2,1

15 mm, 4 μm, eluyente: CH₃CN + TFA al 0,05%: H₂O + TFA al 0,05%, gradiente: 5 :95 (0 min), después 95 :5 (2,5 min), después 95 :5 (3 min), caudal: 1,3 ml/min, temperatura: 30°C.

- tr = tiempo de retención.

- RMN = resonancia magnética nuclear realizada con un espectrómetro

20 Bruker Avance 200 (200 MHz). El disolvente empleado es el DMSO con deuterio y los desplazamientos químicos se expresan con relación al TMS.

Las abreviaturas utilizadas son:

- s = singlete,

- d = doblete,

25 - d.d = doblete desdoblado,

- t = triplete,

- m = multiplete,

- sa = singlete alargado.

- El análisis de la pureza óptica se mide por HPLC en columna Chiralpak AD

30 (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.

- α_D = poder rotativo. Los poderes rotativos se han determinado con un polarímetro Perkin-Elmer 241-MC para la raya D del sodio (λ = 589 nm), las concentraciones se expresan en 10 mg/ml, las mediciones se efectúan a

35 temperatura ambiente.

Ejemplo 1: [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-ciclopropil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico (Compuesto nº1)

5 1.1 Preparación del éster terc-butilico del ácido (R)-3-((metilsulfonilo)metil)-piperidina-1-carboxílico

A una disolución de 5 g de éster terc-butilico del ácido (R) -3-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico en 80 ml de DCM enfriada a 0°C, se añaden 2,16 ml de cloruro de metanosulfonilo y después 3,86 ml de trietilamina. El medio se agita 1 h 30 a 0°C y se añaden 0,7 ml de trietilamina y 0,54 ml de cloruro de metanosulfonilo. Después de 30 min a 0°C, el medio se hidroliza, la fase orgánica se lava dos veces con agua, después con una disolución saturada de NaCl y se seca sobre MgSO₄. El medio se evapora para proporcionar 6,8 g de un aceite amarillo claro.

15 1.2. Preparación del éster terc-butilico del ácido (S)-3-((4-bencilpiperazin-1-il)metil)-piperidina-1-carboxílico

El producto bruto obtenido en la etapa 1.1 se pone en disolución en 75 ml de tolueno. Se añaden 12,16 g de bencilpiperazina, el medio de reacción se tapa y se calienta durante 5 horas a 150°C. Después de volver a TA, el medio se diluye en una mezcla éter/pentano (1/1), se lava dos veces con una disolución de NaHCO₃ saturada, dos veces con agua y con una disolución saturada de NaCl. Después de secar sobre MgSO₄ y de evaporar, el producto bruto se purifica mediante cromatografía flash en gel de sílice para proporcionar 5,73 g del sólido esperado.

MH+ = 374,3 a t = 5,26 min

25 1.3. Preparación del éster terc-butilico del ácido (S)-3-(piperazin-1-ilmetil)piperidina-1-carboxílico

Una solución de 4,0 g del compuesto obtenido en la etapa 1.2 en 30 ml de metanol se hidrogena en un reactor cerrado, bajo irradiación de microondas, a 80°C durante 10 min en presencia de 1,7 g de Pd/C con 10% de humedad y de 2,02 g de formato de amonio. El medio se filtra y se evapora para proporcionar 2,89 g de un aceite incoloro.

1.4 Preparación del éster terc-butilico del ácido (S)-3-((4-(4-(5-ciclohexil-2-metoxifenil)tiazol-2-ilcarbamoil)piperazin-1-il)metil)piperidina-1-carboxílico

A una disolución de 2,78 g de 4-(5-ciclohexil-2-metoxifenil)-tiazol-2-amina, compuesto descrito en la solicitud de patente WO 2004/096798, en 7 ml de

diclorometano, se añaden 2,59 g de DSC y se agita el medio durante 12 horas a TA. Se añaden 2,59 g del compuesto descrito en la etapa 1.3 y el medio se agita durante 3 horas a TA. El medio se hidroliza con una disolución de NaHCO_3 saturada y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con agua, después con una disolución saturada de NaCl. Después del secado sobre MgSO_4 , la disolución se concentra y purifica por cromatografía flash en gel de sílice para dar 4,0 g del compuesto esperado en forma de un sólido blanco.

$\text{MH}^+ = 598,7$ a $t = 8,26$ min

10 1.5 Preparación de la [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido

4-((R)-1-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico A una disolución de 4 g del compuesto obtenido en la etapa 1.4 en 10 ml de dioxano, se añaden 42 ml de una disolución 4 M de HCl en dioxano. El medio se agita 4 h a TA. El medio se filtra, el sólido se enjuaga con éter después se recoge en DCM y se trata con sosa 1 M. La fase orgánica se lava con agua, después con una disolución saturada de NaCl. Después del secado sobre MgSO_4 , la disolución se concentra para proporcionar 3,16 g del compuesto deseado.

$\text{MH}^+ = 498,7$ a $t = 6,27$ min

20 1.6 Preparación de la [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-ciclopropil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico

A una solución de 0,2 g del compuesto descrito en la etapa 1.5 en 5 ml de MeOH, se añade 0,35 g de (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano después 0,05 g de NaBH_3CN y 0,24 g de ácido acético. Se agita el medio 2 h a 60°C . El medio se concentra y se recoge en AcOEt. La fase orgánica se lava dos veces con una disolución de NaHCO_3 saturada y con una disolución saturada de NaCl. Después de secar sobre MgSO_4 , la fase orgánica se concentra y se purifica mediante cromatografía flash para proporcionar 0,16 g del producto esperado.

30 $\text{PF} = 88^\circ\text{C}$

$\alpha_D = +4^\circ$ ($c=1$, MeOH)

Ejemplo 2: [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(1--isopropilcarbamoil-piperidin-3-il)-piperazina-1-carboxílico

(Compuesto nº 2)

2.1 Preparación del éster terc-butílico del ácido 4-(1-bencilpiperazin-3-il)piperazina-1-carboxílico

A una suspensión de 9,96 g de hidrato de monoclóridato de 1-bencilpiperidin-3-ona en suspensión en 200 ml de DCM, se añaden 20 ml de una disolución de sosa al 10%. El medio se agita, la fase orgánica se decanta y se lava con una disolución saturada de NaCl. Después de secar sobre MgSO₄, la fase orgánica se concentra. La goma obtenida se recoge en 180 ml de DCE, se añaden 10,1 g de Boc-piperacina y 15,9 g de NaBH(OAc)₃ y el medio se agita 12 h a TA. El medio se concentra y se recoge en AcOEt. La fase orgánica se lava dos veces con una disolución de NaHCO₃ saturada y con una disolución saturada de NaCl. Después de secar sobre MgSO₄, la fase orgánica se concentra para proporcionar 18,63 g del producto esperado.

PF = 103°C

2.2. Preparación de 1-(1-bencilpiperidin-3-il)piperazina

A una disolución de 9,2 g del compuesto obtenido en la etapa 2.1 en 85 ml de DCM, se añaden 30 g de TFA. El medio se agita 5 h a TA y se concentra. El producto bruto obtenido se recoge en DCM y se lava 4 veces con una disolución de sosa 2M. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl. Después de secar sobre MgSO₄, la fase orgánica se concentra para proporcionar 6,32 g del producto esperado.

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

2.3 Preparación de la [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(1-bencil-piperidin-3-il)-piperazina-1-carboxílico.

El procedimiento es idéntico al descrito en el ejemplo 1 a partir de la 4-(5-ciclohexil-2-metoxifenil)-tiazol-2-amina descrita en la solicitud de patente WO 2004/096798 y del compuesto obtenido en la etapa 2.2.

PF = 90°C

2.4 Preparación de la [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-piperidin-3-il-piperazina-1-carboxílico.

A una disolución de 1,69 g del compuesto obtenido en la etapa 2.3 en 10 ml de DCE, se añaden a 0°C, 1,26 g de cloroformato de cloroetilo. El medio se

lleva a TA y se calienta a reflujo durante 45 min. El medio se evapora, se recoge en 10 ml de MeOH y se calienta 1 h a reflujo. El producto bruto se filtra, el sólido se lava con éter y se seca para proporcionar 1,27 g del compuesto esperado en forma de un triclorhidrato.

5 PF = 240°C

MH+ = 484,7 a 6,81 min

2.5 Preparación de la [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(1-isopropilcarbamoil-piperidin-3-il)-piperazina-1-carboxílico

A una disolución de 0,2 g del compuesto obtenido en la etapa 2.4 en 1,2 ml de DCM, se añaden a 0°C, 0,06 ml de isocianato de isopropilo. Se agita el medio 2 h a 0 °C después se hidroliza con 5 ml de agua y se diluye con 10 ml de DCM. La fase orgánica se lava dos veces con una disolución de NaHCO₃ saturada y con una disolución saturada de NaCl. Después de secar sobre MgSO₄, la fase orgánica se concentra y se purifica por cromatografía flash para proporcionar 0,16 g del producto esperado.

15 PF = 134°C

MH+ = 568,7 a t = 7,61 min

Ejemplo 3: [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(1-ciclopropanosulfonil-piperidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico

(Compuesto nº 3)

3.1 Preparación de la [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(1-bencil-piperidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico.

El procedimiento es idéntico al descrito en el ejemplo 1 a partir de la 4-(5-ciclohexil-2-metoxifenil)-tiazol-2-amina, descrita en la solicitud de patente WO 2004/096798 y de la 1-(1-bencil-piperidin-4-il)-piperazina.

25 PF = 81°C

3.2 Preparación de la [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-piperidin-4-il-piperazina-1-carboxílico

A una disolución de 1,77 g del compuesto obtenido en la etapa 3.1 en 10 ml de DCE, se añaden a 0°C, 1,31 g de cloroformato de cloroetilo. El medio se lleva a TA y se calienta a reflujo durante 45 min. El medio se evapora, se recoge en 10 ml de MeOH y se calienta 1 h a reflujo. El producto bruto se filtra, el sólido se lava con éter y se seca para proporcionar 1,27 g del compuesto esperado en forma de un triclorhidrato.

MH+ = 484,6 a 6,21 min

3.3 Preparación de la [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(1-ciclopropanosulfonil-piperidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico.

A una disolución de 0,2 g del compuesto descrito en la preparación 3.2 en DMC, se añaden 0,04 ml de cloruro de ciclopropilsulfonilo después 0,06 ml de trietilamina. El medio se agita a TA durante 4 h. El medio se diluye en DCM después se hidroliza con 5 ml de agua. La fase orgánica se lava dos veces con una disolución de NaHCO₃ saturada y con una disolución saturada de NaCl. Después de secar sobre MgSO₄, la fase orgánica se concentra y se purifica por cromatografía flash para proporcionar 0,18 g del producto esperado.

PF = 138°C

MH+ = 588,8 a t = 7,49 min

15 Ejemplo 4: Éster etílico del ácido 3-((R)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoyl]-piperazin-1-ilmetil}piperidin-1-il)-propiónico
(Compuesto nº 4)

A una disolución de 0,2 g del compuesto descrito en la etapa 1.5 en 2 ml de tolueno, se añaden 0,08 ml de trietilamina, después 0,05 ml del éster etílico del ácido 3-bromo-propiónico. El medio se agita 48 h a TA. El medio se diluye en éter etílico, después se filtra. El filtrado se lava con agua, después con una disolución saturada de NaCl. Después de secar sobre MgSO₄, la fase orgánica se concentra para proporcionar 0,21 g del producto esperado.

MH+ = 598,8 a t = 6,84 min

25

Ejemplo 5: Ácido 3-((R)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoyl]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-propiónico (Compuesto nº 5)

A una disolución de 0,208 g del compuesto descrito en la etapa 4 en 3 ml de metanol, se añaden a 0°C, 0,31 ml de sosa 5 M. El medio se agita 24 h a TA. El medio se concentra, después se recoge en agua. Se añade gota a gota una solución de HCl 6 N hasta la aparición de un precipitado. Se extrae el sólido en DCM, después de secar sobre MgSO₄, la fase orgánica se concentra para proporcionar 0,15 g del producto esperado.

35 MH+ = 570,7 a t = 6,64 min

PF = 144°C

Ejemplo 6: [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahydro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico (Compuesto nº 11)

- 5 Este compuesto puede obtenerse según el procedimiento descrito en la preparación 1.4 entre la 4-(5-ciclohexil-2-metoxifenil)tiazol-2-amina y la 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazina descrita en *J. Med. Chem.*; EN; 47; 11; 2004; 2833 - 2838.

Otro método de síntesis es posible:

10 **6.1 Preparación del éster terc-butilico del ácido 4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazina-1-carboxílico**

- A una disolución de 3,0 g de 4-(5-ciclohexil-2-metoxifenil)-tiazol-2-amina, compuesto descrito en la solicitud de patente WO 2004/096798, en 100 ml de diclorometano, se añaden 2,9 g de DSC y se agita el medio durante 16 horas
15 a TA. Se añaden 2,0 g de BOC-piperazina y el medio se agita durante 3 horas a TA. El medio se hidroliza con una disolución de NaHCO₃ saturada y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con agua, después con una disolución saturada de NaCl. Después del secado sobre MgSO₄, la disolución se concentra y purifica por cromatografía flash en gel de sílice para dar 5,1 g
20 del compuesto esperado en forma de un sólido beige.

MH+ = 501,7 a t = 11,72 min

6.2 Preparación de la [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido piperazin-1-carboxílico

- A una disolución de 5.1 g del compuesto obtenido en la etapa 6.1 en 100 ml
25 de dioxano, se añaden gota a gota 19 ml de una disolución 4 M de HCl en dioxano. El medio se agita 4 h a TA. El medio se filtra, el sólido se lava con éter y se seca para proporcionar 4,38 g de un polvo blanco. El sólido se recoge en DCM y se trata con sosa 1 M. La fase orgánica se lava con agua, después con una disolución saturada de NaCl. Después del secado sobre
30 MgSO₄, la disolución se concentra para proporcionar 3,7 g del compuesto deseado.

MH+ = 401,6 a t = 7,19 min

6.3 Preparación de la [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahydro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico

- 35 A una solución de 1,4 g de la piperazina obtenida en la etapa 6.2 en 13 ml de

dicloroetano, se añaden 0,4 g de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona, después 1,59 g de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ y el medio se agita 72 h a TA. El medio se concentra y se recoge en DCM. La fase orgánica se lava dos veces con una disolución de NaHCO_3 saturada y con una disolución saturada de NaCl . Después de secar sobre MgSO_4 , la fase orgánica se concentra para proporcionar 1,7 g del producto esperado.

El polvo beige obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice para dar 1,42 g del compuesto esperado en forma de un sólido blanco.

$\text{MH}^+ = 484,7$ a $t = 7,42$ min

10 PF = 226°C

Ejemplo 7: [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-piperazina-1-carboxílico (Compuesto nº 13)

A una disolución 41 mg de tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico en 0,7 ml de DCM, se añaden, a TA, 122 mg de TBTU, 26 mg de HOBt y 0,17 ml de DIPEA. El medio se agita a TA durante 1 hora y 15 min después se añaden 100 g del compuesto descrito en la etapa 6.2. El medio se agita 12 horas a TA. El medio se recoge en DCM, se lava tres veces con una disolución saturada de Na_2CO_3 y después con una disolución saturada de NaCl . Después del secado sobre MgSO_4 y evaporación, se recuperan 0,21 g del medio de reacción en bruto que se purifican por cromatografía flash sobre gel de sílice para dar 0,08 g del compuesto esperado en forma de sólido blanco.

$\text{MH}^+ = 513,7$ a $t = 9,88$ min

25 PF = 276°C

Ejemplo 8: [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico (Compuesto nº 17)

A una solución de 0,155 g de la piperazina obtenida en la etapa 6.2 en 1.5 ml de dicloroetano, se añaden 0,044 g de tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído, después de 1 hora de agitación a TA, 0,114 g de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ y el medio se agita 12 h a TA. Se diluye el medio en DCM. La fase orgánica se lava dos veces con una disolución saturada de NaHCO_3 y con una disolución saturada de NaCl . Después de secar sobre MgSO_4 , la fase orgánica se concentra para proporcionar 0,16 g del producto en bruto.

El sólido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice para dar 0,12 g

del compuesto esperado en forma de un sólido blanco.

MH+ = 499,7 a t = 7,75 min

PF = 114°C

5 **Ejemplo 9: [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-carbamoilmetil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico**

(Compuesto nº 14)

9.1 Preparación del éster etílico del ácido 3-((S)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}piperidin-1-il)acético

10 (Compuesto nº 18)

Este compuesto se sintetiza a partir del compuesto descrito en la preparación 1.5 y 2-bromoacetato de etilo según un procedimiento idéntico al descrito en la preparación 4.

9.2 Preparación del ácido 3-((S)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}piperidin-1-il)acético (Compuesto nº 15)

Este compuesto se sintetiza a partir del compuesto descrito en la preparación 9.1 según un procedimiento idéntico al descrito en la preparación 5.

9.3 Preparación de la [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-carbamoilmetil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico

20 A una disolución de 0,1 g del compuesto descrito en la etapa 9.2 en 1 ml de DCM, se añaden 0,1 g de TBTU, 0,02 g de HOBt y después 0,08 ml de DIPEA. Después de 2 horas de agitación a TA, se hace burbujear una corriente de amoniaca en la disolución durante 2 horas. Se filtra a continuación el medio de reacción, se lava el filtrado con una solución de
25 NaHCO₃ saturado después con una solución saturada de NaCl. Después de secar sobre MgSO₄, la fase orgánica se concentra para proporcionar 0,09 g del producto en bruto.

El producto en bruto se purifica por cromatografía flash en gel de sílice para dar 0,052 g del compuesto esperado en forma de un sólido blanco.

30 MH+ = 555,7 a t = 6,68 min

PF = 134°C

Ejemplo 10: [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico

35 (Compuesto nº 42)

10.1 Preparación de la [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-cianometil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico

(Compuesto nº 26)

A una disolución de 0,45 g del compuesto obtenido en la etapa 1.5 en 4 ml de acetona, se añaden 0,1 g de Na_2CO_3 . Se enfría el medio a 0°C después se añaden 0,06 ml de 2-cloroacetonitrilo y se agita el medio hasta su retorno a TA. Se vuelven a añadir 0,012 ml de 2-cloroacetonitrilo y 0,02 g de Na_2CO_3 . El medio se agita 2 horas a TA, después se concentra. Se tritura el producto en bruto en agua después se extrae en éter. La fase orgánica se lava dos veces con una disolución de NaHCO_3 saturada y con una disolución saturada de NaCl . Después del secado sobre MgSO_4 , la fase orgánica se concentra, después se purifica por cromatografía flash en gel de sílice para dar 0,34 g del compuesto esperado en forma de un sólido blanco.

$\text{MH}^+ = 537,7$ a $t = 7,67$ min

PF = 106°C

10.2 Preparación de la [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-2H-tetrazol-5-ilmetil)-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico

A una suspensión de 0,34 g del compuesto sintetizado en la etapa 10,1 en una mezcla de 3 ml de agua y 1 ml de isopropanol, se añaden 0,06 g de NaN_3 y 0,14 g de ZnBr_2 . La mezcla se calienta a 80°C durante 40 horas, se vuelven a añadir a continuación 0,03 g de NaN_3 y 0,07 g de ZnBr_2 y se mantiene la agitación a 80°C durante 12 horas. Se filtra el medio, se enjuaga el sólido en agua, después en éter. Se purifica el sólido por HPLC de preparación para dar 56 mg del compuesto esperado.

$\text{MH}^+ = 580,7$ a $t = 7,32$ min

Ejemplo 11: [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-fenil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico (Compuesto nº 30)

11.1 Preparación de la (R)-1-bencil-4-(piperidin-3-ilmetil)piperazina

A una disolución de 1,35 g del compuesto obtenido en la etapa 1.2 en 5 ml de dioxano, se añaden 20 ml de una disolución 4 M de HCl en dioxano. El medio se agita 2 h a TA. El medio se filtra, el sólido se enjuaga con éter después se recoge en DCM y se trata con sosa 1 M. La fase orgánica se lava con agua, después con una disolución saturada de NaCl . Después de secar sobre MgSO_4 , la solución se concentra para proporcionar 1 g del producto en bruto.

MH+ = 274,3 a t = 5,52 min

11.2 Preparación de la (S)-1-bencil-4-((1-fenilpiperidin-3-il)metil)piperazina

En un tubo se colocan 0,26 g de trifluorometansulfonato de fenilo, 0,8 g de la amina preparada en la etapa 11.1 en 5,6 ml de NMP. El tubo se calienta a presión en un horno de microondas durante 30 min a 230°C. Después de volver a TA, el medio se hidroliza después se extrae en éter. La fase orgánica se lava con agua, después con una disolución saturada de NaCl. Después de secar sobre MgSO₄, la solución se concentra para proporcionar 0,41 g del producto en bruto. Se purifica el sólido por cromatografía flash en gel de sílice para dar 0,067 g del compuesto esperado.

MH+ = 350,3 a t = 9,97 min

11.3 Preparación de la (S)-1-((1-fenilpiperidin-3-il)metil)piperazina

A una disolución de 0,066 g del compuesto obtenido en la etapa 11.2 en 9 ml de metanol, se añaden 0,05 g de Pd/C al 10% humectado al 50%. El medio se agita a TA durante 48 horas a 10 bares de hidrógeno. Después de la filtración en celite, el filtrado se evapora para dar 0,037 g del compuesto deseado.

11.4 Preparación de la [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-fenil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico

El procedimiento es idéntico al descrito en el ejemplo 1 a partir de la 4-(5-ciclohexil-2-metoxifenil)-tiazol-2-amina, descrita en la solicitud de patente WO 2004/096798 y de la amina obtenida en la etapa 11.3.

MH+ = 574,8 a t = 8,12 min

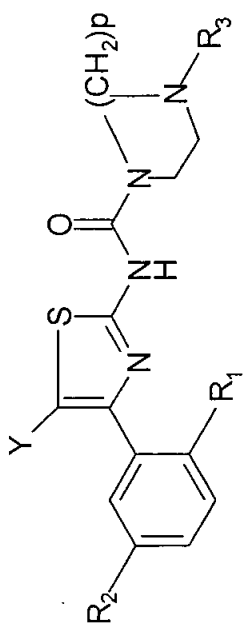
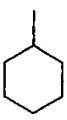
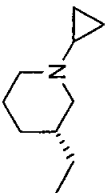
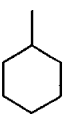
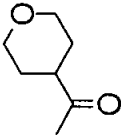
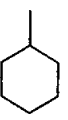
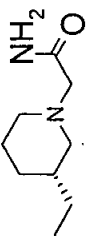
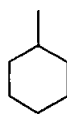
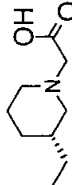
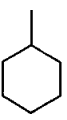
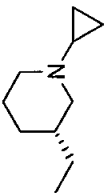
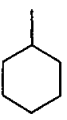
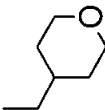
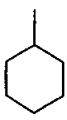
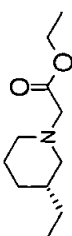
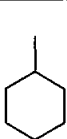
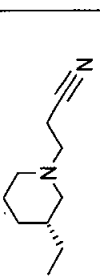
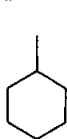
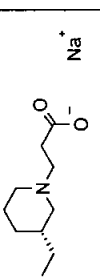
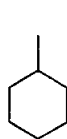
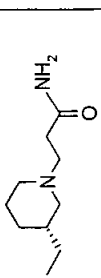
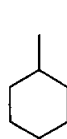
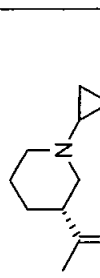
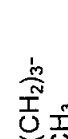
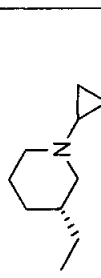
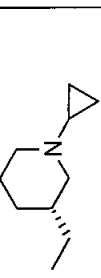
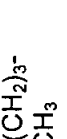
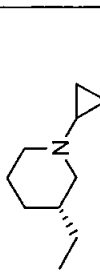


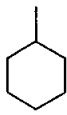
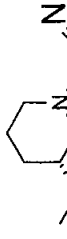
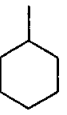
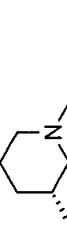
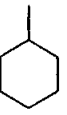
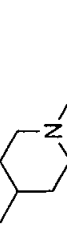
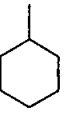
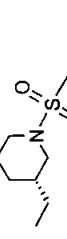
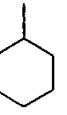
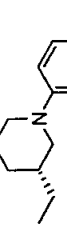
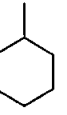
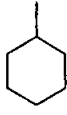
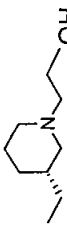
TABLA I

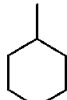
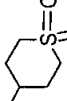
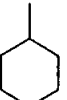
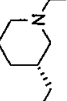
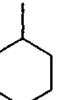
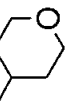
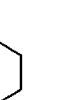
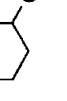
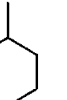
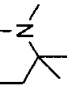
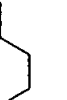
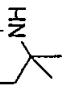
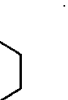
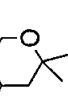
Compuest o N°	R ₁	R ₂	R ₃	Y	P	sal	Vía de síntesis	Datos analíticos	Nomenclatura
1	-OCH ₃			H	2	-	Ejemplo 1	PF = 88°C α _D = +4° (c=1, MeOH) MH+ = 538,8 a t=6,52 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-((S)-1-ciclopropil- piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1- carboxílico
2	-OCH ₃			H	2	-	EJEMPLO 2	PF = 134°C MH+ = 568,7 a t=7,61 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-(1-isopropilcarbamoi- piperidin-3-il)-piperazina-1-carboxílico
3	-OCH ₃			H	2	-	EJEMPLO 3	PF = 138°C MH+ = 588,8 a t=7,49 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-(1- ciclopropanosulfonil-piperidin-4-il)- piperazina-1-carboxílico

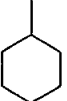
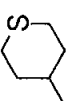
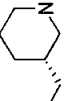
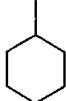
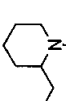
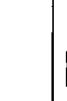
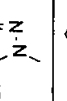
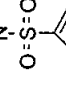
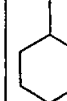
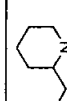
4	-OCH ₃		H	2	-	Ejemplo 4	MH+ = 598,8 a t=6,84 min	éster etílico del ácido 3-((R)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-propiónico
5	-OCH ₃		H	2	-	Ejemplo 5	PF = 144°C MH+ = 570,7 a t=6,64 min	ácido 3-((R)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-propiónico
6	-OCH ₃		H	2	-	Ejemplo 4	MH+ = 612,8 a t=6,62 min	éster etílico del ácido 4-((R)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-butírico
7	-OCH ₃		H	2	-	Ejemplo 5	PF = 136°C MH+ = 584,8 a t=6,74 min	ácido 4-((R)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-butírico
8	-OCH ₃		H	2	-	Ejemplo 4	MH+ = 626,8 a t=6,71 min	éster etílico del ácido 5-((R)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-pentanoico
9	-OCH ₃		H	2	-	Ejemplo 5	PF = 153°C MH+ = 598,8 a t=6,41 min	ácido 5-((R)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-pentanoico
10	-OCH ₃		H	2	-	Ejemplo 6	PF = 110°C MH+ = 483,7 a t=7,65 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-ciclohexil-piperazina-1-carboxílico
11	-OCH ₃		H	2	-	Ejemplo 6	PF = 226°C MH+ = 485,7 a t=7,42 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahydro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,

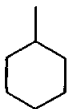
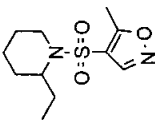
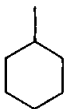
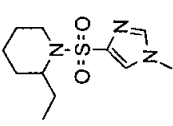
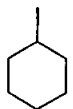
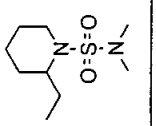
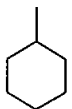
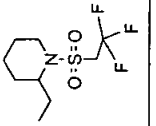
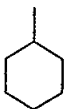
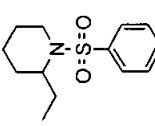
12	-OCH ₃			H	2	HCl	Ejemplo 1	MH+ = 568,8 a t=7,61 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-((S)-1-ciclopropil- piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1- carboxílico
13	-OCH ₃			H	2	-	Ejemplo 7	PF = 276°C MH+ = 513,7 a t=9,88 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4- carbonil)-piperazina-1-carboxílico
14	-OCH ₃			H	2	-	Ejemplo 9	PF = 134°C MH+ = 555,8 a t=6,57 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-((S)-1-carbamoilmetil- piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1- carboxílico
15	-OCH ₃			H	2	-	Ejemplo 5	PF = 180°C MH+ = 556,7 a t=7,29 min	ácido ((S)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi- fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1- ilmetil}-piperidin-1-il)-acético
16	-OCH ₃			F	2	TFA	Ejemplo 1	PF = 139°C MH+ = 556,8 a t=7,02 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro- tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1- ciclopropil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina- 1-carboxílico
17	-OCH ₃			H	2	-	Ejemplo 8	PF = 114°C MH+ = 499,7 a t=7,75 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4- ilmetil)-piperazina-1-carboxílico
18	-OCH ₃			H	2	-	Ejemplo 4	PF = 78°C MH+ = 584,8 a t=7,06 min	éster etílico del ácido ((S)-3-{4-[4-(5- ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2- ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin- 1-il)-acético

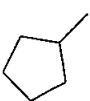
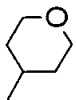
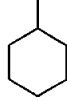
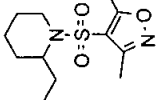
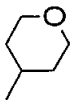
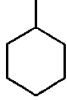
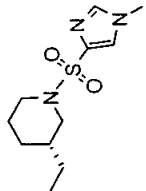
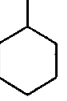
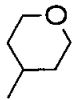
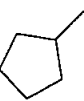
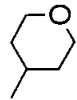
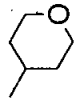
19	-OCH ₃			H	2	-	Ejemplo 10	PF = 88°C MH+ = 551,8 a t=5,66 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((R)-1-(2-ciano-etil)-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico
20	-OCH ₃			H	2	-	Ejemplo 5	MH+ = 569,8 a t=6,99 min	sal sódica del ácido 3-((R)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-carbamoyl}-piperazin-1-ilmetil)-piperidin-1-il)-propiónico
21	-OCH ₃			H	2	-	Ejemplo 9	MH+ = 569,8 a t=6,66 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((R)-1-(2-carbamoyl-etil)-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico
22	-OCH ₃			H	2	-	Ejemplo 1	MH+ = 552,8 a t=7,98 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((R)-1-ciclopropil-piperidin-3-carbonil)-piperazina-1-carboxílico
23	-OCH ₂ -CH ₃			H	2	-	Ejemplo 1	PF = 86°C MH+ = 526,8 a t=6,92 min	[4-(5-butil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-ciclopropil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico
24	-OCH ₂ -CH ₃			H	2	-	Ejemplo 1	PF = 71°C MH+ = 538,8 a t=6,92 min	[4-(5-ciclopentil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-ciclopropil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico
25	-OCH ₃			H	2	-	Ejemplo 1	PF = 89°C MH+ = 512,7 a t=6,6 min	[4-(5-butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-ciclopropil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico

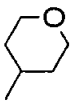
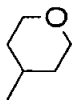
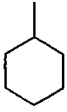
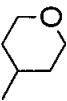
26	-OCH ₃			H	2	-	Ejemplo 6	PF = 106°C MH+= 537,7 a t=7,67 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-((S)-1-cianometil- piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1- carboxílico
27	-OCH ₃			H	2	-	Ejemplo 1	PF = 141°C MH+= 524,7 a t=7,41 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-((R)-1-ciclopropil- piperidin-3-il)-piperazina-1-carboxílico
28	-OCH ₃			H	2	-	Ejemplo 1	PF = 106°C MH+= 524,7 a t=6,59 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-(1-ciclopropil- piperidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico
29	-OCH ₃			H	2	-	EJEMPLO 3	PF = 114°C MH+= 602,8 a t=7,8 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-((S)-1- ciclopropanosulfonyl-piperidin-3-ilmetil)- piperazina-1-carboxílico
30	-OCH ₃			H	2	-	Ejemplo 11	MH+= 574,8 a t=8,12 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-((S)-1-fenil-piperidin- 3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico
31	-OCH ₃			H	2	-	EJEMPLO 3	PF = 210°C	ácido 2-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi- fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1- ilmetil}-piperidin-1-sulfónico
32	-OCH ₃			H	2	-	Ejemplo 8	MH+= 542,8 a t=6,42 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-[(S)-1-(2-hidroxi-etil)- piperidin-3-ilmetil]-piperazina-1- carboxílico

33	-OCH ₃			H	2	-	Ejemplo 6	PF = 204°C MH+ = 533,7 a t=7,65 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il)-piperazina-1-carboxílico
34	-OCH ₃			H	2	-	EJEMPLO 3	MH+ = 594,7 a t=8,25 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[(S)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)-piperidin-3-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico
35	-OCH ₃			F	2	-	Ejemplo 6	MH+ = 503,7 a t=7,61 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidropiran-4-il)-piperazina-1-carboxílico
36	-OCH ₃			H	2	-	Ejemplo 6	PF = 207°C MH+ = 499,7 a t=7,29 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(4-hidroxi-ciclohexil)-piperazina-1-carboxílico
37	-OCH ₃			H	2	-	EJEMPLO 2	PF = 145°C MH+ = 605,8 a t=11,78 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-dimetilsulfamoil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico
38	-OCH ₃			H	2	-	Ejemplo 6	PF = 166°C MH+ = 554,8 a t=9,24 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(1,2,2,6,6-pentametilpiperidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico
39	-OCH ₃			H	2	-	Ejemplo 6	PF = 189°C MH+ = 540,8 a t=6,16 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico
40	-OCH ₃			H	2	-	Ejemplo 8	PF = 98°C MH+ = 527,7 a t=7,98 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(2,2-dimetil-tetrahidropiran-4-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico

41	-OCH ₃			H	2	-	Ejemplo 6	PF = 118°C MH+ = 501,7 a t=7,97 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-(tetrahidro-tiopian-4- il)-piperazina-1-carboxílico
42	-OCH ₃			H	2	-	Ejemplo 10	MH+ = 580,7 a t=7,32 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-[(S)-1-(2H-tetrazol-5- ilmetil)-piperidin-3-ilmetil]-piperazina-1- carboxílico
43	-OCH ₃			H	2	TFA	EJEMPLO 3	MH+ = 690,3 a t=1,78 min (método B)	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-[1-(5-cloro-1,3-dimetil- 1H-pirazol-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]- piperazina-1-carboxílico
44	-OCH ₃			H	2	TFA	EJEMPLO 3	MH+ = 656,3 a t=1,70 min (método B)	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-[1-(1,3-dimetil-1H- pirazol-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]- piperazina-1-carboxílico
45	-OCH ₃			H	2	TFA	EJEMPLO 3	MH+ = 656,3 a t=1,71 min (método B)	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-[1-(1,5-dimetil-1H- pirazol-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]- piperazina-1-carboxílico
46	-OCH ₃			H	2	TFA	EJEMPLO 3	MH+ = 642,3 a t=1,68 min (método B)	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-[1-(1-metil-1H-pirazol- 4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-piperazina- 1-carboxílico

47	-OCH ₃			H	2	TFA	EJEMPLO 3	MH+= 643,3 a t=1,95 min (método B)	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-[1-(5-metil-isoxazol-4- sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-piperazina-1- carboxílico
48	-OCH ₃			H	2	TFA	EJEMPLO 3	MH+= 642,3 a t=1,69 min (método B)	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-[1-(1-metil-1H- imidazol-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]- piperazina-1-carboxílico
49	-OCH ₃			H	2	TFA	EJEMPLO 3	MH+= 605,3 a t=1,73 min (método B)	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-(1-dimetilsulfamoyl- piperidin-2-ilmetil)-piperazina-1- carboxílico
50	-OCH ₃			H	2	TFA	EJEMPLO 3	MH+= 644,3 a t=1,80 min (método B)	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-[1-(2,2,2-trifluoro- etanosulfonil)-piperidin-2-ilmetil]- piperazina-1-carboxílico
51	-OCH ₃			H	2	-	EJEMPLO 3	MH+= 668,3 a t=1,83 min (método B)	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-[1-(4-metoxi- bencenosulfonil)-piperidin-2-ilmetil]- piperazina-1-carboxílico

52	-OCH ₂ -CH ₃			H	2	-	Ejemplo 6	PF = 190°C MH+ = 485,7 a t = 10,3 min	[4-(5-ciclopentil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico
53	-OCH ₃			H	2	TFA	EJEMPLO 3	MH+ = 657,3 a t = 1,81 min (método B)	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonyl)-piperidin-2-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico
54	-OCH ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₃ -CH ₃		H	2	-	Ejemplo 6	PF = 171°C MH+ = 473,7 a t = 10,92 min	[4-(5-butil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico
55	-OCH ₃			H	2	-	EJEMPLO 3	MH+ = 642,8 a t = 7,61 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[(S)-1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonyl)-piperidin-3-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico
56	-OCH ₂ -CH ₃			H	2	-	Ejemplo 6	MH+ = 499,7 a t = 7,63 min	[4-(5-ciclohexil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico
57	-OCH ₃			H	2	-	Ejemplo 6	MH+ = 471,6 a t = 7,03 min	[4-(5-ciclopentil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico
58	-OCH ₃	-(CH ₂) ₃ -CH ₃		H	2	-	Ejemplo 6	MH+ = 459,6 a t = 7,02 min	[4-(5-butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico

59	-OCH ₃	-O(CH ₂) ₂ - CH ₃		H	2	-	Ejemplo 6	MH+ = 461,6 a t = 6,41 min	[4-(2-metoxi-5-propoxifenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-(tetrahydro-piran-4-il)- piperazina-1-carboxílico
60	-OCH ₃	-(CH ₂) ₂ - CH ₃		H	2	-	Ejemplo 6	MH+ = 445,6 a t = 6,64 min	[4-(5-propil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-(tetrahydro-piran-4-il)- piperazina-1-carboxílico
61	-OCH ₃			H	3	-	Ejemplo 6	MH+ = 499,7 a t = 7,39 min	[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]- amida del ácido 4-(tetrahydro-piran-4-il)- [1,4]diazepan-1-carboxílico

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

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

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

Los autores han determinado la actividad inhibitoria de los compuestos según la invención en células que expresan el receptor CCR2b humano. La concentración de agonista natural hMCP-1 que inhibe el 50 % (CI_{50}) de la actividad del receptor CCR2b es 0,57 nM. Los compuestos según la invención presentan una CI_{50} comprendida generalmente entre 0,1 μ M y 0,1 nM, y preferentemente comprendida entre 100 nM y 0,1 nM.

En placas filtro Millipore GF/B (ref. MAFBNOB10 o 50), se pone en contacto durante 1h 30 min a temperatura ambiente: 50 μ l de compuesto a 3×10^{-5} M en tampón de reacción o gamma de MCP-1 frío ((R & D System). MCP-1 recombinante humano) (concentración final en el compuesto: 10^{-5} M), así como 50 μ l de MCP-1 yodado ($[^{125}I]$ -MCP-1 humano recombinante Bolton + Hunter marcado (Amersham)) a 0,3 nM en agua destilada (concentración final en MCP-1 yodado: 0,1 nM), así como 50 μ l de células CHO-K1-CCR2B (obtenidas en Euroscreen Bruselas, Bélgica) a razón de 6×10^6 células/ml (concentración final en tampón de reacción: 3×10^5 células/pocillo). Los filtros han sido saturados previamente con 100 μ l de PEI a 0,0125% final en PBS durante 72 h a 4°C y el PEI se ha retirado por filtración. El contenido de los pocillos se filtra y lava dos veces con el tampón de reacción, y los filtros se dejan secar una noche. A la mañana siguiente, se distribuyen 20 μ l/pocillo de « Optiphase Super Mix Wallac » centelleante. Los filtros se impregnan durante 1 a 2 h, después se cuentan en Trilux Iode 125, 1 min.

Tampón de reacción = Tampón PBS, Hepes 50 nM, $CaCl_2$ 1 mM, $MgCl_2$ 5 mM BSA al 0,5% sin ácido graso, ajustado a pH 7,4.

Por ejemplo, el compuesto n° 9 ha presentado una CI_{50} de 4 nM, el compuesto n° 10 ha presentado una CI_{50} de 53 nM, el compuesto n° 22 ha presentado una CI_{50} de 4 nM, el compuesto n° 40 ha presentado una CI_{50} de 82 nM, el compuesto n° 41 ha presentado una CI_{50} de 39 nM, el compuesto n° 33 ha presentado una CI_{50} de 20 nM, el compuesto n° 11 ha presentado una CI_{50} de 20 nM, el compuesto n° 23 ha presentado una CI_{50} de 8 nM, el compuesto n° 29 ha presentado una CI_{50} de 50 nM y el compuesto n° 45 ha presentado una CI_{50} de 73 nM.

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

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

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

- enfermedades y síndromes inmunoinflamatorios agudos y crónicos como aterosclerosis, restenosis, enfermedades pulmonares crónicas, en particular COPD (enfermedad obstructiva pulmonar crónica, del inglés chronic obstructive pulmonary disease); síndrome de disnea respiratoria; hiperactividad bronquial; colitis; silicosis; patologías fibrosas, fibrosis pulmonares, fibrosis quísticas; infecciones víricas o bacterianas, SIDA, meningitis, malaria, lepra, tuberculosis, herpes, infecciones por citomegalovirus; choques sépticos, septicemia, choques endotóxicos; rechazo de injertos; patologías óseas tales como osteoporosis, osteoartritis; conjuntivitis; dermatitis atópicas o de contacto; eccemas; glomerulonefritis; pancreatitis; colitis ulcerosas, enfermedades autoinmunitarias como poliartritis reumatoide, esclerosis en placas, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Crohn, lupus eritematoso, esclerodermia, psoriasis; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Alzheimer; diabetes; caquexia; obesidad;
- tratamiento del dolor, en particular neuropático e inflamatorio;
- enfermedades alérgicas como las enfermedades respiratorias alérgicas, asma, rinitis, hipersensibilidad pulmonar, hipersensibilidad retardada;
- enfermedades y trastornos en los que están implicados procesos angiogénicos como cánceres (angiogénesis intratumoral), enfermedades retinianas (degeneración macular ligada a la edad: DMLA);

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

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

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

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

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

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

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

35

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

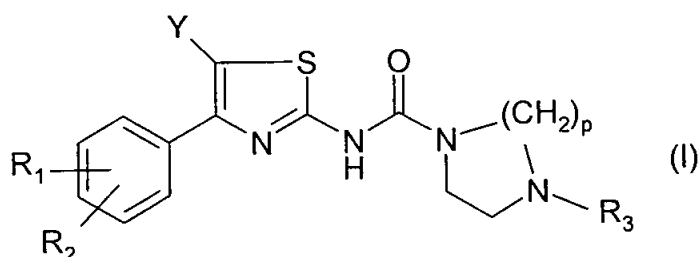
Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis mayores o menores; y dichas dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, el médico determina la dosis apropiada para cada paciente según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

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

91

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) siguiente:



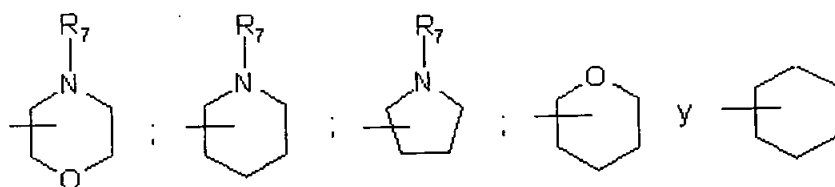
5 en la que:

- R_1 representa un átomo de hidrógeno, de halógeno, un grupo alquilo (C_1-C_8), trifluoroalquilo (C_1-C_4), -OH, -O-alquilo (C_1-C_8), -O-trifluoroalquilo (C_1-C_8), -O-alquil (C_1-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_{10}), -O-cicloalquilo (C_3-C_{10}), -O-CH₂-CH=CH₂, -S-alquilo (C_1-C_4);
- 10 - R_2 representa un átomo de hidrógeno, de halógeno, un grupo -OH, alquilo (C_1-C_8), trifluoroalquilo (C_1-C_4), perfluoroalquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_{10}), -O-alquilo (C_1-C_8), -O-alquil (C_1-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_{10}), -O-cicloalquilo (C_3-C_{10}), -O-CH₂-CH=CH₂, -alquil (C_1-C_8)-cicloalquilo (C_3-C_8);
- Y representa un átomo de hidrógeno o un halógeno;
- 15 - p representa 2 o 3;
- R_3 representa:

a1) un grupo de fórmula $-(CH_2)_a-A$

en la que a representa 1, 2, 3 o 4, y A se selecciona en el grupo constituido por:

20

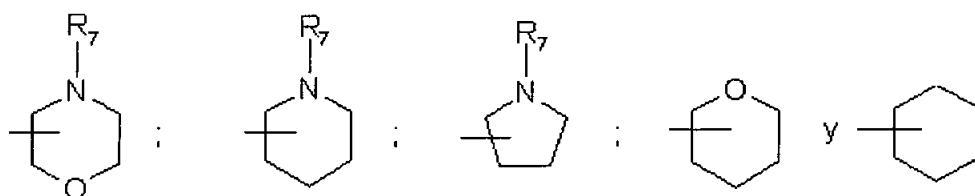


- en las que R_7 se selecciona en el grupo constituido por alquil (C_1-C_8)-COO-alquilo (C_1-C_8), -CO-alquilo (C_1-C_8) en las que el alquilo está sustituido por al menos un átomo de halógeno, -cicloalquilo (C_3-C_{10}), fenilo, -COO-cicloalquilo (C_3-C_{10}), -SO₂-alquilo (C_1-C_8) en la que el alquilo está sustituido por al menos un átomo de halógeno, -SO₂-fenilo en la que el fenilo está sustituido por al menos un grupo -O-alquilo (C_1-C_8), -SO₂-heteroarilo en la que el heteroarilo es un pirazol, un isoxazol o un imidazol y en la que está independientemente sustituido por al menos un grupo seleccionado entre halógeno o -alquilo (C_1-C_8), -SO₂-N((alquilo C_1-C_8))₂, -SO₂-OH, -
- 25

- SO₂-cicloalquilo (C₃-C₁₀), -CO-NH(alquilo (C₁-C₈)), -alquil (C₁-C₈)-CN, -alquil (C₁-C₈)-imidazol, -alquil (C₁-C₈)-COOH, -alquil (C₁-C₈)-COO⁻M⁺, -alquil (C₁-C₈)-OH, -alquil (C₁-C₈)-tetrazol, -alquil (C₁-C₈)-CO-NH₂, -alquil (C₁-C₈)-CO-NH(alquilo (C₁-C₈)), -alquil (C₁-C₈)-CO-NH(cicloalquilo (C₃-C₁₀)), -alquil (C₁-C₈)-CO-N(alquil (C₁-C₈))(cicloalquilo (C₃-C₁₀)), -alquil (C₁-C₈)-CO-N(alquilo (C₁-C₈))₂, -alquil (C₁-C₈)-CO-N(cicloalquilo (C₃-C₁₀))₂, en la que M⁺ es un catión de metal alcalino seleccionado entre Li⁺, Na⁺ y K⁺, y cuando hay dos sustituyentes alquilo o cicloalquilo unidos al átomo de nitrógeno, pueden ser independientemente idénticos o diferentes;

- 10 **a2)** un grupo de fórmula -CO(CH₂)_b-A

en la que b representa 01, 2, 3 o 4, y A se selecciona en el grupo constituido por:

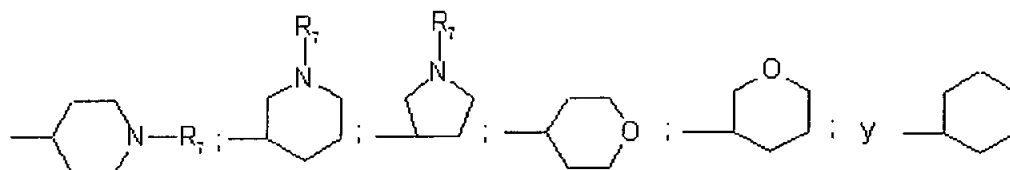


en las que R₇ es tal como se ha definido anteriormente;

15

- a3)** un grupo -B

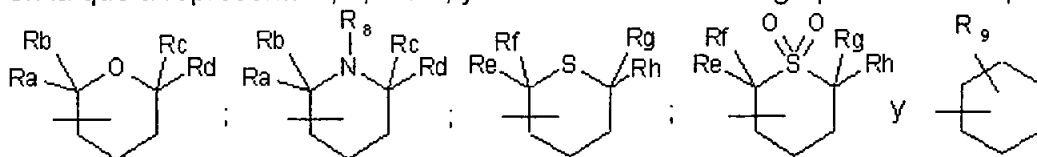
en el que B se selecciona en el grupo constituido por:



- 20 en las que R₇ es tal como se ha definido anteriormente;

- a4)** un grupo de fórmula -(CH₂)_a-C

en la que a representa 1, 2, 3 o 4, y C se selecciona en el grupo constituido por:



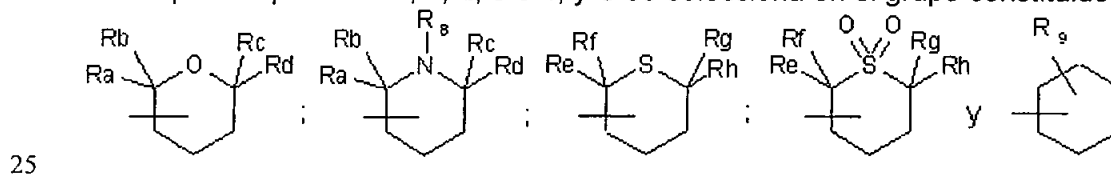
- 25 en las que:

R₈ se selecciona en el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C¹-C⁸), alquil (C₁-C₈)-COO-alquilo (C₁-C₈), -CO-alquilo (C₁-C₈) en las que el alquilo está sustituido por al menos un átomo de halógeno, -cicloalquilo (C₃-C₁₀),

- fenilo, $-\text{COO-cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$), $-\text{SO}_2\text{-alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_8$) en la que el alquilo está sustituido por al menos un átomo de halógeno, $-\text{SO}_2\text{-fenilo}$ en la que el fenilo está sustituido por al menos un grupo $-\text{O-alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_8$), $-\text{SO}_2\text{-heteroarilo}$ en la que el heteroarilo es un pirazol, un isoxazol o un imidazol y en la que está de modo eventual independientemente sustituido por al menos un grupo seleccionado entre
- 5 halógeno o $-\text{alquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_8$), $-\text{SO}_2\text{-N}((\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_8))_2$, $-\text{SO}_2\text{-OH}$, $-\text{SO}_2\text{-cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$), $-\text{CO-NH}(\text{alquilo } (\text{C}_1\text{-C}_8))$, $-\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-CN}$, $-\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-imidazol}$, $-\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-COOH}$, $-\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-COO}^-\text{M}^+$, $-\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-OH}$, $-\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-tetrazol}$, $-\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-CO-NH}_2$, $-\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-CO-NH}(\text{alquilo } (\text{C}_1\text{-C}_8))$, $-\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-CO-NH}(\text{cicloalquilo } (\text{C}_3\text{-C}_{10}))$, $-\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-CO-N}(\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_8))(\text{cicloalquilo } (\text{C}_3\text{-C}_{10}))$, $-\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-CO-N}(\text{alquilo } (\text{C}_1\text{-C}_8))_2$, $-\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-CO-N}(\text{cicloalquilo } (\text{C}_3\text{-C}_{10}))_2$, en la que M^+ es un catión de metal alcalino seleccionado entre Li^+ , Na^+ y K^+ , y cuando hay dos sustituyentes alquilo o cicloalquilo unidos al átomo de nitrógeno, pueden ser independientemente idénticos o diferentes;
- 15 - R_9 se selecciona del grupo constituido por: hidroxilo, O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), $-\text{O-trifluoroalquilo}$ ($\text{C}_1\text{-C}_8$), $-\text{O-alquil } (\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$), $-\text{O-cicloalquilo}$ ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$),
- Ra , Rb , Rc y Rd son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, siendo al menos uno de Ra , Rb , Rc y Rd un grupo metilo;
- 20 - Re , Rf , Rg y Rh son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

a5) un grupo de fórmula $-\text{CO}(\text{CH}_2)_b\text{-C}$

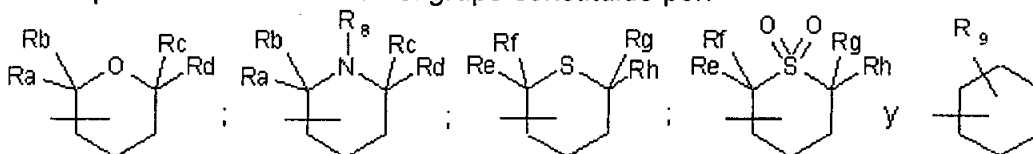
en la que b representa 0, 1, 2, 3 o 4, y C se selecciona en el grupo constituido por:



en las que $-\text{R}_8$, R_9 , Ra , Rb , Rc , Rd , Re , Rf , Rg y Rh son tales como se definieron anteriormente,

a6) un grupo $-\text{D}$

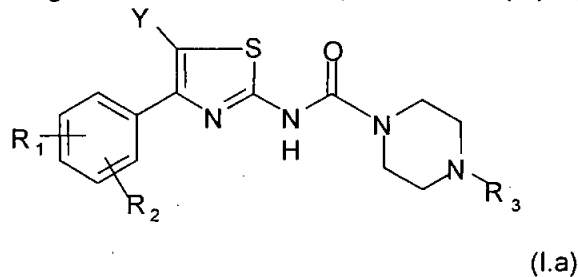
- 30 en el que D se selecciona en el grupo constituido por:



en las que - R₈, R₉, R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g y R_h son tales como se definieron anteriormente,
en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidratos o de solvatos.

5

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



en la que R₁, R₂, R₃ e Y son tales como se definen en la reivindicación 1.

10

3. Compuesto según la reivindicación 2, de fórmula (I.a) caracterizado porque R₁ está en posición 2 y R₂ está en posición 5.

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que R₁ representa -O-alquilo (C₁-C₈).

15

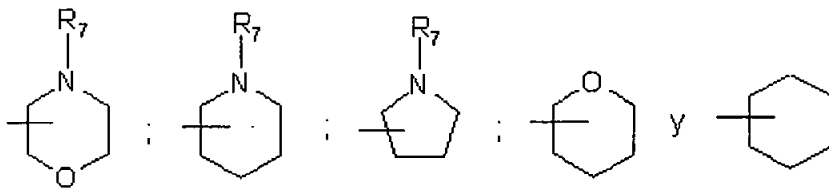
5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que R₂ representa un grupo alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₁₀), perfluoro(C₁-C₄) o -O-alquilo (C₁-C₈).

20

6. Compuesto según la reivindicación 5, caracterizado por que R₂ representa un grupo alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₁₀) u -O-alquilo (C₁-C₈).

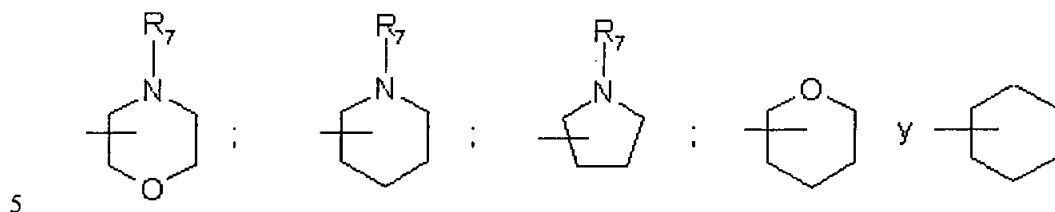
7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que R₃ representa un grupo fórmula -(CH₂)_a-A en la que a representa 1, 2, 3 o 4, y A

se selecciona del grupo constituido por:



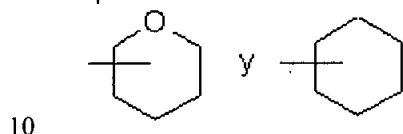
en las que R₇, R₁, R₂, Y y p son tales como se definen en la reivindicación 1.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que R_3 representa un grupo de fórmula $-\text{CO}(\text{CH}_2)_b\text{-A}$ en la que b representa 0, 1, 2, 3 o 4, y A se selecciona del grupo constituido por:



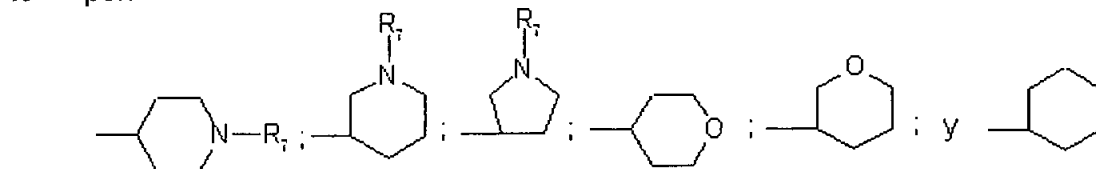
en las que R_7 , R_1 , R_2 , Y y p son tales como se definen en la reivindicación 1.

9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, caracterizado por que A se selecciona del grupo constituido por:



en las que R_1 , R_2 , Y y p son tales como se definen en la reivindicación 1.

10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que R_3 representa un grupo $-\text{B}$ en el que B se selecciona del grupo constituido por:



en las que R_7 , R_1 , R_2 , Y y p son tales como se definen en la reivindicación 1.

11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que R_7 se selecciona del grupo constituido por $-\text{alquilo (C}_1\text{-C}_8\text{)-COO-alquilo (C}_1\text{-C}_8\text{)}$, $-\text{CO-alquilo (C}_1\text{-C}_8\text{)}$ en las que el alquilo está sustituido por al menos un átomo de halógeno, $-\text{cicloalquilo (C}_3\text{-C}_{10}\text{)}$, fenilo, $-\text{SO}_2\text{-alquilo (C}_1\text{-C}_8\text{)}$ en la que el alquilo está sustituido por al menos un átomo de halógeno, $-\text{SO}_2\text{-fenilo}$ en la que el fenilo está sustituido por al menos un grupo $-\text{O-alquilo (C}_1\text{-C}_8\text{)}$, $-\text{heteroarilo-SO}_2$ en la que el heteroarilo es un pirazol o un isoxazol o un imidazol y en la que está independientemente sustituido por al menos un grupo seleccionado entre el halógeno o $-\text{alquilo (C}_1\text{-C}_8\text{)}$, $-\text{SO}_2\text{-N(alquilo (C}_1\text{-C}_8\text{))}_2$, $-\text{SO}_2\text{-OH}$, $-\text{CO-NH(alquilo (C}_1\text{-C}_8\text{))}$, $-\text{alquilo (C}_1\text{-C}_8\text{)-CN}$, $-\text{alquilo (C}_1\text{-C}_8\text{)-COOH}$, $-\text{alquilo (C}_1\text{-C}_8\text{)-COO}^-\text{M}^+$, $-\text{alquilo (C}_1\text{-C}_8\text{)-OH}$, $-\text{alquilo (C}_1\text{-C}_8\text{)-tetrazol}$, $-\text{alquilo (C}_1\text{-C}_8\text{)-CO-NH}_2$, en la que M^+

20

25

es un catión de metal alcalino seleccionado entre Li^+ , Na^+ y K^+ , y cuando hay dos sustituyentes alquilo o cicloalquilo unidos al átomo de nitrógeno, pueden ser independientemente idénticos o diferentes.

- 5 12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que R_7 representa $-\text{SO}_2-$ cicloalquilo (C_3-C_{10}).

13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, elegidos entre:

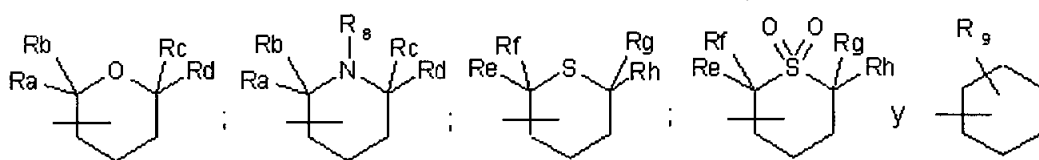
- 10 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-ciclopropil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(1-isopropilcarbamoil-piperidin-3-il)-piperazina-1-carboxílico,
[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(1-ciclopropanosulfonil-piperidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
- 15 éster etílico del ácido 3-((R)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-propiónico,
ácido 3-((R)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-propiónico,
- 20 éster etílico del ácido 4-((R)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-butírico,
ácido 4-((R)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-butírico,
éster etílico del ácido 5-((R)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-pentanoico,
- 25 ácido 5-((R)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-pentanoico,
[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-ciclohexil-piperazina-1-carboxílico,
- 30 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
14. Compuesto caracterizado por que se trata de:
[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
- 35

15. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, seleccionados entre:
- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-ciclopropil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
- 5 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahydro-piran-4-carbonil)-piperazina-1-carboxílico,
- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-carbamoilmetil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
- 10 ácido ((S)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-acético,
- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-ciclopropil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahydro-piran-4-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
- 15 éster etílico del ácido ((S)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-acético,
- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[(R)-1-(2-ciano-etil)-piperidin-3-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
- 20 sal sódica del ácido 3-((R)-3-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-il)-propiónico,
- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[(R)-1-(2-carbamoil-etil)-piperidin-3-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((R)-1-ciclopropil-piperidin-3-carbonil)-piperazina-1-carboxílico,
- 25 [4-(5-butil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-ciclopropil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
- [4-(5-ciclopentil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-ciclopropil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
- [4-(5-butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-ciclopropil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
- 30 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-cianometil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((R)-1-ciclopropil-piperidin-3-il)-piperazina-1-carboxílico,
- 35 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(1-ciclopropil-piperidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-ciclopropanosulfonil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-fenil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
- 40 ácido 2-{4-[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-piperazin-1-ilmetil}-piperidin-1-sulfónico,
- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[(S)-1-(2-hidroxi-etil)-piperidin-3-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,

- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[(S)-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-piperidin-3-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
- 5 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-((S)-1-dimetilsulfamoil-piperidin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[(S)-1-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-piperidin-3-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[1-(5-cloro-1,3-dimetil-10 1H-pirazol-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[1-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
- 15 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[1-(1-metil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[1-(5-metil-isoxazol-4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[1-(1-metil-1H-imidazol-20 4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(1-dimetilsulfamoil-piperidin-2-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[1-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
- 25 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
- [4-(5-ciclopentil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-30 4-sulfonil)-piperidin-2-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
- [4-(5-butil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-[(S)-1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-piperidin-3-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico,
- 35 [4-(5-ciclohexil-2-etoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
- [4-(5-ciclopentil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
- [4-(5-butil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
- 40 [4-(2-metoxi-5-propoxifenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
- [4-(5-propil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,

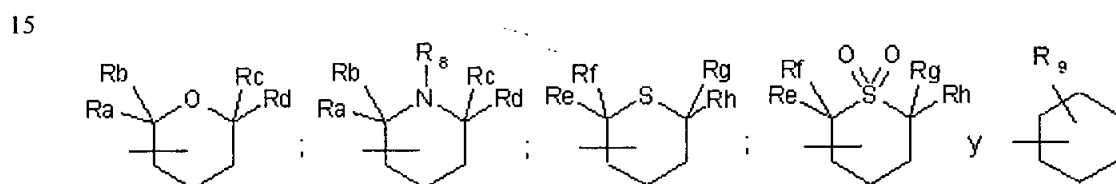
[4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-piran-4-il)-[1,4]diazepan-1-carboxílico,

16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que R_3 representa un grupo de fórmula $-(CH_2)_a-C$ en la que a representa 1, 2, 3 o 4, y C se selecciona del grupo constituido por:



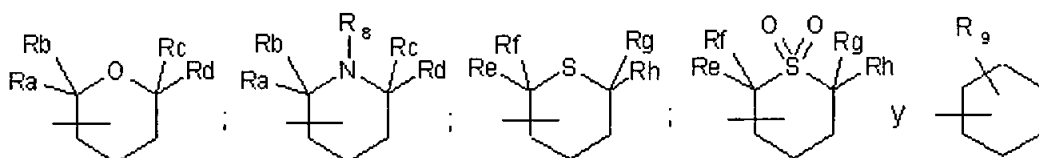
- en las que R_8 , R_9 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g , R_h , R_1 , R_2 , Y y p son tal como se han definido en la reivindicación 1.

17. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que R_3 representa un grupo de fórmula $-CO(CH_2)_b-C$ en la que b representa 0, 1, 2, 3 o 4, y C se selecciona del grupo constituido por:



en las que R_8 , R_9 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g , R_h , R_1 , R_2 , Y y p son tal como se han definido en la reivindicación 1.

18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que R_3 representa un grupo $-D$ en el que D se selecciona del grupo constituido por:

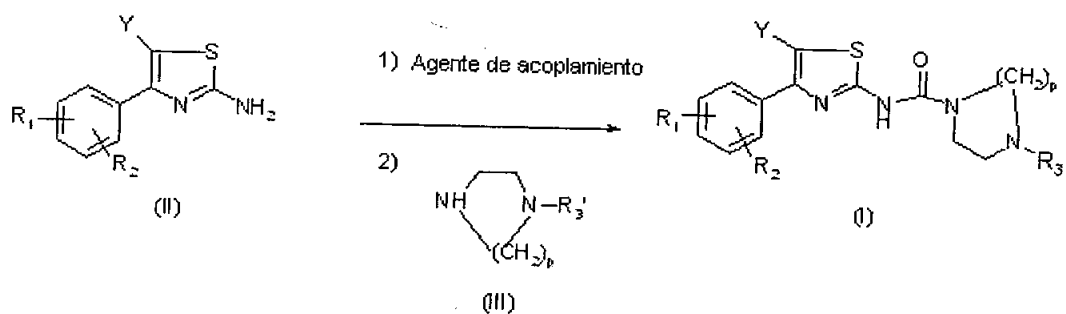


- en las que R_8 , R_9 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f , R_g , R_h , R_1 , R_2 , Y y p son tal como se han definido anteriormente.

19. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, seleccionados entre:

- [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(4-hidroxiciclohexil)-piperazina-1-carboxílico,
 5 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(1,2,2,6,6-pentametil-piperidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-4-il)-piperazina-1-carboxílico,
 10 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(2,2-dimetiltetrahidropiran-4-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico,
 [4-(5-ciclohexil-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-amida del ácido 4-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-piperazina-1-carboxílico,

20. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una
 15 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que comprende la etapa que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un derivado amina de fórmula (III)



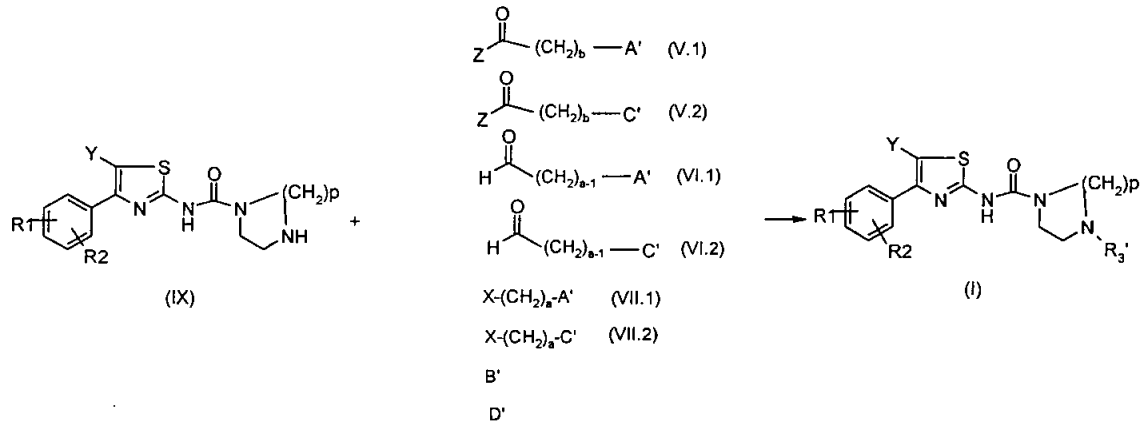
- 20 en las que R₁, R₂, Y, R₃ y p son tales como se han definido en la reivindicación 1 y R'₃ representa un grupo precursor de R₃ o un grupo R₃ tal como se ha definido en la reivindicación 1, en presencia de un agente de acoplamiento y en un disolvente tal como diclorometano, dimetilformamida o tolueno, en presencia de una base tal como trietilamina o K₂CO₃, a una temperatura que varía de 0°C a 100 °C.

25

21. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, que comprende la etapa consistente en hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IX), en la que R₁, R₂, Y, R₃ y p son tales como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (V.1) o (V.2) o (VI.1) o (VI.2) o (VII.1) o (VII.2) o un cetona B' o D', en los que a y b son tales como se definen en la reivindicación 1, y A', B', C' y D' representan respectivamente un

30

grupo precursor de A, B, C o D, o un grupo A, B, C o D tales como se definen en la reivindicación 1,



- 5 a fin de obtener un compuesto de fórmula (I) en la que R₃ representa un grupo precursor de R₃ o un grupo R₃ tal como se define en la reivindicación 1.

22. Medicamento, caracterizado por que comprende un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable, o, incluso, un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

23. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

24. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o la prevención de enfermedades y síndromes inmunoinflamatorios agudos o crónicos, tales como aterosclerosis, enfermedades alérgicas así como enfermedades en las que están implicados procesos angiogénicos.

25. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 24 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o la prevención de cánceres en los que están implicados procesos angiogénicos.

26. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la preparación de un medicamento destinado al

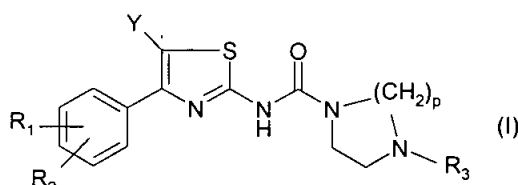
tratamiento o la prevención de enfermedades víricas o bacterianas, patologías cardíacas u obesidad.

- 5 27. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o la prevención de enfermedades ligadas a una modulación de la actividad del receptor CCR2b.

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 08-64046 (22) Fecha de solicitud: 04-07-2008 (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 0600117 06/01/2006 FR		(51) Int Cl: C07D 417/012 ; A61K 31/427 (71) Solicitante(s) SANOPI-AVENTIS A61P 35/00 (72) Inventor(es) PIERRE FRAISSE Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 06/08/2008 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 04/01/2007 No. de solicitud PCT/FR2007/000007		(87) Publicación internacional Fecha: 12/07/2007 N° publicación: WO 2007/077394 A1	
(54) Titulo: DERIVADOS DE 2-CARBAMIDA-4-FENILTIAZOL, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA.			

Reivindicación(es):

1. Compuesto de fórmula (I) siguiente:

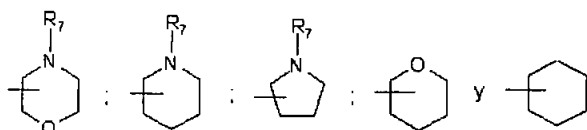


en la que:

- R1 representa un átomo de hidrógeno, de halógeno, un grupo alquilo (C1-C8), trifluoroalquilo (C1-C4), -OH, -O-alquilo (C1-C8), -O-trifluoroalquilo (C1-C8), -O-alquil (C1-C8)-cicloalquilo (C3-C10), -O-cicloalquilo (C3-C10), -O-CH2-CH=CH2, -S-alquilo (C1-C4);
- R2 representa un átomo de hidrógeno, de halógeno, un grupo -OH, alquilo (C1-C8), trifluoroalquilo (C1-C4), perfluoroalquilo (C1-C4), cicloalquilo (C3-C10), -O-alquilo (C1-C8), -O-alquil (C1-C8)-cicloalquilo (C3-C10), -O-cicloalquilo (C3-C10), -O-CH2-CH=CH2, -alquil (C1-C8)-cicloalquilo (C3-C8);
- Y representa un átomo de hidrógeno o un halógeno;
- p representa 2 o 3;
- R3 representa:

a1) un grupo de fórmula -(CH2)a-A

en la que a representa 1, 2, 3 o 4, y A se selecciona en el grupo constituido por:

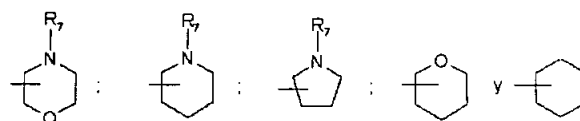


en las que R7 se selecciona en el grupo constituido por alquil (C1-C8)-COO-alquilo (C1-C8), -CO-alquilo (C1-C8) en las que el alquilo está sustituido por al menos un átomo de halógeno, -cicloalquilo (C3-C10), fenilo, -COO-cicloalquilo (C3-C10), -SO2-alquilo (C1-C8) en la que el alquilo está sustituido por al menos un átomo de halógeno, -SO2-fenilo en la que el fenilo está sustituido por al menos un grupo -O-alquilo (C1-C8), -SO2-

heteroarilo en la que el heteroarilo es un pirazol, un isoxazol o un imidazol y en la que está independientemente sustituido por al menos un grupo seleccionado entre halógeno o -alquilo (C1-C8), -SO2-N((alquilo C1-C8))2, -SO2-OH, -SO2-cicloalquilo (C3-C10), -CO-NH(alquilo (C1-C8)), -alquil (C1-C8)-CN, -alquil (C1-C8)-imidazol, -alquil (C1-C8)-COOH, -alquil (C1-C8)-COO-M+, -alquil (C1-C8)-OH, -alquil (C1-C8)-tetrazol, -alquil (C1-C8)-CO-NH2, -alquil (C1-C8)-CO-NH(alquilo (C1-C8)), -alquil (C1-C8)-CO-NH(cicloalquilo (C3-C10)), -alquil (C1-C8)-CO-N(alquil (C1-C8))(cicloalquilo (C3-C10)), -alquil (C1-C8)-CO-N(alquilo (C1-C8))2, -alquil (C1-C8)-CO-N(cicloalquilo (C3-C10))2, en la que M+ es un catión de metal alcalino seleccionado entre Li+, Na+ y K+, y cuando hay dos sustituyentes alquilo o cicloalquilo unidos al átomo de nitrógeno, pueden ser independientemente idénticos o diferentes;

a2) un grupo de fórmula -CO(CH2)b-A

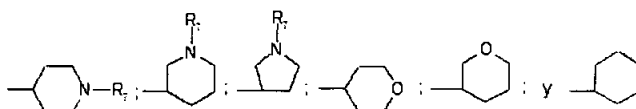
en la que b representa 01, 2, 3 o 4, y A se selecciona en el grupo constituido por:



en las que R7 es tal como se ha definido anteriormente;

a3) un grupo -B

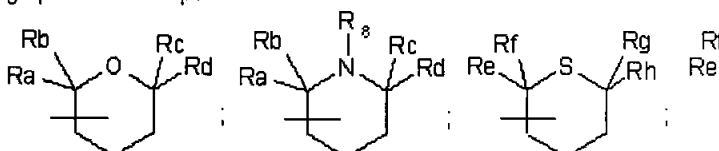
en el que B se selecciona en el grupo constituido por:



en las que R7 es tal como se ha definido anteriormente;

a4) un grupo de fórmula -(CH2)a-C

en la que a representa 1, 2, 3 o 4, y C se selecciona en el grupo constituido por:





**SERVICIO NACIONAL DE APRENDIZAJE SENA
GRUPO TELEINFORMÁTICA
FORMACIÓN APOYADA EN AMBIENTES VIRTUALES**

**CURSO: MANEJO DE HERRAMIENTAS OFIMÁTICAS: MICROSOFT
PROJECT**

Fecha:

05/11/2007

Página 5 de 8

Nos podemos apoyar en la matriz de secuencia.

Matriz de secuencia:

Es un cuadro donde se tiene la lista de actividades tanto en las columnas como en las filas. En la intersección de dos actividades denotamos la relación de secuencia según se ilustra a continuación:

S / P	A	B	C	D	E
A		X	X		
B			X	X	
C					X
D					
E					

Se lee:

A Precede a B,C

B precede a C, D

D precede a E

Representación Gráfica del modelo PERT

Reglas para la elaboración del modelo.

- Cada actividad se representa por una flecha 
- La flecha no es un vector. No nos interesa su magnitud, su forma
- Toda flecha tiene dos elementos: cabeza y cola.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-069046- -00000-0000

Fecha: 2008-07-04 17:02:44 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 105

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

IBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 52,321

FECHA : JULIO 1 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2678329	01/07/2008	34,795,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

Cdo 14775-841-068-1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No 08 069046 00000 0000

Fecha 2008 07 04 17 02 44 Dep 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 105



Superintendencia de Industria y Comercio

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 ☐

SRE
Firma Responsable

Fecha Julio-4-08

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 107

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	08 69046
	Solicitud internacional	PCT/FR2007/000007
	Fecha inicio fase nacional	06/08/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	6580
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

28 Azo. 2008

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

adpall