



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

11-1975

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-001975- -00000-0000

Fecha: 2011-01-11 11:35:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TÍTULO** DERIVADOS DE 1-BENCIL-CINOLIN-4-(1H)-ONA SUSTITUIDOS, SU

PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

11-02-2011
(FORMA P-10)

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-001975- -00000-0000

Fecha: 2011-01-11 11:35:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114**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: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

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 35.456.344T. P. 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Elodie BARBAGALLO** ✓
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia3. **Pascale ROUX** ✓
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia2. **Murielle RINALDI-CARMONA**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia4. **Claude VERNHET** ✓
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/FR2009/051362Fecha: 9 de julio de 2009Publicación Internacional No. WO 2010/004215 A3Fecha: 14 de enero de 2010

6

Título (54)**DERIVADOS DE 1-BENCIL-CINOLIN-4-(1H)-ONA SUSTITUIDOS, SU PREPARACIÓN
Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 237/028

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

11 de julio de 2008

(31) Número de Solicitud

08/03974

9

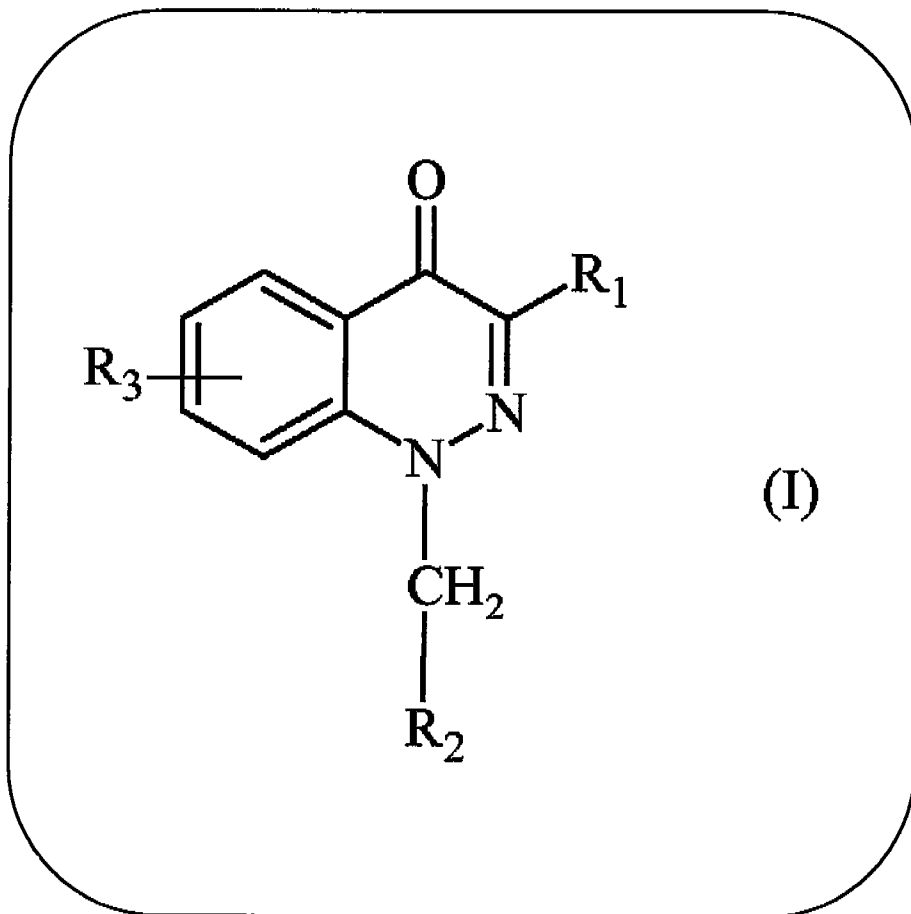
Comprobante de pago No.: 11- 376Fecha: 3 de enero de 2011

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por
- ☒ 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:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

Luz Clemencia De Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/004215 A3

Descripción:

Páginas 36 en el idioma original

Páginas 37 en español

Reivindicaciones: Número (s) 9

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

**Notaría
Sexta**

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 22

DE LA ESCRITURA NUMERO: 3870
FECHA: 26/Julio/2010

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41

Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3.870 - - - - -
TRES MIL OCHOCIENTOS SETENTA - - - - -
DE FECHA: JULIO VEINTISEIS (26) - - - - -
DE DOS MIL DIEZ (2010) - - - - -
OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6ª.) DEL
CÍRCULO NOTARIAL DE BOGOTÁ, D.C. -----

ACTO: PODER -----

PODERDANTE: CAVELIER ABOGADOS Nit. 860.041.367-3 ✓

APODERADOS: -----

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	C.C. 35.456.344
NIDIA OSORIO LOPEZ	C.C. 39.787.682
OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA	C.C. 79.524.634
EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY	C.C. 52.006.265
JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL	C.C. 16.209.380

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, ante mí AMPARO
QUINTERO ARTURO - Notaria(o) Sexta(o) (6) - - - - - de este Círculo
Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes
términos: -----

Compareció: con minuta escrita la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, mayor
de edad, vecina de esta ciudad, casada, identificada con la cédula de ciudadanía
No. 51.680.061 de Bogotá, y dijo: -----

----- ESTIPULACIONES -----

PRIMERA: Que obra en su calidad de Representante Legal de la sociedad
denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35,
Bogotá, Colombia. -----

SEGUNDA: Que **SANOFI-AVENTIS**, sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia, domiciliada en 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia,
designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad
Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en
la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. -----

TERCERA: Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER
ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **SANOFI-AVENTIS**,
confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, T.P.A. No. 23.555,
identificada con cédula de ciudadanía número **35.456.344** de Usaquen, **NIDIA**



OSORIO LOPEZ, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número **39.787.682** de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número **79.524.634** de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número **52.006.265** de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número **16.209.380** de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo 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, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, 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, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

CUARTO: Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

QUINTO: Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **28 de Mayo de 2010** por **SANOFI-**



01



* 9 4 7 1 9 8 3 7 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 1 de 3

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA)..

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.

FECHA

NOTARIA

INSCRIPCION

842

10-V-1.977

18. BTA.

27-V-1.977-NO. 46.204

3.430

1-VII-1.980

6A. BTA.

3-IX-1.980-NO. 89.582

4.844

10-IX-1.980

6A. BTA.

8-X-1.980-NO. 91.261

432

10-II-1.983

6A. BTA.

1-III-1.983-NO. 129.337

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

26 JUL. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



0000	7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
0000	7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
0000	2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
0000	4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
0000	2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
0000	9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
0000	25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
0000	1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
0000	2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
0000	797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
0000	1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
0000	5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO.	4.019
0000	8.596	4-XII -1.991	6A. BTA.	16-III -1992 NO.	4.430
0000	1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
0000	4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
0000	8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
0000	12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
0000	4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
0000	5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
0000	ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
0000	2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
0000	2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
0000	7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
0000	676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243
1336	2010/03/16	0006	BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506

CERTIFICA:

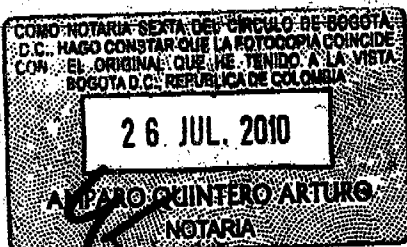
VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: \$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :
- SOCIO CAPITALISTA (S)





01



* 9 4 7 1 9 8 3 8 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 2 de 3

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

NO. CUOTAS: 8,800.00

N.I.T. 000008001722568

VALOR: \$8,800.00

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

NO. CUOTAS: 1,200.00

C.E. 000000000131100

VALOR: \$1,200.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

NO. CUOTAS: 0.00

C.C. 000000035456344

VALOR: \$0.00

CHAVARRO JORGE

NO. CUOTAS: 0.00

C.C. 000000016209380

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO,

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

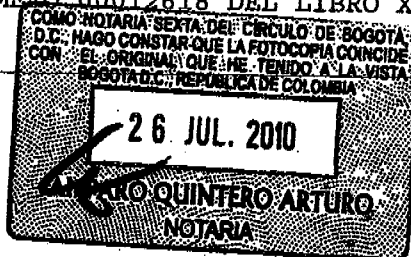
IDENTIFICACION

PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

CAVELIER GAVIRIA GERMAN

C.C. 000000002877924

QUE POR ACTA NO. 26 DE ASAMBLEA GENERAL DEL 13 DE MAYO DE 2010, INSCRITA EL 24 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NUMERO 00012618 DEL LIBRO XIII,



FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTORA	
ZAPATA GIRALDO ADRIANA	C.C. 000000051680061
REPRESENTANTE LEGAL	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568
REPRESENTANTE LEGAL	
GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425
REPRESENTANTE LEGAL	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

QUE EL NOMBRAMIENTO DE GALLÓN GIRALDO CARLOS INSCRITO BAJO EL REGISTRO 00012618 DEL LIBRO XIII, SE DA EN SU CONDICIÓN DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO.

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

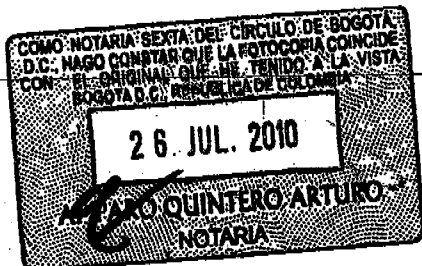
** REVISOR FISCAL **

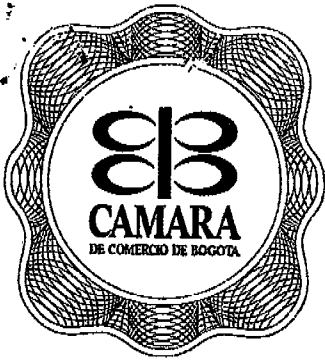
QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.





01



* 9 4 7 1 9 8 3 9 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

12 DE JULIO DE 2010

HORA 16:09:43

R028844095

PAGINA: 3 de 3

*** EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE
*** FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO ***

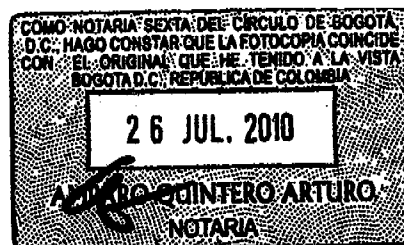
SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : \$ 3,600

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Esteban Q



NO ES VALIDO POR ESTA CARA



REPRESENTACION

REPRÉSENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/Je (nous) soussigné(s)

SANOFL-AVENTIS

domiciliado (s)

domicilié(s) à 174 Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a No° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

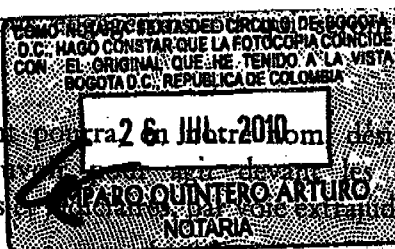
CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y

Par le présent instrument, procède (procédons) à la désignation de CAVELIER ABOGADOS, une société collective constituée conformément aux lois de la République de Colombie selon l'acte No. 6233 déposé le 10 septembre 1974 au rang des minutes à l'étude de notaire six de l'arrondissement notarial de Bogotá, sise à Bogota D.C., titulaire de l'immatriculation commerciale No. 00820237 et du matricule fiscal 860041367-3, sise Carrera 4 No. 72 - 35, Bogota, Colombie, comme notre représentant pour toutes les affaires de Propriété Industrielle, ayant la faculté de recevoir des notifications et de nommer les fonds des pouvoirs judiciaires ou extrajudiciaires.

CAVELIER ABOGADOS pourra également nous représenter, avec les mêmes facultés ci-dessus indiquées, devant toute entité ou toute personne, ayant ou non juridiction, toute administration ou toute autorité juridictionnelle, tout tribunal d'arbitrage, dans des affaires de nature civile, commerciale, pénale, constitutionnelle, de concurrence, de concurrence déloyale, administrative, contentieuse-administrative, de protection du consommateur, de variétés végétales, de noms de domaine, d'oppositions ou d'observations, de radiations administratives et judiciaires, de nullité, de mesures conservatoires, de concession de licences, d'actions de protection juridique des droits constitutionnels, de protection de secrets industriels, de droit réglementaire et en général pour qu'il me(nous) représente dans toutes les actions ou dans tous les procès que nous pourrions être engagés contre nous.

Le représentant pourra, en notre nom, désigner des fondés de pouvoir pour agir devant les autorités administratives et judiciales, par voie extrajudiciaire et





COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE ME TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

26 JUL. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

garnement dans des procès en notre nom, en tant que demandeurs, défendeurs, cointéressés, agents officieux, tiers, pour appel en garantie ou comme intervenants ad excludendum. Dans le cadre de cette autorisation, le représentant pourra autoriser les fondés de pouvoir qu'il désignera à transiger, concilier, admettre les faits du procès, désister, radier, recevoir, renoncer et substituer le pouvoir qui lui sera octroyé. De même, le représentant aura la faculté de révoquer le pouvoir ainsi octroyé au moment où il jugera opportun. Le représentant pourra en tout cas ratifier les actes d'agents officieux.

Dado y firmado hoy/Fait et signé
aujourd'hui le
en/à Paris

28 Mai 2010

por/par

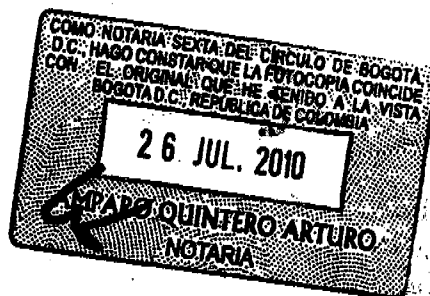
Firma/Signature

Josiane MERLIER

Directeur, Administration Brevets

Je soussigné Me **Hervé POMMERY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Madame **Josiane MERLIER**.

apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document



(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

Le présent acte, public-

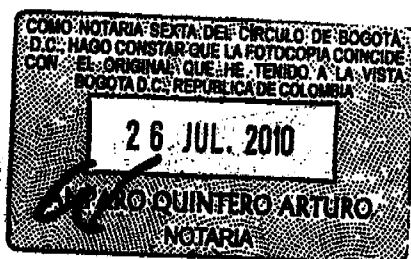
Attesté

6. le.....08 JUIN 2010.....

9. Sceau :

Jean MARTIN
Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



TRADUCCION OFICIAL NO. 517/2010

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES; LLEVA SELLO Y FIRMA DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCION No. 3618 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPT. DE 1972.

TRADUCCIÓN DE LOS SELLOS QUE SE ENCUENTRAN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN OTORGADO POR SANOFI-AVENTIS, DOMICILIADA EN 174 AVENUE DE FRANCE, 75013 PARIS, FRANCE, A CAVELIER ABOGADOS

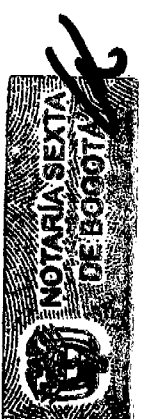
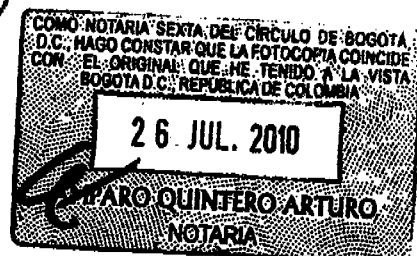
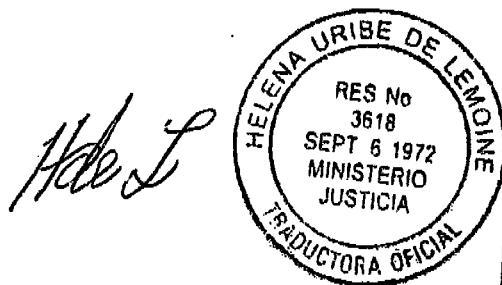
DADO Y FIRMADO EL 28 DE MAYO DE 2010

POR: JOSIANE MERLIER, DIRECTOR ADMINISTRACIÓN DE PATENTES

EL SUSCRITO ABOGADO HERVE POMMERY, NOTARIO DE PARIS, CERTIFICA MATERIALMENTE LA FIRMA DE LA SEÑORA JOSIANE MERLIER, PUESTA EN EL PRESENTE DOCUMENTO. ESTA CERTIFICACIÓN NO CONLLEVA NINGUNA VERIFICACIÓN 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.



EL ESPACIO

EN

BLANCO

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961 /

1. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

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

CERTIFICADO

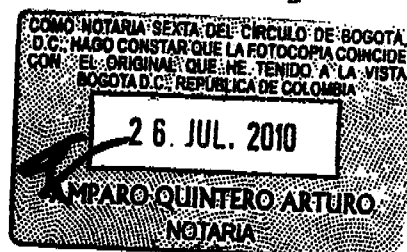
5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: 40356
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

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



RESEPCIONADO
071 1100

025547
Helena Uribe
COPIA FIRMADA Y AVALADA EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUL 27 P 00

JEFE DE LEGACIONES
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
26 JUL. 2010
ARTURO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

000121



ATTESTATION NOTARIEE

Je soussigné, Maître Hervé POMMERY,
notaire :

CERTIFIE :

Que la signature qui précède de
Mme Josiane MERLIER est
authentique

Que la signataire exerce actuellement la
fonction de

Directeur, Administration Brevets

de la société

SANOFI AVENTIS

Société légalement constituée et existant
selon les lois de France

Domiciliée à

**174 Avenue de France
75013 PARIS, (France)**

Et que la signataire est dûment autorisée à
concéder le présent document.

Fait et signé à **PARIS**

Le **7 juin 2010**

Signature : **Hervé POMMERY**
NOTAIRE

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

El infrascrito, Maître Hervé POMMERY,
Notario :

CERTIFICA :

Que la Firma que antecede de
Sra. Josiane MERLIER es auténtica

Que el signatario desempeña actualmente
el cargo de

Directeur, Administration Brevets

de la compañía

SANOFI AVENTIS

Sociedad que actualmente existe y está
organizada de acuerdo a las leyes de
FRANCIA

Que la dirección de dicha compañía es

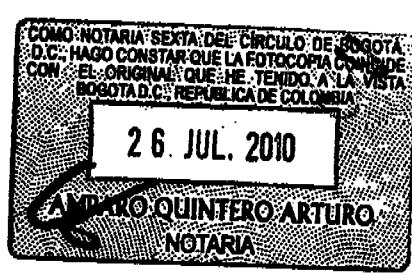
**174 Avenue de France
75013 PARIS, (Francia)**

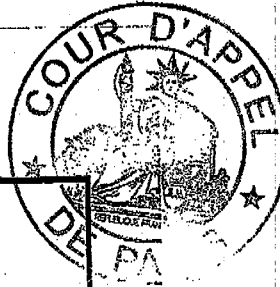
Y que el signatario tiene facultad para
otorgar este documento.

Dado y firmado en **PARIS**

El **7 junio de 2010**

Firma : **Hervé POMMERY**
NOTAIRE





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par. M. POMMERY

3. agissant en qualité de. Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de. Son étude

Attesté

5. à Paris 08 JUIN 2010

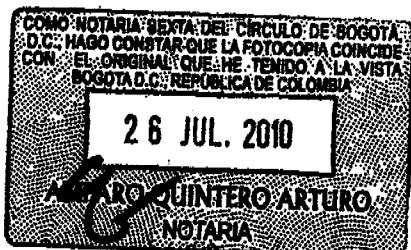
6. le.....

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

8. sous n° 40355 [Signature]

9. Sceau : Jean MARTIN
AVOCAT GÉNÉRAL

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

EL INFRASCRITO ABOGADO HERVE POMMERY, NOTARIO:, CERTIFICA QUE LA FIRMA QUE ANTECEDE DE LA SEÑORA JOSIANE MERLIER ES AUTENTICA; QUE EL SIGNATARIO DESEMPEÑA ACTUALMENTE EL CARGO DE DIRECTOR, ADMINISTRACIÓN DE PATENTES, DE LA SOCIEDAD **SANOFI AVENTIS**, SOCIEDAD QUE ACTUALMENTE EXISTE Y ESTA ORGANIZADA DE ACUERDO A LAS LEYES DE FRANCIA, QUE LA DIRECCION DE DICHA COMPAÑIA ES 174 AVENUE DE FRANCE, 75013 PARIS, (FRANCIA) Y QUE EL SIGNATARIO TIENE FACULTAD PARA OTORGAR ESTE DOCUMENTO.

DADO Y FIRMADO: EN PARIS EL 7 DE JUNIO DE 2010

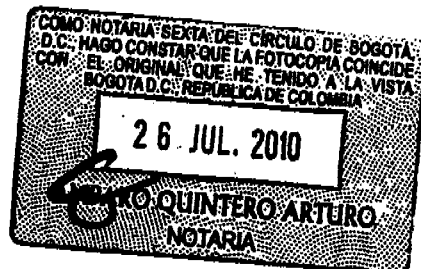
FIRMADO: HERVE POMMERY, NOTARIO DE PARIS

HAY SELLO DEL NOTARIO

Herve Pommery



3



ESPACIO

EN

BLANCO

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

2. PAÍS: REPÚBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PÚBLICO

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

CERTIFICADO

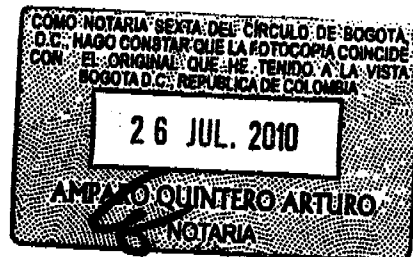
5. EN: PARÍS
6. EL: 8 DE JUNIO DE 2010
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: 40355
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL

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



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUL 26 1:00

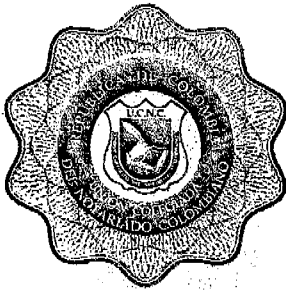
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

26 JUL. 2010

AMARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

025549
Helena Uribe
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS



AVENTIS, documento que está debidamente legalizado. --
Presente la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**
domiciliada en Bogotá, identificada como aparece al pie de
su firma y manifestó que está conforme con el contenido
de esta escritura pública. -----

----- **HASTA AQUI LAS DECLARACIONES DEL INTERESADO** -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído, el presente instrumento público por
el otorgante, dio su asentimiento y en prueba de ello lo firma junto con la suscrita
Notaria quien en esta forma lo autoriza. -----

DERECHOS NOTARIALES: \$ 42.860.00 -----

IVA: \$ 14.732.00 -----

RECAUDO SUPERINTENDENCIA: \$3.570.00 -----

RECAUDO FONDO NACIONAL DE NOTARIADO: \$3.570.00 -----

RESOLUCIÓN 10301 DE DICIEMBRE 17 DE 2009 -----

PAPEL NOTARIAL: El presente instrumento público se extendió y firmó en las
hojas de papel notarial números: 7-700044-126454 7-700044-125990

EN BLANCO... EN BLANCO


ADRIANA ZAPATA GIRALDO

C.C. 51680061

TEL. 2110348

Representante Legal de **CAVELIER ABOGADOS**



AMPARO QUINTERO
NOTARIA(O) SEXTA(O) (6) DE BOGOTÁ, D.C.

T CAVELIER.Angelica.PE



ES FIEL Y 22AVA COPIA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA NUMERO 3870 DE FECHA 26 DE JULIO DE 2010.

COPIA QUE EXPIDO EN 12 HOJAS RUBRICADAS EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA, MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTA, D.C. 03 DE ENERO DE 2011

RESOLUCION 01 DE 2008

LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C.



AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/004215 A3

(43) Date de la publication internationale
14 janvier 2010 (14.01.2010)

PCT

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 237/28 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01) C07D 237/36 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)

France, F-75013 Paris (FR). ROUX, Pascale [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). VERNHET, Claude [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2009/051362

(74) Mandataire : METTEFEU, Daniel; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international :
9 juillet 2009 (09.07.2009)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
08/03974 11 juillet 2008 (11.07.2008) 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) :
BARBAGALLO, Elodie [FR/FR]; c/o sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR). RINALDI-CARMONA, Murielle [FR/FR];
c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de

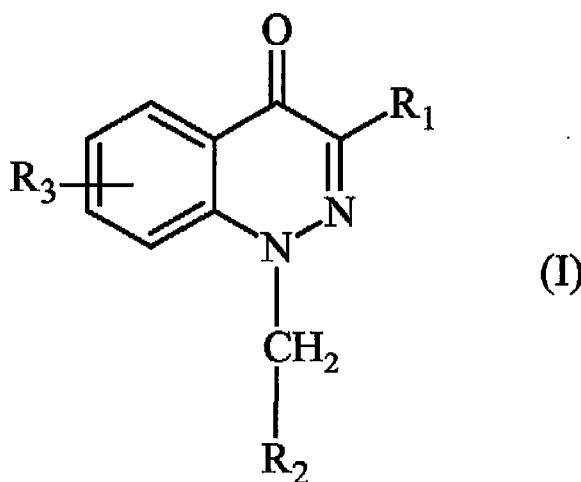
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, 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,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : SUBSTITUTED 1-BENZYL-CINNOLIN-4(1H)-ONE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF, AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE 1-BENZYL-CINNOLIN-4(1H)-ONE SUBSTITUES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract : The present invention relates to compounds having the formula (I) where: - R₁ is: a substituted or non-substituted phenyl; a substituted or non-substituted naphthyl; a substituted or non-substituted pyridyl; a substituted or non-substituted 1-benzothienyl; or a substituted or non-substituted 1,3-benzodioxolyl; - R₂ is: an aromatic or heteroaromatic group, said group being substituted or non-substituted; - R₃ is a hydrogen atom, halogen atom, Alk group, or OAlk group; - Alk is a (C₁-C₄)alkyl substituted or non-substituted one or more times by a fluorine atom. The invention also relates to the preparation method and to the therapeutic use thereof.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]

WO 2010/004215 A3



ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h))

Publiée :

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

4 mars 2010

La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I) dans laquelle : R₁ représente : un phényle non substitué ou substitué; un naphthyle non substitué ou substitué; un pyridyle non substitué ou substitué; un 1-benzothiényl non substitué ou substitué; un 1,3-benzodioxolyle non substitué ou substitué; R₂ représente : un groupe aromatique ou hétéro-aromatique, ledit groupe étant non substitué ou substitué; R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk; Alk représente un (C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome de fluor. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/004215 A2

(43) Date de la publication internationale
14 janvier 2010 (14.01.2010)

PCT

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 237/28 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01) C07D 237/36 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)

France, F-75013 Paris (FR). ROUX, Pascale [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). VERNHET, Claude [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2009/051362

(74) Mandataire : METTEFEU, Daniel; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international :
9 juillet 2009 (09.07.2009)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
08/03974 11 juillet 2008 (11.07.2008) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, 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, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NL, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

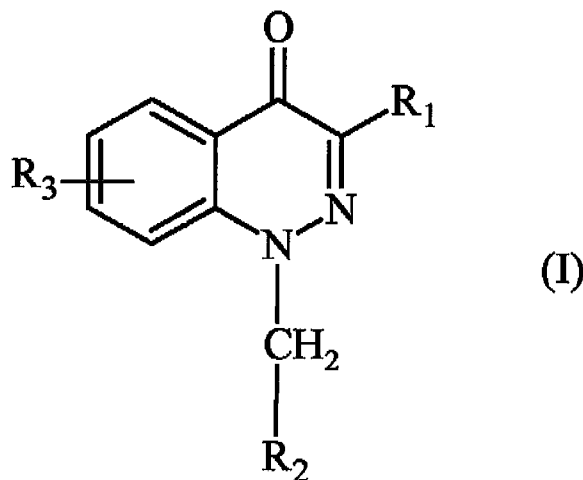
(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
BARBAGALLO, Elodie [FR/FR]; c/o sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR). RINALDI-CARMONA, Murielle [FR/FR];
c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de

(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,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : SUBSTITUTED 1-BENZYL-CINNOLIN-4(1H)-ONE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF, AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE 1-BENZYL-CINNOLIN-4-(1H)-ONE SUBSTITUES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract : The present invention relates to compounds having the formula (I) where: - R₁ is: a substituted or non-substituted phenyl; a substituted or non-substituted naphthyl; a substituted or non-substituted pyridyl; a substituted or non-substituted 1-benzothienyl; or a substituted or non-substituted 1,3-benzodioxolyl; - R₂ is: an aromatic or heteroaromatic group, said group being substituted or non-substituted; - R₃ is a hydrogen atom, halogen atom, Alk group, or OAlk group; - Alk is a (C₁-C₄)alkyl substituted or non-substituted one or more times by a fluorine atom. The invention also relates to the preparation method and to the therapeutic use thereof.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]

WO 2010/004215 A2

19

WO 2010/004215 A2



ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, **Publiée :**
 MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
 TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
 ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée
 dès réception de ce rapport (règle 48.2.g)*

La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I) : dans laquelle : - R₁ représente :. un phényle non substitué ou substitué;. un naphyle non substitué ou substitué;. un pyridyle non substitué ou substitué;. un 1-benzothiényne non substitué ou substitué;. un 1,3-benzodioxolyle non substitué ou substitué; - R₂ représente :. un groupe aromatique ou hétéro-aromatique, ledit groupe étant non substitué ou substitué; - R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk; - Alk représente un (C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome de fluor. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

DERIVES DE 1-BENZYL-CINNOLIN-4-(1H)-ONE SUBSTITUES, LEUR
PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de 1-benzyl-cinnolin-4-
5 (1H)-one substitués, ayant une affinité pour les récepteurs CB2 des cannabinoïdes, à
leur préparation et à leur application en thérapeutique.

Le Δ^9 -THC est le principal constituant actif extrait de *Cannabis sativa* [Paton,
Annual Review in Pharmacology (1975) 15 : 191-220]

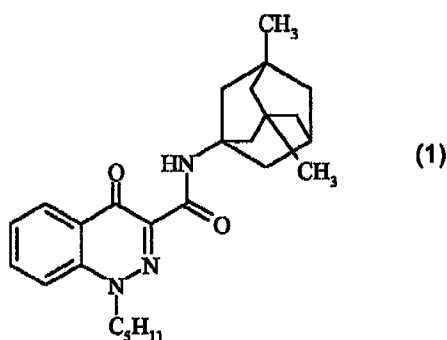
De nombreux articles ont décrit non seulement des effets psychotropes des
10 cannabinoïdes, mais aussi une influence de ces derniers sur la fonction immunitaire
[Klein et al., Immunology Today (1998) 19 : 373-381], le contrôle de la douleur
[Pertwee, Progress in Neurobiology (2001) 63 : 569-611], de la prise alimentaire
[Cota et al. International Journal of Obesity (2003) 27 : 289-301] et de nombreuses
15 autres fonctions biologiques [Nahas et al. Marijuana and medicine (1999) Humana
Press : Totowa, New Jersey, USA].

Les effets des cannabinoïdes sont dus à une interaction avec des récepteurs
spécifiques de haute affinité, couplés aux protéines G, présents au niveau central et
périphérique [Howlett et al., Pharmacological Reviews (2002) 54 : 161-2002].

Les effets centraux des cannabinoïdes relèvent d'un premier type de récepteur des
20 cannabinoïdes (CB₁) présent principalement dans le cerveau mais aussi à la périphérie
[Matsuda et al., Nature (1990) 346 : 561-564]. Par ailleurs, Munro et al. [Nature
(1993) 365 : 61-65] ont cloné un second type de récepteur aux cannabinoïdes appelé
CB₂ qui est présent à la périphérie et en particulier dans les cellules du système
25 immunitaire. Dans certaines conditions pathologiques, on observe la présence des
récepteurs CB2 au niveau du cerveau.

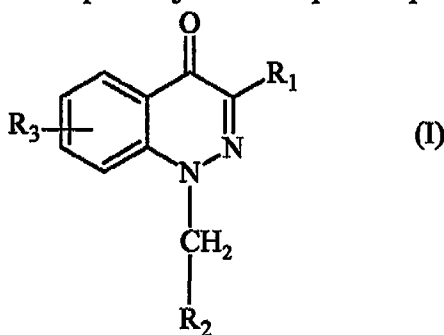
Certains dérivés indoliques ont été cités dans l'art antérieur comme présentant une
affinité pour les récepteurs CB₂ : on peut citer les demandes de brevets US 5 532 237,
EP 833 818, US 4 581 354, WO 2002/42269, WO 2003/097597.

Des dérivés cinnoline ont été décrits par E. Stern et al. dans J. Med. Chem, 2007,
30 50, 5471-5484, en particulier le composé de formule:



On a maintenant trouvé de nouveaux composés, dérivés de 1-benzyl-cinnolin-4-(1*H*)-one substitués, qui présentent une forte affinité et une grande sélectivité pour les récepteurs CB₂ des cannabinoïdes. Ces composés présentent un effet modulateur sur l'activité des récepteurs CB₂. Par effet modulateur on entend notamment des effets agonistes, antagonistes et/ou agonistes inverses.

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



dans laquelle :

- R₁ représente :

- . un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk, un cyano, un groupe -NHSO₂Alk, un groupe -SO₂Alk ;
- . un naphthyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;
- . un pyridyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;
- . un 1-benzothiényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

un 1,3-benzodioxolyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

- R₂ représente :

5 un groupe aromatique ou hétéro-aromatique, ledit groupe étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk, un cyano ;

- R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

10 - Alk représente un (C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome de fluor.

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

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

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

Par (C₁-C₄)alkyle, on entend un radical carboné linéaire ou ramifié de 1 à 4 atomes de carbone, tel que en particulier : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle.

25 Par (C₁-C₄)alcoxy, on entend un atome d'oxygène lié à un radical carboné linéaire ou ramifié de 1 à 4 atomes de carbone tel que le radical méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy.

Par atome d'halogène, on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

30 Par groupe aromatique ou hétéro-aromatique on entend par exemple un phényle, naphthyle, pyridyle, thiadiazolyle, indolyle, indazolyle, imidazolyle, benzimidazolyle, benzotriazolyle, benzofurannyle, benzothiényne, benzothiazolyle, benzisothiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, benzoxazinyle, benzodioxinyle, isoxazolyle, benzopyrannyle, thiazolyle, thiényne, furyle, pyrannyle, chroményne, isobenzofurannyle, pyrrolyle, pyrazolyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, indolizinyle, phthalazinyle, quinazolinyle, acridinyle, isothiazolyle, 35 isochromannyle, chromannyle.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle :

- R₁ représente :
- . un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk, un groupe -SO₂Alk ;
 - 5 . un naphthyle ;
 - . un pyridyle substitué par un groupe Alk ou un groupe OAlk ;
 - . un 1-benzothiényne ;
 - . un 1,3-benzodioxolyle substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ;
- R₂ représente :
- 10 . un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un cyano ;
 - . un thiényne ou un pyridyle substitué par un atome d'halogène ou un groupe Alk ;
- R₃ représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupe OAlk ;
- Alk représente un (C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs par un
- 15 atome de fluor ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.
- Particulièrement, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle :
- R₁ représente :
- 20 . un phényle, un 4-chlorophényle, un 2-fluorophényle, un 3-fluorophényle, un 2-méthylphényle, un 4-méthylphényle, un 3-isopropylphényle, un 2-trifluorométhylphényle, un 3-trifluorométhylphényle, un 2-méthoxyphényle, un 4-méthoxyphényle, un 2-trifluorométhoxyphényle, un 3-trifluorométhoxyphényle, un 4-trifluorométhoxyphényle, un 2,3-dichlorophényle, un 3,5-dichlorophényle, un 2,3-difluorophényle, un 2,5-
 - 25 difluorophényle, un 3-chloro-2-fluorophényle, un 2-chloro-3-trifluorométhylphényle, un 3-chloro-5-trifluorométhylphényle, un 4-chloro-2-trifluorométhylphényle, un 3-bromo-2-fluorophényle, un 2-fluoro-3-méthylphényle, un 2-fluoro-4-méthylphényle, un 2-fluoro-3-trifluorométhylphényle, un 3-fluoro-2-trifluorométhylphényle, un 3-fluoro-5-
 - 30 trifluorométhylphényle, un 3-fluoro-2-méthoxyphényle, un 4-fluoro-2-méthoxyphényle, un 2-fluoro-5-trifluorométhoxyphényle, un 3-isopropyl-6-méthoxyphényle, un 3-*tert*-butyl-6-méthoxyphényle, un 2-(méthylsulfonyl)phényle ;
 - . un naphthyle ;
 - 35 . un 2-méthoxypyrid-5-yle, un 2-trifluorométhylpyrid-3-yle ;
 - . un benzothiène-2-yle, un benzothiène-7-yle ;

27

. un 2,2-difluorobenzodioxol-4-yle;

- R₂ représente:

. un phényle, un 4-chlorophényle, un 2-fluorophényle, un 4-fluorophényle, un 2,4-dichlorophényle, un 2,4-difluorophényle, un 2-chloro-4-fluorophényle, un 4-chloro-2-fluorophényle, un 2-fluoro-4-méthylphényle, un 2-fluoro-4-trifluorométhylphényle, un 2-fluoro-4-cyanophényle ;

. un 2-chlorothièn-5-yle, un 3-trifluorométhylpyrid-6-yle, un 5-chloropyrid-2-yle, un 3,5-difluoropyrid-2-yle ;

- R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore ou un méthoxy ;

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

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

- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]-8-méthoxycinnolin-4(1H)-one ;

- 3-[2-Chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-(2,4-difluorobenzyl)-8-méthoxycinnolin-4(1H)-one ;

- 3-[2-Chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;

- 3-(2,3-Dichlorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)-8-méthoxycinnolin-4(1H)-one ;

- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;

- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[3-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;

- 1-(4-Chloro-2-fluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;

- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(3-isopropylphényl)cinnolin-4(1H)-one ;

- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[3-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]-8-méthoxycinnolin-4(1H)-one ;

- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-8-méthoxy-3-[3-(trifluorométhoxy)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;

- 4-{[3-(2,3-Dichlorophényl)-4-oxocinnolin-1(4H)-yl]méthyl}-3-fluorobenzonitrile ;

- 3-Fluoro-4-{[3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]-4-oxocinnolin-1(4H)-yl]méthyl}benzonitrile ;

- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1H)-one ;

- 3-(2,3-Dichlorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;

- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1H)-one ;

- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1H)-one ;

- 3-(3-bromo-2-fluorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one

- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2-fluoro-3-méthylphényl)cinnolin-4(1H)-one ;

- 
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-(trifluorométhoxy)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhoxy)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2-Chloro-4-fluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 5 one ;
 - 1-(4-Chloro-2-fluorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 3-(3-Chloro-2-fluorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 3-Fluoro-4-({4-oxo-3-[2-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-1(4H)-yl}méthyl)benzonitrile ;
 - 10 one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(4-méthylphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-[(5-Chloro-2-thiényl)méthyl]-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 15 one ;
 - 3-(1-Benzothiène-7-yl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-Benzyl-3-(3-isopropylphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(5-isopropyl-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(1-naphthyl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 20 one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-fluoro-5-(trifluorométhoxy)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(4-méthoxyphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 3-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 3-(4-Chlorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-[(5-Chloro-2-thiényl)méthyl]-3-(2,3-dichlorophényl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 25 one ;
 - 1-(4-Chloro-2-fluorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(4-Fluorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2-Fluoro-4-méthylbenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2-Fluorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 30 one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2-fluoro-4-méthylphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(4-Fluorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(3-fluorophényl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 3-(5-Fluoro-2-méthoxyphényl)-1-[2-fluoro-4-(trifluorométhyl)benzyl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 35 one ;
 - 1-(4-Fluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 3-(5-Fluoro-2-méthoxyphényl)-1-(2-fluoro-4-méthylbenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;

- 26
- 1-(2-Chloro-4-fluorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2,5-difluorophényl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[3-fluoro-5-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2-méthylphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 5 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2-naphthyl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2,3-difluorophényl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-[2-Fluoro-4-(trifluorométhyl)benzyl]-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 3-[3-Chloro-5-(trifluorométhyl)phényl]-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 10 - 3-(3,5-Dichlorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2-fluorophényl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 3-[2-Fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-{[5-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]méthyl}cinnolin-4(1H)-one ;
 - 15 - 3-(5-*tert*-butyl-2-méthoxyphényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-[2-Fluoro-4-(trifluorométhyl)benzyl]-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 3-[4-Chloro-2-(trifluorométhyl)phényl]-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Fifluorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-hydroxyphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 20 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-phénylcinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2-Chloro-4-fluorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2-Fluoro-4-méthylbenzyl)-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 3-(1-Benzothien-2-yl)-1-(4-chlorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 25 - 1-(2-Fluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-[(5-Chloro-2-thiényl)méthyl]-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[4-(trifluorométhoxy)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(6-méthoxypyridin-3-yl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 3-(2,3-Dichlorophényl)-1-{[5-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]méthyl}cinnolin-4(1H)-one ;
 - 30 - 7-Chloro-1-(2,4-difluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[3-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]-7-méthoxycinnolin-4(1H)-one ;
 - 35 - 7-Chloro-3-[2-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;

- 27
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-7-méthoxy-3-[3-(trifluorométhoxy)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
 - 4-({3-[2-Chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]-4-oxocinnolin-1(4*H*)-yl}méthyl)-3-fluorobenzonitrile ;
 - 5 - 7-Chloro-1-(2,4-difluorobenzyl)-3-[3-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
 - 7-Chloro-3-(2,3-dichlorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
 - 7-Chloro-1-(2,4-difluorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhoxy)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
 - 7-Chloro-1-(2,4-difluorobenzyl)-3-[2-(méthylsulfonyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
 - 10 - 1-[(5-Chloropyridin-2-yl)méthyl]-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
 - 6-Chloro-3-[2-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1*H*)-one ;
 - 6-Chloro-1-(2,4-difluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
 - 15 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]-6-méthoxycinnolin-4(1*H*)-one ;
 - 6-Chloro-1-[(3,5-difluoropyridin-2-yl)méthyl]-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1*H*)-one ;
 - 20 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

Dans ce qui suit, on entend par groupe protecteur GP un groupe qui permet, d'une part, de protéger une fonction réactive telle qu'un hydroxy ou une amine pendant une synthèse et, d'autre part, de régénérer la fonction réactive intacte en fin de synthèse. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que des méthodes de protection et de

25 déprotection sont données dans "Protective Group in Organic Synthesis", Green et al., 4th Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York), 2007.

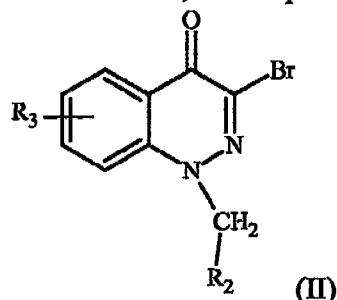
On entend par groupe partant, dans ce qui suit, un groupe pouvant être facilement clivé d'une molécule par rupture d'une liaison hétérolytique, avec départ d'une paire électronique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe lors

30 d'une réaction de substitution, par exemple. De tels groupes partants sont, par exemple, les halogènes ou un groupe hydroxy activé tel qu'un méthanesulfonate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, triflate, acétate, etc. Des exemples de groupes partants ainsi que des références pour leur préparation sont donnés dans "Advanced Organic Chemistry", M.B. Smith and J. March, 6th Edition, Wiley Interscience, 2007,

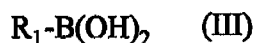
35 p. 496-501.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (I) selon un procédé qui est caractérisé en ce que :

on fait réagir en présence d'une base, un composé de formule :



dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec un composé de formule :



dans laquelle R_1 est tel que défini pour un composé de formule (I).

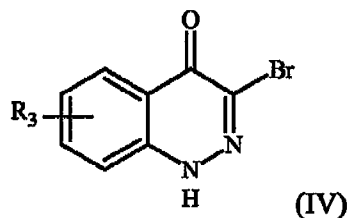
La réaction s'effectue en présence d'un catalyseur au palladium tel que par exemple, le tetrakis(triphénylphosphine)palladium, en présence d'une base telle que par exemple, le carbonate de sodium, dans un solvant tel que par exemple, le toluène, le méthanol ou un mélange de ces deux solvants, à une température comprise entre la température ambiante et 100°C.

Eventuellement, on transforme le composé de formule (I) en l'un de ses sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques.

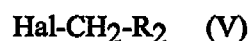
Les composés de formule (I) ainsi obtenus peuvent être ultérieurement séparés du milieu réactionnel et purifiés selon les méthodes classiques, par exemple par cristallisation ou chromatographie.

Les composés de formule (I) ainsi obtenus sont isolés sous forme de base libre ou de sel, selon les techniques classiques.

Les composés de formule (II) se préparent par réaction d'un composé de formule :



dans laquelle R_3 est tel que défini pour un composé de formule (I) avec un composé de formule:

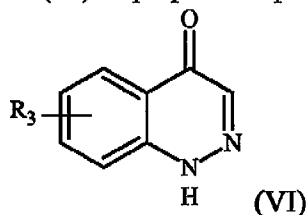


dans laquelle R₂ est tel que défini pour un composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène.

La réaction s'effectue en présence d'une base forte telle que par exemple, l'hydrure de sodium, dans un solvant tel que par exemple, le N,N-diméthylformamide à une température comprise entre 0° et la température de reflux du solvant.

Les composés de formule (III) sont commerciaux, connus ou préparés selon des méthodes connues de l'homme de l'art.

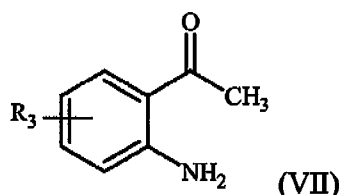
Les composés de formule (IV) se préparent à partir d'un composé de formule :



dans laquelle R₃ est tel que défini pour un composé de formule (I), par réaction avec du brome, en présence d'une base telle que par exemple, l'éthylate de potassium, dans un solvant tel que par exemple, l'acide acétique et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Les composés de formule (V) sont commerciaux, connus ou préparés selon des méthodes connues de l'homme de l'art.

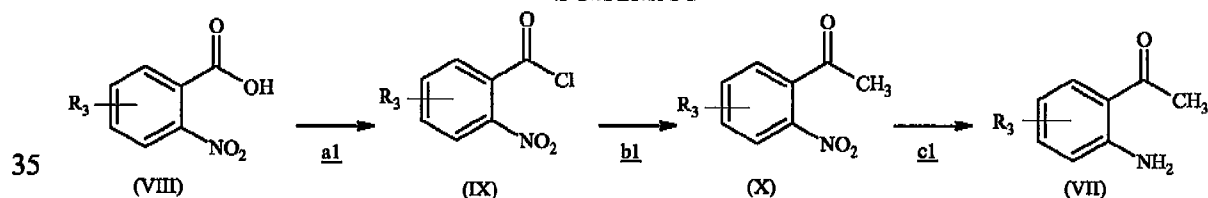
Les composés de formule (VI) se préparent par cyclisation d'un composé de formule :



dans laquelle R₃ est tel que défini pour un composé de formule (I), en présence de nitrite de sodium, dans un solvant tel que par exemple, l'acide chlorhydrique et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

Les composés de formule (VII) dans laquelle R₃ est tel que défini pour un composé de formule (I) se préparent selon le SCHEMA I ci-après.

SCHEMA I



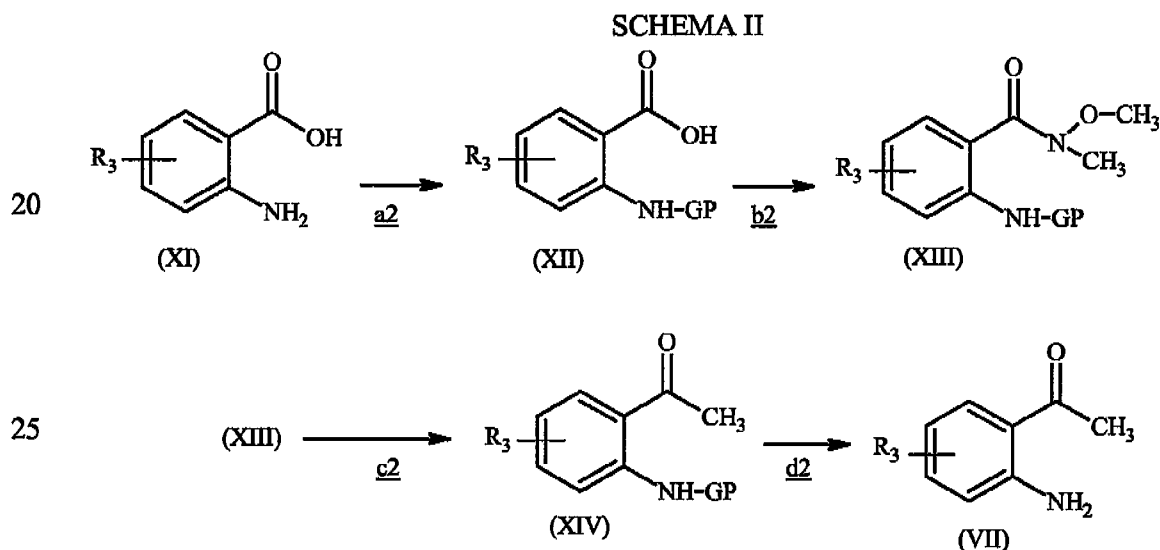
A l'étape a1 du SCHEMA I, la réaction d'un composé de formule (VIII) avec du chlorure de sulfonyle s'effectue à une température comprise entre la température ambiante et 100°C.

5 A l'étape b1, le composé de formule (IX) ainsi obtenu est mis en réaction avec du malonate de diéthyle, en présence de magnésium, dans un solvant tel que par exemple, un éther (éther diéthylique par exemple) à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

10 Le composé (X) ainsi obtenu est réduit à l'étape c1 en présence de zinc, d'acide acétique dans un solvant tel que par exemple, le tétrahydrofurane et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

Le composé de formule (VIII) est commercial, connu ou préparé selon des méthodes connues de l'homme de l'art.

15 Selon une variante de ce procédé, on peut également préparer un composé de formule (VII) dans laquelle R₃ est tel que défini pour un composé de formule (I) selon le SCHEMA II.



A l'étape a2 du SCHEMA II, on protège l'amine du composé formule (XI) selon les méthodes connues de l'homme du métier.

30 A l'étape b2, le composé de formule (XII) ainsi obtenu est mis en réaction avec la N-méthoxyméthanamine, en présence d'un agent de couplage utilisé en chimie peptidique tel que par exemple, le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino) phosphonium (BOP) ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino) phosphonium (PyBOP) ou le tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyl uronium, en présence d'une base telle que par exemple, la triéthylamine, la

35

N,N-diisopropyléthyl amine ou la 4-diméthylaminopyridine, dans un solvant tel que par exemple, le dichlorométhane, le dichloroéthane, le N,N-diméthylformamide ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre -10°C et la température de reflux du solvant.

5 Le composé (XIII) ainsi obtenu est mis à réagir à l'étape c2 avec un composé organométallique tel que par exemple, le bromure de méthylmagnésium dans un solvant tel que par exemple, un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple) à une température comprise entre -100°C et la température ambiante.

Le composé (XIV) ainsi obtenu est déprotégé à l'étape d2.

10 Les EXEMPLES suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le TABLEAU I ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

15 Dans les Préparations et dans les Exemples on utilise les abréviations suivantes :

éther : éther diéthylique
 éther iso : éther diisopropylique
 DMSO : diméthylsulfoxyde
 DMF : N,N-diméthylformamide

20 THF : tétrahydrofurane
 MeOH : méthanol

DCM : dichlorométhane
 AcOEt : acétate d'éthyle
 HBr : acide bromhydrique

25 AcONa : acétate de sodium
 DIPEA : diisopropyléthylamine
 TFA : acide trifluoroacétique
 F : point de fusion

TA : température ambiante

30 CLHP : chromatographie liquide haute performance

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H) sont enregistrés à 200 MHz dans le DMSO-d₆. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm). Pour l'interprétation des spectres, on utilise les abréviations suivantes : s : singulet, d : doublet, t : triplet, qd : quadruplet, m : massif, mt : multiplet, se : singulet élargi, dd : doublet dédoublé.

35 Les mélanges de solvants sont quantifiés en rapport volumétriques.

32

Les composés selon l'invention sont analysés par couplage LC/UV/MS (Chromatographie Liquide/ détection UV/Spectrométrie de masse). On mesure le pic moléculaire (MH^+) et le temps de rétention (t_r) en minutes.

Les conditions utilisées sont les suivantes :

5

Conditions A

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

Eluant : A : H₂O + 0,005 % TFA pH $\approx$ 3 ;

B : acétonitrile / 0,005 % TFA ;

Gradient :

10

Temps (min.)	% A	% B
0	100	0
10	10	90
15	10	90
16	0	100
20	0	100

15

Débit : 0,4 ml/minute ;

Détection UV : λ = 210-220 nm ;

Conditions B

On utilise une colonne XTerra MS C₁₈ (2,1 x 50 mm) 3,5 μm ;

20

Eluant : A : 10mM AcONH₄ pH $\approx$ 7 ;

B : acétonitrile ;

Gradient :

25

Temps (mn)	% A	% B
0	100	0
10	10	90
15	10	90
16	100	0
20	100	0

30

Débit : 0,4 ml/minute ;

Détection UV : λ = 220 nm ;

Conditions C

On utilise une colonne Acquity BEH C₁₈ (2,1 x 50 mm) 1,7 μm ;

Eluant : A : H₂O + 0,05 % TFA pH $\approx$ 3 ; acétonitrile (97/3)

35

B : acétonitrile / 0,035 % TFA ;

5

Gradient :

Temps (mn)	% A	% B
0	100	0
2,3	5	95
2,9	5	95
3	100	0
3,5	100	0

Débit : 1 ml/minute ;
Détection UV : $\lambda = 220$ nm ;
10 Conditions D
On utilise une colonne Kromasil C₁₈ (2 x 50 mm) 3,5 μ m ;
Eluant : A : H₂O + 0,05 % TFA ;
B : acétonitrile / 0,035 % TFA ;

15

Gradient :

Temps (mn)	% A	% B
0	95	5
6	0	100
8	0	100
8,1	95	0

20 Débit : 0,7 ml/minute ;
Détection UV : $\lambda = 220$ nm ;
L'enregistrement des spectres de masse est effectué en mode electrospray (ESI) positif, afin d'observer les ions issus de la protonation des composés analysés (MH⁺) ou de la formation d'adduits avec d'autres cations tels que N⁺, K⁺, etc... .

25 PREPARATIONS
1. Préparations des composés de formule (VII).
Préparation 1.1
1-(2-Amino-3-méthoxyphényl)éthanone.
(VII) : R₃ = 3-OMe.

30 A- Chlorure de 3-méthoxy-2-nitrobenzoyle.
On chauffe à 75°C pendant 3 heures un mélange de 10 g d'acide 3-méthoxy-2-nitrobenzoïque dans 60 ml de chlorure de thionyle. On concentre le mélange réactionnel sous vide et obtient 10,9 g du composé attendu que l'on utilise tel quel à l'étape suivante.

34

B- 1-(3-méthoxy-2-nitrophényl)éthanone.

A un mélange de 3,2 g de magnésium dans 10 ml d'éther on ajoute, goutte à goutte et à TA, une solution de 2 ml de malonate de diéthyle dans 1 ml d'EtOH puis chauffe à reflux. On ajoute ensuite, goutte à goutte, une solution de 18 ml de malonate de diéthyle dans 10 ml d'EtOH puis, goutte à goutte, une solution de 10,9 g du composé de l'étape précédente dans 40 ml d'éther et chauffe à reflux pendant 18 heures. On verse le mélange réactionnel dans 100 ml d'éther et filtre l'insoluble. On reprend l'insoluble par une solution saturée de NH_4Cl , extrait avec 100 ml de chloroforme, acidifie la phase aqueuse par ajout de 20 ml d'une solution d'HCl à 10 %, reextrait la phase aqueuse avec 100 ml de chloroforme, sèche les phases organiques jointes sur MgSO_4 et évapore les solvants sous vide. On reprend le résidu dans un mélange de 10 ml d'acide acétique, 1,5 ml d' H_2SO_4 et 7 ml d'eau puis chauffe à reflux pendant 5 heures. On concentre l'acide acétique sous vide, reprend le mélange réactionnel par 100 ml d'eau, alcalinise la phase aqueuse par ajout de NH_4OH , extrait avec 100 ml de chloroforme, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange cyclohexane/AcOEt de (80/20; v/v) à (20/80; v/v). On obtient 3,3 g du composé attendu.

C- 1-(2-Amino-3-méthoxyphényl)éthanone.

On refroidit à 0°C une solution de 3,3 g du composé de l'étape précédente dans 100 ml de THF, ajoute 13,27 g de zinc et 15 ml d'acide acétique puis laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA et laisse 4 heures sous agitation à TA. On filtre le mélange réactionnel sur Célite® et concentre le filtrat sous vide. On extrait le résidu au THF, lave la phase organique par 100 ml d'une solution de NaOH à 10%, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange cyclohexane/AcOEt de (80/20;v/v) à (60/40;v/v). On obtient 2 g du composé attendu.

Préparation 1.2

1-(2-Amino-4-chlorophényl)éthanone.

(VII) : $\text{R}_3 = 4\text{-Cl}$.

A- Acide 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-4-chlorobenzoïque.

A un mélange de 10 g d'acide 2-amino-4-chlorobenzoïque dans 45 ml de dioxane et 15 ml d'eau on ajoute 19,5 ml de triéthylamine puis, goutte à goutte, une solution de 14 g de di-*tert*-butyl dicarbonate dans 30 ml de dioxane et laisse 48 heures sous agitation à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu dans

35

un mélange eau/AcOEt, décante, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange AcOEt / cyclohexane. On obtient 5,35 g du composé attendu.

5 B- [5-chloro-2-[méthoxy(méthyl)carbamoyl]phényl]carbamate de *tert*-butyle.

A une solution de 5,35 g du composé de l'étape précédente dans 200 ml de DCM on ajoute 8,78 ml de triéthylamine puis 2,11 g de N-méthoxyméthanamine et 11,27 g de PyBOP et laisse une nuit sous agitation à TA. On lave le mélange réactionnel à l'eau, par une solution de NaOH à 10%, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange cyclohexane/AcOEt de (80/20;v/v) à (60/40;v/v). On obtient 5,7 g du composé attendu.

C- (2-Acétyle-5-chlorophényl)carbamate de *tert* butyle.

On refroidit à - 40°C une solution de 5,7 g du composé de l'étape précédente dans 445 ml de THF, ajoute, goutte à goutte, 38,8 ml de bromure de méthylmagnésium et laisse une nuit sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel sur une solution d'HCl à 10%, extrait à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore sous vide le solvant. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange cyclohexane/AcOEt (80/20;v/v) puis à l'AcOEt. On obtient 2,05 g du composé attendu.

D- 1-(2-Amino-4-chlorophényl)éthanone.

A une solution de 0,9 g du composé de l'étape précédente dans 17 ml de DCM on ajoute, goutte à goutte, 2,55 ml d'acide trifluoroacétique et laisse une nuit sous agitation à TA. On lave le mélange réactionnel par une solution de NaOH à 10%, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant. On obtient 0,5 g du composé attendu.

2. Préparations des composés de formule (VI).

Préparation 2.1

8-Méthoxycinnolin-4(1*H*)-one.

30 (VI) : R₃ = 8-OMe.

On refroidit à 0°C un mélange de 2,0 g du composé de la Préparation 1.1 dans 8 ml d'HCl concentré, ajoute, goutte à goutte et en maintenant la température du mélange réactionnel en dessous de 10°C, une solution de 1,25 g de NaNO₂ dans 2,7 ml d'eau, laisse 2 heures sous agitation à 0°C et une nuit à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide, ajoute 50 ml d'une solution d'acétate de sodium, essore le précipité formé et le lave avec 20 ml d'eau. On obtient 1,95 g du composé attendu.

Préparation 2.2

7-chlorocinnolin-4(1H)-one

(VI) : $R_3 = 7\text{-Cl}$.

On refroidit à 0°C un mélange de 2,2 g du composé de la Préparation 1.2 dans 10 ml d'HCl concentré, ajoute goutte à goutte et en maintenant la température du mélange réactionnel en dessous de 10°C, une solution de 1,34 g de NaNO₂ dans 3 ml d'eau, laisse 2 heures sous agitation à 0°C et une nuit à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide, ajoute une solution d'acétate de sodium, essore le précipité formé et le lave. On obtient 1,1 g du composé attendu.

3. Préparations des composés de formule (IV).

Préparation 3.1

3-Bromo-8-méthoxycinnolin-4(1H)-one.

(IV) : $R_3 = 8\text{-OMe}$; Hal = Br.

A un mélange de 1,95 g du composé de la Préparation 2.1 dans 20 ml d'acide acétique on ajoute 1,4 g d'éthylate de potassium et chauffe à reflux. On ajoute ensuite, goutte à goutte, une solution de 0,68 ml de brome dans 2 ml d'acide acétique et chauffe à reflux pendant 1 heures 30 minutes. On concentre l'acide acétique sous vide, reprend le résidu à l'eau, essore le précipité formé, le lave à l'eau et le sèche. On obtient 2,8 g du composé attendu.

Préparation 3.2

3-Bromo-7-chlorocinnolin-4(1H)-one.

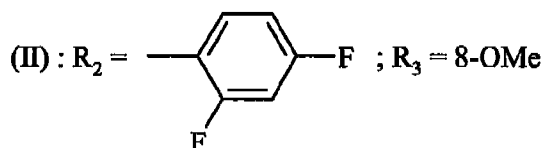
(IV) : $R_3 = 7\text{-Cl}$; Hal = Br.

A un mélange de 0,9 g du composé de la Préparation 2.2 dans 8 ml d'acide acétique on ajoute 0,63 g d'éthylate de potassium et chauffe à reflux. On ajoute ensuite, goutte à goutte une solution de 0,38 ml de brome dans 2 ml d'acide acétique et chauffe à reflux pendant 3 heures. On concentre l'acide acétique sous vide, reprend le résidu à l'eau, essore le précipité formé et le sèche. On obtient 1,17 g du composé attendu.

4. Préparations des composés de formule (II).

Préparation 4.1

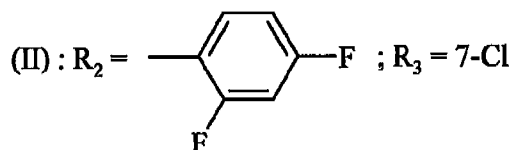
3-Bromo-1-(2,4-difluorobenzyl)-8-méthoxycinnolin-4(1H)-one.



On refroidit à 0°C une suspension de 0,35 g de NaH à 60% dans l'huile dans 15 ml de DMF, ajoute, goutte à goutte, une solution de 1,5 g du composé de la Préparation 3.1 dans 15 ml de DMF puis une solution de 1,13 ml de 1-(bromométhyl)-2,4-difluorobenzène dans 10 ml de DMF et chauffe à 75°C pendant 3 heures. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel sur 100 ml d'eau, extrait deux fois par 80 ml de DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange cyclohexane/AcOEt de (80/20;v/v) à (50/50;v/v). On obtient 1,0 g du composé attendu.

Préparation 4.2

3-Bromo-7-chloro-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one.



On refroidit à 0°C une suspension de 0,25 g de NaH à 60% dans l'huile dans 10 ml de DMF, ajoute, goutte à goutte, une solution de 1,1 g du composé de la Préparation 3.2 dans 15 ml de DMF puis une solution de 0,82 ml de 1-(bromométhyl)-2,4-difluorobenzène dans 5 ml de DMF et chauffe à 75°C pendant 3 heures. Après refroidissement à TA, on verse le mélange réactionnel dans l'eau, extrait au DCM, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange cyclohexane/AcOEt de (80/20;v/v) à (50/50;v/v). On obtient 1,2 g du composé attendu.

EXEMPLE 1 : Composé N° 2

3-[2-Chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-(2,4-difluorobenzyl)-8-méthoxycinnolin-4(1H)-one.

A une solution de 0,2 g du composé de la Préparation 4.1 dans un mélange de 8 ml de toluène et de 2 ml de MeOH on ajoute 0,14 g d'acide [2-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]boronique puis 0,87 ml d'une solution 2M de Na₂CO₃. On fait barboter de l'azote dans le mélange réactionnel pendant 20 minutes, ajoute 0,12 g de tétrakis (triphenylphosphine)palladium et chauffe à 80°C pendant 18 heures. On filtre le mélange réactionnel sur Célite® et lave à l'AcOEt. On lave le filtrat par 50 ml de NaOH à 50%, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore les solvants sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le

gradient du mélange cyclohexane/AcOEt de (90/10;v/v) à (70/30;v/v). On obtient 0,2 g du composé attendu, F = 141-142 °C.

RMN ¹H : DMSO-d₆ (250 MHz) : δ (ppm) : 3.84 : s : 3 H ; 5.99 : s : 2 H ; 6.96 - 7.22 : m : 2 H ; 7.23 - 7.37 : m : 1 H ; 7.41 - 7.57 : m : 2 H ; 7.63 - 7.75 : m : 1 H ; 7.78 - 7.90 : m : 2 H ; 7.95 - 8.04 : m : 1 H.

EXEMPLE 2 : Composé N° 76

7-Chloro-1-(2,4-difluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one.

A une solution de 0,2 g du composé de la Préparation 4.2 dans un mélange de 8 ml de toluène et de 2 ml de MeOH on ajoute 0,13 g d'acide [2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]boronique puis 0,86 ml d'une solution 2M de Na₂CO₃. On fait barboter de l'azote dans le mélange réactionnel pendant 20 minutes, ajoute 0,12 g de tétrakis (triphénylphosphine)palladium et chauffe à 80°C pendant une nuit. On filtre le mélange réactionnel sur Célite® et concentre sous vide le filtrat. On extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution de NaOH à 10%, par une solution saturée de NaCl, sèche sur MgSO₄ et évapore les solvants sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange cyclohexane/AcOEt de (80/20;v/v) à (60/40;v/v). On obtient 0,16 g du composé attendu, F = 118-120 °C.

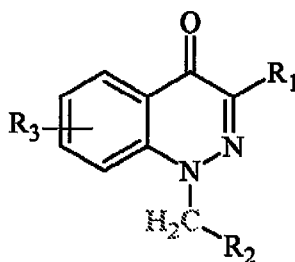
RMN ¹H : DMSO-d₆ (250 MHz) : δ (ppm) : 5.83 : s : 2 H ; 7.01 - 7.16 : m : 1 H ; 7.27 - 7.65 : m : 4 H ; 7.82 - 7.96 : m : 2 H ; 8.08 : d : 1 H ; 8.24 : d : 1 H.

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples de composés selon l'invention, obtenus en suivant les modes opératoires décrits dans les Exemples ci-dessus.

Dans ce tableau :

- Me représente un groupe méthyle.

TABLEAU I



Composé No.	R ₁	R ₂	R ₃	F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) conditions
5 1			8-OMe	116-118°C 465 ; 10,59 A
10 2			8-OMe	141-142°C 481 ; 11,1 A
15 3			H	168-170°C 451 ; 10,62 A
20 4			8-OMe	103-105°C 447 ; 10,94 A RMN
25 5			H	150-151°C 435 ; 10,60 A
30 6			H	435 ; 10,21 A
35 7			H	172-174°C 451 ; 11,07 A

40

	Composé No.	R ₁	R ₂	R ₃	F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) conditions
5	8			H	390 ; 5,4 D
10	9			8-OMe	135-136°C 465 ; 10,63 A
15	10			8-OMe	153-155°C 463 ; 11,66 A
20	11			H	272°C 424 ; 9,90 A
25	12			H	220°C 442 ; 10,05 A
	13			H	148-150°C 397 ; 9,66 A
30	14			H	208-210°C 417 ; 10,47 A
35	15			H	137-138°C 397 ; 9,66 A

41

5

10

15

20

25

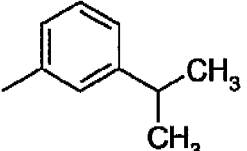
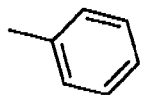
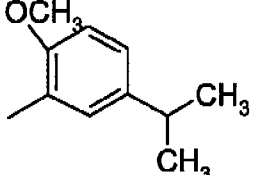
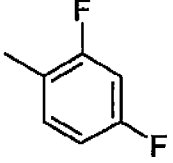
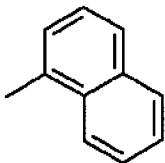
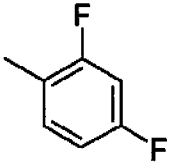
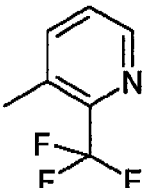
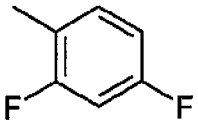
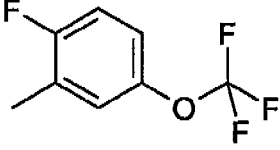
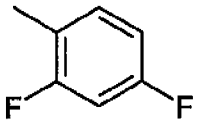
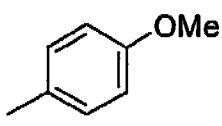
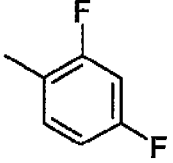
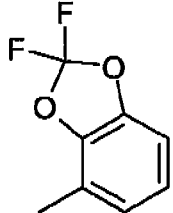
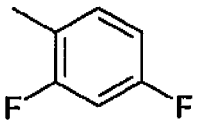
30

35

Composé No.	R ₁	R ₂	R ₃	F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) conditions
16			H	379 ; 434 D
17			H	190-192°C 445 ; 37,1 A
18			H	154-155°C 381 ; 10,09 A
19			H	134-135°C 417 ; 10,07 A
20			H	96-98°C 433 ; 10,35 A
21			H	100-102°C 433 ; 11,20 A
22			H	124-125°C 451 ; 11,1 A

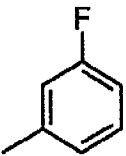
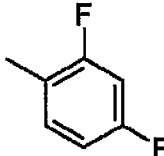
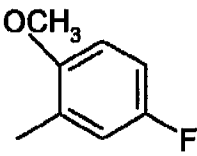
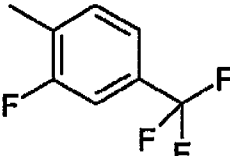
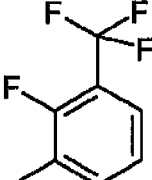
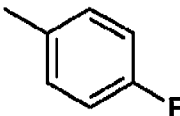
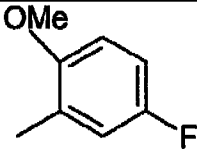
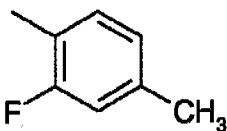
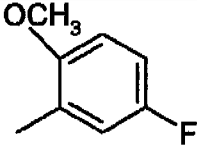
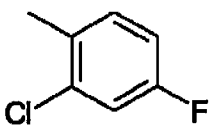
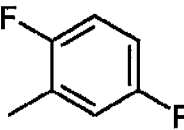
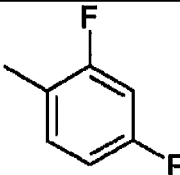
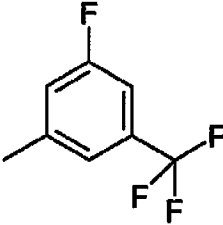
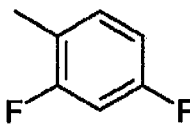
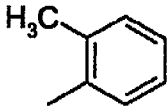
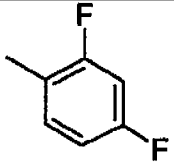
42

	Composé No.	R ₁	R ₂	R ₃	F° C ; MH ⁺ ; tr (min.) conditions
5	23			H	155-156°C 413 ; 10,13 A
10	24			H	183-184°C 401 ; 9,92 B
15	25			H	166-167°C 424 ; 9,5 A
20	26			H	363 ; 4,95 D
25	27			H	122-124°C 417 ; 11,05 A
30	28			H	140°C 439 ; 10,92 A
35	29			H	110-111°C 418 ; 1,69 C
	30			H	160-162°C 405 ; 10,86 A

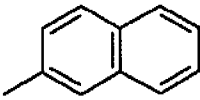
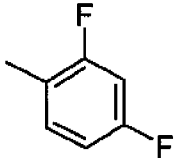
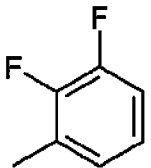
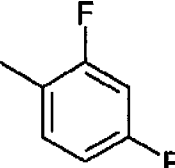
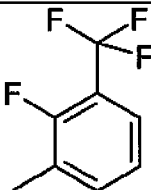
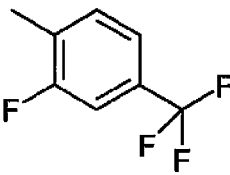
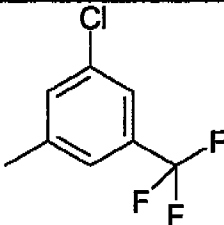
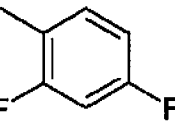
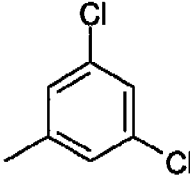
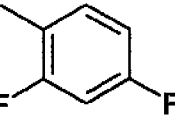
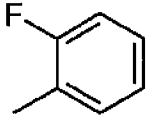
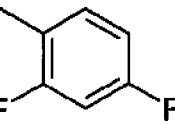
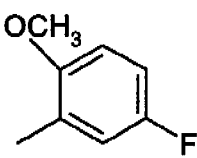
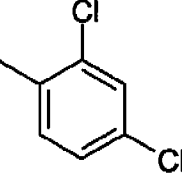
	Composé No.	R ₁	R ₂	R ₃	F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) conditions
5	31			H	355 ; 4,94 D
10	32			H	421 ; 4,77 D
15	33			H	399 ; 4,83 D
20	34			H	418 ; 1,69 C
25	35			H	124-126°C 451 ; 10,7 A
30	36			H	379 ; 4,61 D
35	37			H	155-157°C 429 ; 10,69 A

94

	Composé No.	R ₁	R ₂	R ₃	F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) conditions
5	38			H	383 ; 5,15 D
10	39			H	202-203°C 421 ; 10,78 A
15	40			H	143-145°C 433 ; 11,5 A
	41			H	146-147°C 379 ; 9,43 A
20	42			H	130-131°C 431 ; 10,87 A
25	43			H	128-129°C 379 ; 9,51 A
30	44			H	168-170°C 381 ; 10,16 A
35	45			H	127-128°C 399 ; 10,9 A

	Composé No.	R ₁	R ₂	R ₃	F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) conditions
5	46			H	367 ; 4,9 D
10	47			H	149-150°C 447 ; 10,29 A
15	48			H	146-148°C 417 ; 10,4 A
20	49			H	156-158°C 393 ; 10,0 A
25	50			H	62-64°C 413 ; 10,18 A
30	51			H	177-178°C 385 ; 9,93 A
35	52			H	127-129°C 435 ; 11,41 A
	53			H	363 ; 4,51 D

46

	Composé No.	R ₁	R ₂	R ₃	F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) conditions
5	54			H	399 ; 5,24 D
10	55			H	182-184°C 385 ; 9,96 A
15	56			H	143-145°C 485 ; 11,09 A
20	57			H	164-166°C 451 ; 19,17 A
25	58			H	198-200°C 417 ; 11,37 B neutre
	59			H	366 ; 33,5 A
30	60			H	70-72°C 429-10,77 A

47

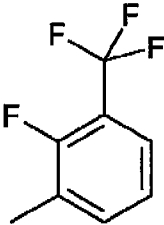
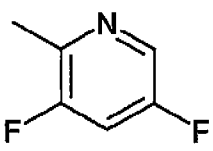
	Composé No.	R ₁	R ₂	R ₃	F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) conditions
5	61			H	118°C 468 ; 10,43 A
10	62			H	72-74°C 435 ; 10,92 A
15	63			H	158-159°C 467 ; 11,55 A
20	64			H	117-118°C 451 ; 10,78 A
25	65			H	134-136°C 383 ; 10,09 A
	66			H	349 ; 4,78 D
30	67			H	170-171°C 449 ; 12,06 A

Composé No.	R ₁	R ₂	R ₃	F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) conditions
5 68			H	149-150°C 433 ; 11,53 A
10 69			H	167-168°C 413 ; 11,46 A
15 70			H	403 ; 5,75 D
20 71			H	127-128°C 417 ; 10,47 A
25 72			H	132-134°C 401 ; 9,9 A
30 73			H	433 ; 5,37 D
35 74			H	380 ; 4,24 D
75			H	249°C 450 ; 10,22 A

49

Composé No.	R ₁	R ₂	R ₃	F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) conditions
5 76			7-Cl	118-120°C 469 ; 2 C
10 77			7-OMe	177-178°C 465 ; 1,78 A
15 78			7-Cl	196-198°C 485 ; 2,01 A
20 79			7-OMe	160-162°C 463 ; 2,0 A
25 80			H	231°C 458 ; 9,59 A
30 81			7-Cl	160°C 469 ; 1,97 A
35 82			7-Cl	212-214°C 451 ; 2,04 A

	Composé No.	R ₁	R ₂	R ₃	F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) conditions
5	83			7-Cl	137-138°C 467 ; 11,3 A
10	84			7-Cl	196-197°C 461 ; 1,97 A
15	85			H	172-173°C 434 ; 1,76 A
20	86			6-Cl	166-168°C 485 ; 2,01 A
25	87			6-Cl	118-120°C 469 ; 2,0 A
30	88			6-OMe	178-180°C 465 ; 1,88 A

Composé No.	R ₁	R ₂	R ₃	F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) conditions
5 89			6-Cl	136°C 470 ; 1,89 A

10 Composé N° 4 : 1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 3.84 (s, 3 H), 5.98 (s, 2 H), 6.96 - 7.21 (m, 2 H), 7.23 - 7.36 (m, 1 H), 7.41 - 7.56 (m, 4 H), 7.73 - 7.85 (m, 2 H).

15 Les composés selon l'invention ont montré une très bonne affinité in vitro (CI50 < 500 nM) pour les récepteurs CB₂ humain et de rongeur. Les essais de liaison par affinité (binding) ont été réalisés selon les conditions expérimentales décrites par M. Rinaldi-Carmona dans J. Pharmacol. Exp. Therap. 1998, 287, 644-650, avec des membranes issues soit de tissus de rongeur, soit de lignée cellulaires recombinantes dans lesquelles les récepteurs CB₂ humains ont été exprimés (Munro et al., Nature 1993, 365, 61-65). L'affinité des composés est exprimée sous forme de CI50 (concentration causant une inhibition de 50% de la liaison spécifique du ligand tritié utilisé in vitro).

20 Les composés selon l'invention ont montré un effet modulateur sur les récepteurs CB₂. Notamment, les composés selon l'invention présentent des propriétés de nature agoniste, agoniste inverse et/ou antagoniste.

25 La nature agoniste des composés selon l'invention a été démontrée dans les modèles d'inhibition de l'adénylate-cyclase (stimulée par de la forskoline) comme décrit dans M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996, 278, 871-878 et 1998, 284, 644-650 et M Bouaboula et al., J. Biol Chem., 1997, 272, 22330-22339.

30 La nature antagoniste des composés selon l'invention a été démontrée dans les modèles de reversion de l'inhibition de l'adénylate-cyclase (stimulée par de la forskoline) induite par un agoniste des récepteurs CB₂ comme décrit dans M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996, 278, 871-878 et 1998, 284, 644-650.

35 La nature agoniste inverse des composés selon l'invention a été démontrée dans les modèles d'activation de l'adénylate-cyclase (stimulée par de la forskoline) comme décrit dans M Portier et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999, 288, 582-589.

Les composés selon l'invention possèdent également une bonne affinité *in vivo* pour les récepteurs CB₂ présents au niveau de la rate de souris lorsqu'ils sont administrés par voie orale. Les essais ont été réalisés selon les conditions expérimentales décrites par Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, 284, 644-650. L'affinité des composés est exprimée sous forme de DE50 (dose causant une inhibition de 50% de la liaison spécifique du ligand tritié utilisé *ex vivo*).

Les composés de la présente invention sont notamment des principes actifs compatibles avec leur utilisation en tant que médicaments et/ou compositions pharmaceutiques.

Selon un de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels, pharmaceutiquement acceptable pour la préparation de médicaments destinés à prévenir ou à traiter toute pathologie humaine et/ou à usage vétérinaire. Ainsi les composés selon l'invention peuvent être utilisés chez l'homme ou chez l'animal (notamment chez les mammifères incluant de façon non limitative les chiens, les chats, les chevaux, les bovins, les moutons) pour la prévention ou le traitement de maladies impliquant les récepteurs CB₂.

On peut par exemple citer les maladies ou affections ci-après :

- Les désordres du système immunitaire : notamment les maladies auto-immunes incluant de façon non exhaustive : le psoriasis, le lupus érythémateux, les maladies du tissu conjonctif ou connectivites, le syndrome de Sjögren's, la spondylarthrite ankylosante, la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite réactionnelle, la spondylarthrite indifférenciée, la maladie de Charcot, la maladie de Behcet's, les anémies auto-immunes hémolytiques, la sclérose en plaques, la sclérose latérale amyotrophique, les amyloses, le rejet de greffe, et les maladies affectant la lignée plasmocytaire ;
- Les maladies allergiques : notamment l'hypersensibilité retardée ou immédiate, l'asthme, la rhinite allergique, la dermatite de contact et conjonctivite allergique ;
- Les maladies infectieuses parasitaire, virale ou bactérienne incluant notamment le SIDA et les méningites ;
- L'amylose et les maladies affectant les lignées du système lympho-hématopoïétique ;
- Les maladies chroniques du foie d'origine alcoolique, la cirrhose, virale et toxique ainsi que les stéatohépatites d'origine non alcoolique et le cancer primaire du foie ;
- Les maladies inflammatoires : notamment les maladies articulaires: l'arthrite, l'arthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite, la spondylite, la goutte, la vascularite, la maladie de Crohn, la maladie du colon irritable syndrome de colon irritable (en anglais IBD :

inflammatory bowel disease et IBS : irritable bowel syndrome) et la colite ulcéreuse
pancréatite aiguë ;

- Les maladies osseuses et de l'ostéoporose ;

5 - La douleur : notamment les douleurs chroniques de type inflammatoire, les
douleurs neuropathiques et les douleurs aiguës périphériques ;

- Les affections oculaires : notamment l'hypertension oculaire et le glaucome ;

- Les affections pulmonaires : maladies des voies respiratoires, asthme, bronchite
chronique, obstruction chronique des voies respiratoires (en anglais COPD : chronic
obstructive pulmonary disease), emphysème ;

10 - Les maladies du système nerveux central et les maladies neuro dégénératives :
notamment le syndrome de Tourette, la maladie de Parkinson, la maladie
d'Alzheimer, la démence sénile, la chorée, la chorée de Huntington, l'épilepsie, les
psychoses, la dépression et les lésions de la moelle épinière.

15 Le composé de formule (I) selon l'invention peut être utilisé comme médicament
pour le traitement ou la prévention de :

- La migraine, du stress, des maladies d'origine psychosomatique, des crises de
panique (attaque de panique ou crise d'angoisse aiguë), de l'épilepsie, des troubles du
mouvement, les vertiges, les vomissements, les nausées en particulier ceux consécutifs
à une chimiothérapie ;

20 - Les maladies cardiovasculaires en particulier hypertension, artériosclérose, crise
cardiaque, ischémie cardiaque ;

- L'ischémie rénale ;

25 - Les cancers : notamment les tumeurs bénignes de la peau, papillomes et tumeurs
cancéreuses, les tumeurs de la prostate, les tumeurs cérébrales (exemples :
glioblastomes, médullo-épithéliomes, médulloblastomes, neuroblastomes, tumeurs
d'origine embryonnaires, astrocytomes, astroblastomes, épendymomes,
oligodendrogliomes, tumeur du plexus, neuro-épithéliomes, tumeur de l'épiphyse,
épendymoblastomes, neuroectodermique, méningiomes malins, sarcomatoses,
mélanomes malins, schwannomes) ;

30 - Les troubles gastro-intestinaux, les troubles diarrhéiques, les ulcères, les
troubles vésicaux et urinaires, les néphrites, les troubles d'origine endocrinienne, le
choc hémorragique, le choc septique, la maladie de Raynaud et les troubles de la
fertilité ;

35 - L'obésité, le diabète de type II, le syndrome métabolique, la résistance à
l'insuline et l'inflammation du tissu adipeux.

54

Plus particulièrement, les composés de formule (I) selon la présente invention seront utiles pour la préparation de médicaments permettant la prévention et/ou le traitement de la douleur, des maladies inflammatoires, des maladies auto-immunes, des maladies allergiques, des maladies infectieuses, des maladies neuro dégénératives, des maladies cardiovasculaires, des cancers, des maladies gastro-intestinales, de l'obésité, du diabète de type II, de la résistance à l'insuline et de l'inflammation du tissu adipeux.

L'utilisation des composés selon l'invention pour la prévention et/ou le traitement des maladies ci-dessus mentionnées, ainsi que pour la préparation de médicaments destinés à traiter ces maladies fait partie intégrante de l'invention.

Les composés de formule (I) ci-dessus, ou l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,1 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 0,5 à 1000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I), ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ainsi qu'un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration par voie orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique, locale ou rectale, les principes actifs peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules, les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les aérosols, les formes d'administration topique, transdermique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse et les formes d'administration rectale.

Pour l'administration topique on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, des pommades, des gels, ou des 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 :

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

Par voie orale, la dose de principe actif administrée par jour peut atteindre 0,01 à 100 mg/kg, en une ou plusieurs prises, préférentiellement 0,02 à 50 mg/kg.

15 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.

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

Les composés selon l'invention pourront également être utilisés pour la préparation de compositions à usage vétérinaire.

25 De plus, les composés selon l'invention, tels quels ou sous forme radiomarquée peuvent être utilisés comme outils pharmacologiques chez l'homme ou chez l'animal, pour la détection et le marquage des récepteurs aux cannabinoïdes CB₂.

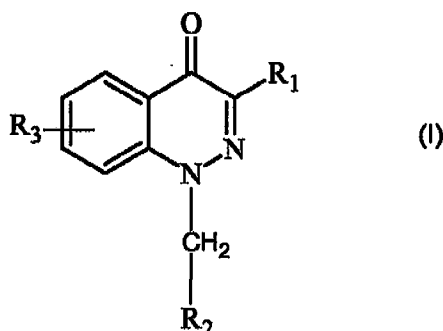
30

35

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I) :

5



10

dans laquelle :

- R₁ représente :

15

. un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk, un cyano, un groupe -NHSO₂Alk, un groupe -SO₂Alk ;

. un naphthyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

20

. un pyridyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

. un 1-benzothiényne non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

25

. un 1,3-benzodioxolyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

30

- R₂ représente un groupe aromatique ou hétéroaromatique, ledit groupe étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk, un cyano ;

- R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

35

- Alk représente un (C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome de fluor ;

57

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

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

- R₁ représente :

5 . un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk, un groupe -SO₂Alk ;

. un naphthyle ;

. un pyridyle substitué par un groupe Alk ou un groupe OAlk ;

. un 1-benzothiényne ;

10 . un 1,3-benzodioxolyle substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ;

- R₂ représente :

. un phényle non substitué ou substitué une ou deux fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un cyano ;

. un thiényne ou un pyridyle substitué par un atome d'halogène ou un groupe Alk ;

15 - R₃ représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un groupe OAlk ;

- Alk représente un (C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs par un atome de fluor ;

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

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

20 - R₁ représente :

. un phényle, un 4-chlorophényle, un 2-fluorophényle, un 3-fluorophényle, un 2-méthylphényle, un 4-méthylphényle, un 3-isopropylphényle, un 2-trifluorométhylphényle, un 3-trifluorométhylphényle, un 2-méthoxyphényle, un 4-méthoxyphényle, un 2-trifluorométhoxyphényle, un 3-trifluorométhoxyphényle, 25 un 4-trifluorométhoxyphényle, un 2,3-dichlorophényle, un 3,5-dichlorophényle, un 2,3-difluorophényle, un 2,5-difluorophényle, un 3-chloro-2-fluorophényle, un 2-chloro-3-trifluorométhylphényle, un 3-chloro-5-trifluorométhylphényle, un 4-chloro-2-trifluorométhylphényle, un 3-bromo-2-fluorophényle, un 2-fluoro-3-méthylphényle, un 2-fluoro-4-méthylphényle, un 2-fluoro-3-trifluorométhylphényle, un 3-fluoro-2-trifluorométhylphényle, un 3-fluoro-5-trifluorométhylphényle, un 3-fluoro-2-méthoxyphényle, un 4-fluoro-2-méthoxyphényle, un 2-fluoro-5-trifluorométhoxyphényle, un 3-isopropyl-6-méthoxyphényle, un 3-*tert*-butyl-6-méthoxyphényle, un 2-(méthylsulfonyl)phényle ;

35 . un naphthyle ;

. un 2-méthoxypyrid-5-yle, un 2-trifluorométhylpyrid-3-yle ;

58

- . un benzothièn-2-yle, un benzothièn-7-yle ;
 - . un 2,2-difluorobenzodioxol-4-yle;
 - R₂ représente:
 - . un phényle, un 4-chlorophényle, un 2-fluorophényle, un 4-fluorophényle, un 2,4-dichlorophényle, un 2,4-difluorophényle, un 2-chloro-4-fluorophényle, un 4-chloro-2-fluorophényle, un 2-fluoro-4-méthylphényle, un 2-fluoro-4-trifluorométhylphényle, un 2-fluoro-4-cyanophényle ;
 - . un 2-chlorothièn-5-yle, un 3-trifluorométhylpyrid-6-yle, un 5-chloropyrid-2-yle, un 3,5-difluoropyrid-2-yle ;
 - R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome de chlore ou un méthoxy ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.
4. Composés de formule (I), selon la revendication 1 choisi parmi :
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]-8-méthoxycinnolin-4(1H)-one ;
 - 3-[2-Chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-(2,4-difluorobenzyl)-8-méthoxycinnolin-4(1H)-one ;
 - 3-[2-Chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 3-(2,3-Dichlorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)-8-méthoxycinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[3-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(4-Chloro-2-fluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(3-isopropylphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[3-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]-8-méthoxycinnolin-4(1H)-one ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-8-méthoxy-3-[3-(trifluorométhoxy)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
 - 4-{{3-(2,3-Dichlorophényl)-4-oxocinnolin-1(4H)-yl}méthyl}-3-fluorobenzonitrile ;
 - 3-Fluoro-4-{{3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]-4-oxocinnolin-1(4H)-yl}méthyl}benzonitrile ;
 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
 - 3-(2,3-Dichlorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;

59

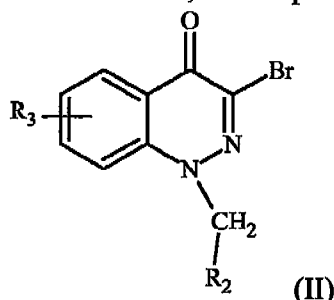
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 3-(3-bromo-2-fluorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2-fluoro-3-méthylphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 5 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-(trifluorométhoxy)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhoxy)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2-Chloro-4-fluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 10 - 1-(4-Chloro-2-fluorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 3-(3-Chloro-2-fluorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 3-Fluoro-4-({4-oxo-3-[2-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-1(4H)-yl}méthyl)benzonitrile ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(4-méthylphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 15 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-[(5-Chloro-2-thiényl)méthyl]-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 3-(1-Benzothièn-7-yl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 20 - 1-Benzyl-3-(3-isopropylphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(5-isopropyl-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(1-naphthyl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-(trifluorométhyl)pyridin-3-yl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-fluoro-5-(trifluorométhoxy)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 25 one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(4-méthoxyphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 3-(2,2-Difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 3-(4-Chlorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 30 - 1-[(5-Chloro-2-thiényl)méthyl]-3-(2,3-dichlorophényl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(4-Chloro-2-fluorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(4-Fluorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2-Fluoro-4-méthylbenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 35 - 1-(2-Fluorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2-fluoro-4-méthylphényl)cinnolin-4(1H)-one ;

60

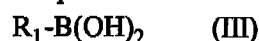
- 1-(4-Fluorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(3-fluorophényl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 3-(5-Fluoro-2-méthoxyphényl)-1-[2-fluoro-4-(trifluorométhyl)benzyl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 5 - 1-(4-Fluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 3-(5-Fluoro-2-méthoxyphényl)-1-(2-fluoro-4-méthylbenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2-Chloro-4-fluorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2,5-difluorophényl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 10 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[3-fluoro-5-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2-méthylphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2-naphthyl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2,3-difluorophényl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 15 - 1-[2-Fluoro-4-(trifluorométhyl)benzyl]-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 3-[3-Chloro-5-(trifluorométhyl)phényl]-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 3-(3,5-Dichlorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 20 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(2-fluorophényl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 3-[2-Fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-[[5-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]méthyl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 3-(5-*tert*-butyl-2-méthoxyphényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 25 - 1-[2-Fluoro-4-(trifluorométhyl)benzyl]-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 3-[4-Chloro-2-(trifluorométhyl)phényl]-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2,4-Fifluorobenzyl)-3-(5-fluoro-2-hydroxyphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 30 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-phénylcinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2,4-Dichlorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2-Chloro-4-fluorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2-Fluoro-4-méthylbenzyl)-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 3-(1-Benzothien-2-yl)-1-(4-chlorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 35 - 1-(2-Fluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;

- 1-[(5-Chloro-2-thiényl)méthyl]-3-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[4-(trifluorométhoxy)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-(6-méthoxypyridin-3-yl)cinnolin-4(1H)-one;
- 5 - 3-(2,3-Dichlorophényl)-1-[[5-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]méthyl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 7-Chloro-1-(2,4-difluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[3-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]-7-méthoxycinnolin-4(1H)-one ;
- 10 - 7-Chloro-3-[2-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-(2,4-Difluorobenzyl)-7-méthoxy-3-[3-(trifluorométhoxy)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 15 - 4-({3-[2-Chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]-4-oxocinnolin-1(4H)-yl}méthyl)-3-fluorobenzonitrile ;
- 7-Chloro-1-(2,4-difluorobenzyl)-3-[3-fluoro-2-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 7-Chloro-3-(2,3-dichlorophényl)-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 20 - 7-Chloro-1-(2,4-difluorobenzyl)-3-[3-(trifluorométhoxy)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 7-Chloro-1-(2,4-difluorobenzyl)-3-[2-(méthylsulfonyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 1-[(5-Chloropyridin-2-yl)méthyl]-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 25 - 6-Chloro-3-[2-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]-1-(2,4-difluorobenzyl)cinnolin-4(1H)-one ;
- 6-Chloro-1-(2,4-difluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- 30 - 1-(2,4-Difluorobenzyl)-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]-6-méthoxycinnolin-4(1H)-one ;
- 6-Chloro-1-[(3,5-difluoropyridin-2-yl)méthyl]-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)phényl]cinnolin-4(1H)-one ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.
- 35 5. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que :

On fait réagir en présence d'une base, un composé de formule :



dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1, avec un composé de formule :



dans laquelle R_1 est tel que défini pour un composé de formule (I) à la revendication 1.

6. Médicament, caractérisé en ce qu'il contient un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou encore un sel pharmaceutiquement acceptable du composé de formule (I).
7. Composition pharmaceutique, caractérisé en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
8. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné à traiter et à prévenir toute pathologie dans laquelle les récepteurs aux cannabinoïdes CB_2 sont impliqués.
9. Utilisation selon la revendication 8 pour le traitement et la prévention de la douleur, des maladies inflammatoires, des maladies auto-immunes, des maladies allergiques, des maladies infectieuses, des maladies neurogénératives, des maladies cardiovasculaires, des cancers, des maladies gastro-intestinales, de l'obésité, du diabète de type II, de la résistance à l'insuline et l'inflammation du tissu adipeux.

DERIVADOS DE 1-BENCIL-CINOLIN-4-(1H)-ONA SUSTITUIDOS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA.

5 La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de 1-bencil-cinolin-4-(1H)-ona sustituidos, que tienen afinidad por los receptores CB2 de los cannabinoides, su preparación y su aplica en terapéutica.

El Δ^9 -THC es el principal constituyente activo extraído de *Cannabis sativa* [Paton, Annual Review in Pharmacology (1975) 15 : 191-220]

10 Numerosos artículos han descrito no solamente los efectos psicotrópicos de los cannabinoides, sino también una influencia de estos últimos sobre la función inmunitaria [Klein *et al.*, Immunology Today (1998) 19 : 373-381], el control del dolor [Pertwee, Progress in Neurobiology (2001) 63 : 569-611], de la ingesta alimentaria [Cota *et al.* International Journal of Obesity (2003) 27 : 289-301] y de otras numerosas funciones biológicas [Nahas *et al.* Marihuana and medicine (1999) Humana Press : Totowa, New Jersey, USA.].

15 Los efectos de los cannabinoides se deben a una interacción con los receptores específicos de alta afinidad, acoplados a las proteínas G, presentes a nivel central y periférico [Howlett *et al.*, Pharmacological Reviews (2002) 54 : 161-2002].

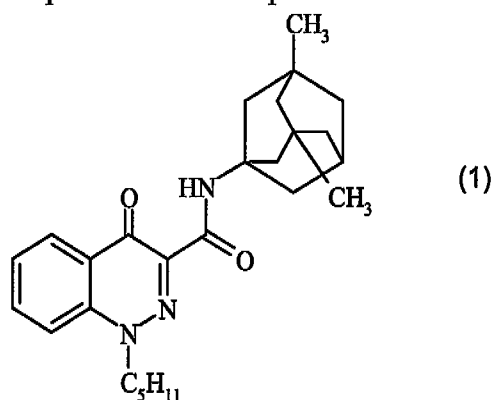
20 Los efectos centrales de los cannabinoides se derivan de un primer tipo de receptor de los cannabinoides (CB₁) presente principalmente en el cerebro pero también en la periferia [Matsuda *et al.*, Nature (1990) 346 : 561-564]. Además, Munro *et al.* [Nature (1993) 365 : 61-65] han clonado un segundo tipo de receptor de los cannabinoides denominado CB₂ que está presente en la periferia y en particular en las células del sistema inmunitario. En ciertas condiciones patológicas, se observa la presencia de los receptores CB₂ a nivel del cerebro.

25 Se han citando algunos derivados indólicos en la técnica anterior como presentadores de una afinidad por los receptores CB₂ : se pueden citar las solicitudes de patentes US 5 532 237, EP 833 818, US 4 581 354, WO 2002/42269, WO 2003/097597.

30

35

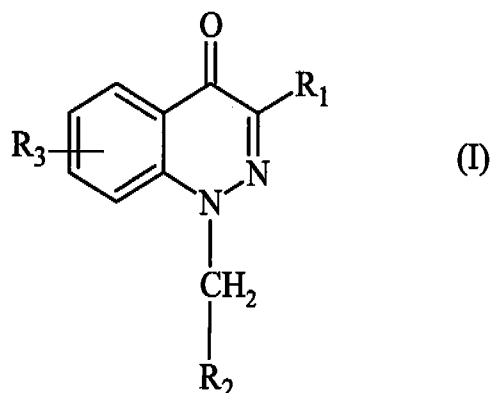
Los derivados de cinolina han sido descritos por E. Stern *et al.* en J. Med. Chem, 2007, 50, 5471-5484, en particular el compuesto de la fórmula:



10 Se han encontrado ahora nuevos compuestos, derivados de 1-bencil-cinolin-4-(1H)-ona sustituidos, que presentan una fuerte afinidad y una gran selectividad por los receptores CB₂ de los cannabinoides. Estos compuestos presentan un efecto modulador sobre la actividad de los receptores CB₂. Por efecto modulador se

15 entienden especialmente los efectos agonistas, antagonistas y/o agonistas inversos.

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



25 en la que:

- R₁ representa:

- un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk, un ciano, un grupo -NHSO₂Alk, un grupo -SO₂Alk ;
- 30 · un naftilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk;
- un piridilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk ;
- un 1-benzotienilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes
- 35 elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk ;

. un 1,3-benzodioxolilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk ;

- R₂ representa:

5 . un grupo aromático o hetero-aromático, estando dicho grupo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk, un ciano ;

- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk;

10 - Alk representa un alquilo (C₁-C₄) no sustituido o sustituido una o varias veces con un átomo de flúor.

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

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

20 Por alquilo (C₁-C₄), se entiende un radical carbonado lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, tal como en particular: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo.

Por alcoxi (C₁-C₄), se entiende un átomo de oxígeno unido a un radical carbonado lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, tal como el radical metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi.

Por átomo de halógeno, se entiende un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Por grupo aromático o hetero-aromático se entiende por ejemplo un fenilo, naftilo, piridilo, tiadiazolilo, indolilo, indazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzoxazinilo, benzodioxinilo, isoxazolilo, benzopiranilo, tiazolilo, tienilo, furilo, piranilo, cromenilo, isobenzofuranilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, acridinilo, isotiazolilo, isocromanilo, cromanilo.

Según la presente invención, se prefieren los compuestos de la fórmula (I), en la que:

- R₁ representa:

- 5 . un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk, un grupo -SO₂Alk ;
- . un naftilo;
- . un piridilo sustituido con un grupo Alk o un grupo OAlk ;
- . un 1-benzotienilo;
- 10 . un 1,3-benzodioxolilo sustituido con uno o varios átomos de flúor;

- R₂ representa:

- . un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un ciano ;
- . un tienilo o un piridilo sustituido con un átomo de halógeno o un grupo Alk ;
- 15 - R₃ representa un átomo de hidrógeno, de halógeno o un grupo OAlk ;
- Alk representa un alquilo (C₁-C₄) no sustituido o sustituido una o varias veces con un átomo de flúor ;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

Particularmente, se prefieren los compuestos de la fórmula (I), en la que:

20 - R₁ representa:

- . un fenilo, un 4-clorofenilo, un 2-fluorofenilo, un 3-fluorofenilo, un 2-metilfenilo, un 4-metilfenilo, un 3-isopropilfenilo, un 2-trifluorometilfenilo, un 3-trifluorometilfenilo, un 2-metoxifenilo, un 4-metoxifenilo, un 2-trifluorometoxifenilo, un 3-trifluorometoxifenilo, un 4-trifluorometoxifenilo, un 2,3-diclorofenilo, un 3,5-diclorofenilo, un 2,3-difluorofenilo, un 2,5-difluorofenilo, un 3-cloro-2-fluorofenilo, un 2-cloro-3-trifluorometilfenilo, un 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, un 4-cloro-2-trifluorometilfenilo, un 3-bromo-2-fluorofenilo, un 2-fluoro-3-metilfenilo, un 2-fluoro-4-metilfenilo, un 2-fluoro-3-trifluorometilfenilo, un 3-fluoro-2-trifluorometilfenilo, un 3-fluoro-5-trifluorometilfenilo, un 3-fluoro-2-metoxifenilo, un 4-fluoro-2-metoxifenilo, un 2-fluoro-5-trifluorometoxifenilo, un 3-isopropil-6-metoxifenilo, un 3-*terc*-butil-6-metoxifenilo, un 2-(metilsulfonil)fenilo ;
- . un naftilo ;
- . un 2-metoxipirid-5-ilo, un 2-trifluorometilpirid-3-ilo ;
- 35 . un benzotien-2-ilo, un benzotien-7-ilo ;
- . un 2,2-difluorobenzodioxol-4-ilo;

- R₂ representa:

- 5 . un fenilo, un 4-clorofenilo, un 2-fluorofenilo, un 4-fluorofenilo, un 2,4-diclorofenilo, un 2,4-difluorofenilo, un 2-cloro-4-fluorofenilo, un 4-cloro-2-fluorofenilo, un 2-fluoro-4-metilfenilo, un 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, un 2-fluoro-4-cianofenilo ;
- . un 2-clorotien-5-ilo, un 3-trifluorometilpirid-6-ilo, un 5-cloropirid-2-ilo, un 3,5-difluoropirid-2-ilo ;

- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un metoxi ;
en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

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

- 1-(2,4-difluorobencil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxicinolin-4(1H)-ona ;
- 15 - 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(2,4-difluorobencil)-8-metoxicinolin-4(1H)-ona ;
- 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 3-(2,3-diclorofenil)-1-(2,4-difluorobencil)-8-metoxicinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona ;
- 20 - 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(3-isopropilfenil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-8-metoxicinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(2,4-difluorobencil)-8-metoxi-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]cinolin-4(1H)-ona ;
- 25 - 4-{{3-(2,3-diclorofenil)-4-oxocinolin-1(4H)-il}metil}-3-fluorobenzonitrilo ;
- 3-fluoro-4-({3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-4-oxocinolin-1(4H)-il}metil)benzonitrilo ;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 3-(2,3-diclorofenil)-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 30 - 1-(2,4-difluorobencil)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(2-metoxifenil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 3-(3-bromo-2-fluorofenil)-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(2-fluoro-3-metilfenil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-[2-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona ;
- 35 - 1-(2,4-difluorobencil)-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]cinolin-4(1H)-ona ;

- 1-(2-cloro-4-fluorobencil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 3-fluoro-4-({4-oxo-3-[2-(trifluorometil)fenil]cinolin-1(4H)-il} metil)benzonitrilo ;
- 5 - 1-(2,4-difluorobencil)-3-(4-metilfenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]cinolin-4(1H)-ona;
- 3-(1-benzotien-7-il)-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona;
- 10 - 1-bencil-3-(3-isopropilfenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(5-isopropil-2-metoxifenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(1-naftil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 15 - 1-(2,4-difluorobencil)-3-(4-metoxifenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona;
- 3-(4-clorofenil)-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-3-(2,3-diclorofenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 20 - 1-(4-fluorobencil)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(2-fluoro-4-metilbencil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2-fluorobencil)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(2-fluoro-4-metilfenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(4-fluorobencil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 25 - 1-(2,4-difluorobencil)-3-(3-fluorofenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(4-fluorobencil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-(2-fluoro-4-metilbencil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(2-cloro-4-fluorobencil)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 30 - 1-(2,4-difluorobencil)-3-(2,5-difluorofenil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(2-metilfenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(2-naftil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(2,3-difluorofenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 35 - 1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;

- 3-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona;
- 3-(3,5-diclorofenil)-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(2-fluorofenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-diclorobencil)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 5 - 3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil} cinolin-4(1H)-ona;
- 3-(5-*terc*-butil-2-metoxifenil)-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona;
- 10 - 1-(2,4-difluorobencil)-3-(5-fluoro-2-idroksifenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-fenilcinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-diclorobencil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2-cloro-4-fluorobencil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2-fluoro-4-metilbencil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 15 - 3-(1-benzotien-2-il)-1-(4-clorobencil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2-fluorobencil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-[4-(trifluorometoksi)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(6-metoksiipiridin-3-il)cinolin-4(1H)-ona;
- 20 - 3-(2,3-diclorofenil)-1-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil} cinolin-4(1H)-ona;
- 7-cloro-1-(2,4-difluorobencil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-7-metoksicinolin-4(1H)-ona;
- 7-cloro-3-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona;
- 25 - 1-(2,4-difluorobencil)-7-metoksi-3-[3-(trifluorometoksi)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 4-({3-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-oksicinolin-1(4H)-il}metil)-3-fluorobenzonitrilo;
- 7-cloro-1-(2,4-difluorobencil)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 7-cloro-3-(2,3-diclorofenil)-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona;
- 30 - 7-cloro-1-(2,4-difluorobencil)-3-[3-(trifluorometoksi)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 7-cloro-1-(2,4-difluorobencil)-3-[2-(metilsulfonil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 1-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 6-cloro-3-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona;
- 6-cloro-1-(2,4-difluorobencil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 35 - 1-(2,4-difluorobencil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-6-metoksicinolin-4(1H)-ona;

- 6-cloro-1-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;

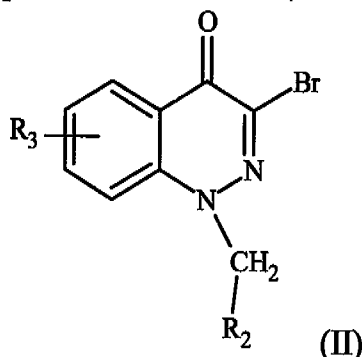
en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

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 los métodos de protección y de desprotección se dan en "Protective Group in Organic Synthesis", Green *et al.*, 4th Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York), 2007.

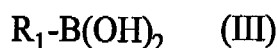
Se entiende por grupo saliente, en el texto que sigue, un grupo que puede ser escindido fácilmente de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con salida de un par de electrones. Este grupo puede ser así reemplazado fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación, se dan en "Advanced in Organic Chemistry", M. B. Smith and J. March, 6th Edition, Wiley Interscience, 2007, pág. 496-501.

Según la invención, se pueden preparar los compuestos de la fórmula (I) según un procedimiento que se caracteriza porque:

se hace reaccionar en presencia de una base, un compuesto de la fórmula:



en la que R_2 y R_3 son tal como se han definido para un compuesto de la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula:



en la que R_1 es tal como se ha definido para un compuesto de la fórmula (I).

La reacción se efectúa en presencia de un catalizador de paladio tal como por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, en presencia de una base tal como por ejemplo, carbonato de sodio, en un disolvente tal como por ejemplo, tolueno, metanol

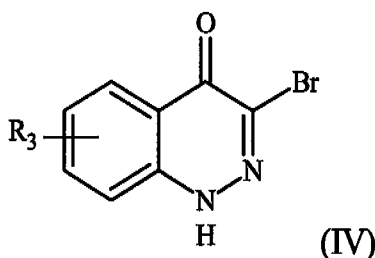
o una mezcla de estos dos disolventes, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 100 °C.

Opcionalmente, se transforma el compuesto de la fórmula (I) en una de sus sales de adición con ácidos minerales u orgánicos.

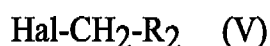
5 Los compuestos de la fórmula (I) así obtenidos, se pueden separar posteriormente del medio de reacción y se pueden purificar según los métodos clásicos, por ejemplo por cristalización o cromatografía.

Los compuestos de la fórmula (I) así obtenidos, se aíslan en forma de base libre o de sal, según las técnicas clásicas.

10 Los compuestos de la fórmula (II) se preparan por reacción de un compuesto de la fórmula:



en la que R₃ es tal como se ha definido para un compuesto de la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula:

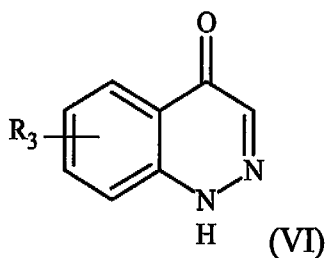


20 en la que R₂ es tal como se ha definido para un compuesto de la fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno.

La reacción se lleva a cabo en presencia de una base fuerte tal como por ejemplo, hidruro de sodio, en un disolvente tal como por ejemplo, la N,N-dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 0° y la temperatura de reflujo del disolvente.

25 Los compuestos de la fórmula (III) son comerciales, conocidos o se preparan según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la fórmula (IV) se preparan a partir de un compuesto de la fórmula :

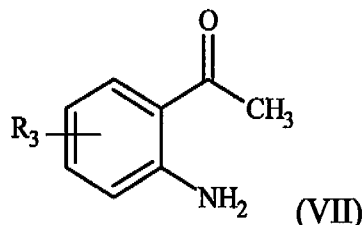


30 en la que R₃ es tal como se ha definido para un compuesto de la fórmula (I), por reacción con bromo, en presencia de una base tal como por ejemplo, etilato de potasio, en un disolvente tal como por ejemplo, ácido acético y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

35

Los compuestos de la fórmula (V) son comerciales, conocidos o se preparan según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

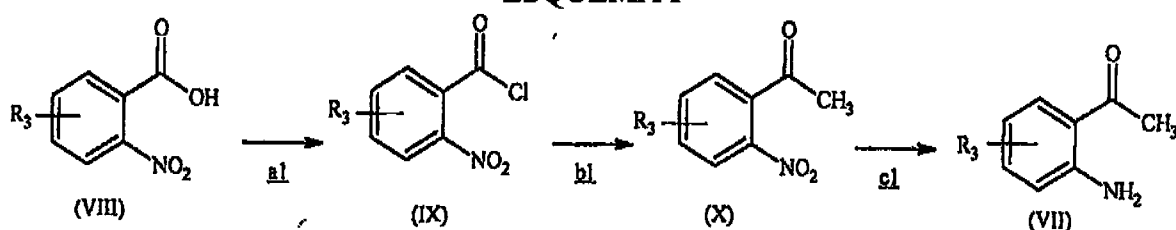
Los compuestos de fórmula (VI) se preparan por ciclación de un compuesto de la fórmula:



10 en la que R_3 es tal como se ha definido para un compuesto de la fórmula (I), en presencia de nitrito de sodio, en un disolvente tal como por ejemplo, ácido clorhídrico y a una temperatura comprendida entre 0 °C y la temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula (VII) en la que R_3 es tal como se ha definido para un compuesto de la fórmula (I), se preparan según el ESQUEMA I que sigue.

ESQUEMA I



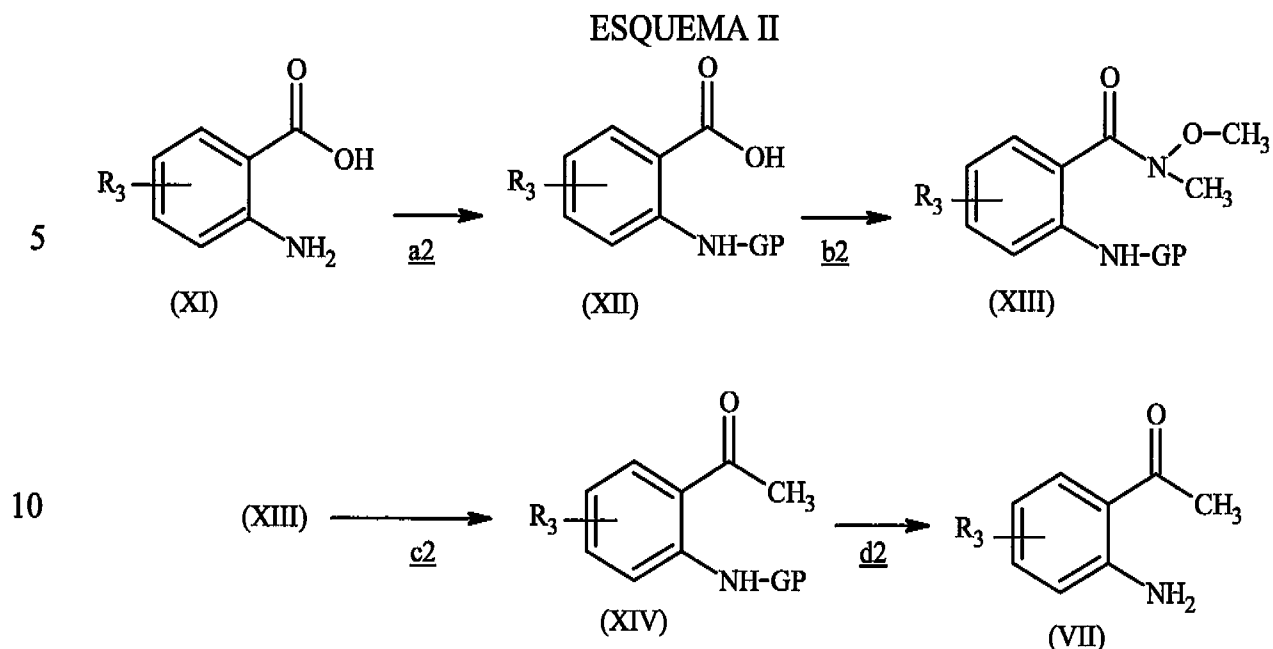
20 En la etapa a1 del ESQUEMA I, la reacción de un compuesto de la fórmula (VIII) con cloruro de sulfonilo se efectúa a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 100 °C.

25 En la etapa b1, el compuesto de la fórmula (IX) así obtenido, se hace reaccionar con malonato de dietilo, en presencia de magnesio, en un disolvente tal como por ejemplo, un éter (éter dietílico por ejemplo) a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

30 El compuesto (X) así obtenido, se reduce en la etapa c1 en presencia de cinc, de ácido acético en un disolvente tal como por ejemplo, tetrahidrofurano y a una temperatura comprendida entre 0 °C y la temperatura ambiente.

El compuesto de la fórmula (VIII) es comercial, conocido o se prepara según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Según una variante de este procedimiento, se puede preparar igualmente un compuesto de la fórmula (VII) en la que R_3 es tal como se ha definido para un compuesto de la fórmula (I), según el ESQUEMA II.



En la etapa a2 del ESQUEMA II, se protege la amina del compuesto de la fórmula (XI) según métodos conocidos por los expertos en la técnica.

En la etapa b2, el compuesto de la fórmula (XII) así obtenido, se hace reaccionar con la N-metoximetanamina, en presencia de un agente de acoplamiento utilizado en la química peptídica tal como por ejemplo, la 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP) o el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)-fosfonio (PyBOP) o el tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio, en presencia de una base tal como por ejemplo, la trietilamina, la N,N-diisopropiletilamina o la 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente tal como por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la temperatura de reflujo del disolvente.

El compuesto (XIII) así obtenido, se hace reaccionar en la etapa c2 con un compuesto organometálico tal como por ejemplo, el bromuro de metilmagnesio en un disolvente tal como por ejemplo, un éter (tetrahidrofurano, dioxano por ejemplo) a una temperatura comprendida entre $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la temperatura ambiente.

El compuesto (XIV) así obtenido, es desprotegido en la etapa d2.

Los EJEMPLOS siguientes describen la preparación de algunos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitantes y no hacen más que ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos corresponden a los que se muestran en la TABLA I siguiente, que muestra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

En las preparaciones y en los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

éter: éter dietílico

éter iso: éter diisopropílico

DMSO: sulfóxido de dimetilo

5 DMF: N,N-dimetilformamida

THF: tetrahidrofurano

MeOH: metanol

DCM: diclorometano

AcOEt: acetato de etilo

10 HBr : ácido bromhídrico

AcONa: acetato de sodio

DIPEA: diisopropiletilamina

TFA: ácido trifluoroacético

p.f.: punto de fusión

15 TA: temperatura ambiente

CLHP: cromatografía líquida de alta resolución

Los espectros de resonancia magnética nuclear del protón (RMN ^1H) se registran a 200 MHz en DMSO- d_6 . Los desplazamientos químicos δ se expresan en partes por millón (ppm). Para la interpretación de los espectros, se utilizan las siguientes abreviaturas: s: singlete, d: doblete, t: triplete, qd: cuádruplete, m: masivo, mt: multiplete, se: singlete extendido, dd: doblete desdoblado.

20

Las mezclas de disolventes se cuantifican en relaciones volumétricas.

Los compuestos según la invención se analizan mediante acoplamiento de LC/UV/MS (cromatografía de líquidos/detección UV/espectrometría de masas). Se mide el pico molecular (MH^+) y el tiempo de retención (t_r) en minutos.

25

Las condiciones utilizadas son las siguientes:

Condiciones A

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

Eluyente : A : H_2O + TFA al 0,005 % , pH $\approx$ 3;

30

B: acetonitrilo / TFA al 0,005 % ;

35

Gradiente:

Tiempo (min.)	% de A	% de B
0	100	0
10	10	90
15	10	90
16	0	100
20	0	100

Caudal: 0,4 ml/minuto;
Detección UV: $\lambda = 210-220\text{ nm}$;
Condiciones B

Se utiliza una columna XTerra MS C₁₈ (2,1 x 50 mm) 3,5 μm ;
Eluyente : A : AcONH₄ 10 mM, pH ≈ 7 ;
B: acetonitrilo;

Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0	100	0
10	10	90
15	10	90
16	100	0
20	100	0

Caudal: 0,4 ml/minuto;
Detección UV: $\lambda = 220\text{ nm}$;
Condiciones C

Se utiliza una columna Acquity BEH C₁₈ (2,1 x 50 mm) 1,7 μm ;
Eluyente : A : H₂O + TFA al 0,05 %; pH ≈ 3 ; acetonitrilo (97/3)
B: acetonitrilo / TFA al 0,035 %;

Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0	100	0
2,3	5	95
2,9	5	95
3	100	0
3,5	100	0

Caudal: 1 ml/minuto;
Detección UV: $\lambda = 220\text{ nm}$;
Condiciones D
Se utiliza una columna Kromasil C₁₈ (2 x 50 mm) 3,5 μm ;
Eluyente : A : H₂O + TFA 0,05%.
B: acetonitrilo / TFA al 0,035 %;

Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0	95	5
6	0	100
8	0	100
8,1	95	0

Caudal: 0,7 ml/minuto;
Detección UV: $\lambda = 220\text{ nm}$;

El registro de los espectros de masas se efectúa en modo de electronebulización (ESI) positiva, con el fin de observar los iones procedentes de la protonación de los compuestos analizados (MH⁺), o de la formación de aductos con otros cationes tales como Na⁺, K⁺, etc.

PREPARACIONES

1. Preparaciones de los compuestos de la fórmula (VII).

Preparación 1.1

1-(2-Amino-3-metoxifenil)etanona.

(VII): R₃ = 3-OMe.

A- Cloruro de 3-metoxi-2-nitrobenzoilo.

Se calienta a 75 °C durante 3 horas una mezcla de 10 g de ácido 3-metoxi-2-nitrobenzoico en 60 ml de cloruro de tionilo. Se concentra la mezcla de reacción a vacío y se obtienen 10,9 g del compuesto esperado que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

B- 1-(3-metoxi-2-nitrofenil)etanona.

A una mezcla de 3,2 g de magnesio en 10 ml de éter, se añade, gota a gota y a temperatura ambiente, una solución de 2 ml de malonato de dietilo en 1 ml de EtOH y después se calienta a reflujo. Se añade a continuación, gota a gota, una solución de 18 ml de malonato de dietilo en 10 ml de EtOH y después, gota a gota, una solución de 10,9 g del compuesto de la etapa precedente en 40 ml de éter y se calienta a reflujo durante 18 horas. Se vierte la mezcla de reacción en 100 ml de éter y se filtra el material insoluble. Se recoge el material insoluble con una solución saturada de

NH₄Cl, se extrae con 100 ml de cloroformo, se acidifica la fase acuosa por adición de 20 ml de una solución de HCl al 10 %, se vuelve a extraer la fase acuosa con 100 ml de cloroformo, se secan las fases orgánicas reunidas sobre MgSO₄ y se evaporan los disolventes a vacío. Se recoge el residuo en una mezcla de 10 ml de ácido acético, 1,5 ml de H₂SO₄ y 7 ml de agua y después se calienta a reflujo durante 5 horas. Se concentra el ácido acético a vacío, se recoge la mezcla de reacción con 100 ml de agua, se alcaliniza la fase acuosa por adición de NH₄OH, se extrae con 100 ml de cloroformo, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con el gradiente de la mezcla ciclohexano/AcOEt de (80/20; v/v) hasta (20/80; v/v). Se obtienen 3,3 g del compuesto esperado.

C- 1-(2-Amino-3-metoxifenil)etanona.

Se enfría a 0 °C una solución de 3,3 g del compuesto de la etapa precedente en 100 ml de THF, se añaden 13,27 g de cinc y 15 ml de ácido acético, después se deja en agitación dejando subir la temperatura hasta temperatura ambiente y se deja 4 horas en agitación a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla de reacción sobre Célite® y se concentra el filtrado a vacío. Se extrae el residuo con THF, se lava la fase orgánica con 100 ml de una solución de NaOH al 10 %, con una solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con el gradiente de la mezcla ciclohexano/AcOEt de (80/20;v/v) a (60/40;v/v). Se obtienen 2 g del compuesto esperado.

Preparación 1.2

1-(2-Amino-4-clorofenil)etanona.

(VII): R₃ = 4-Cl.

A- Ácido 2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-clorobenzoico.

A una mezcla de 10 g de ácido 2-amino-4-clorobenzoico en 45 ml de dioxano y 15 ml de agua, se añaden 19,5 ml de trietilamina y después, gota a gota, una solución de 14 g de dicarbonato de di-*terc*-butilo en 30 ml de dioxano y se deja 48 horas en agitación a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción a vacío, se recoge el residuo en una mezcla de agua/AcOEt, se decanta, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con el gradiente de la mezcla AcOEt / ciclohexano. Se obtienen 5,35 g del compuesto esperado.

B- [5-cloro-2-[metoxi(metil)carbamoil]fenil]carbamato de *terc*-butilo.

A una solución de 5,35 g del compuesto de la etapa precedente en 200 ml de DCM se añaden 8,78 ml de trietilamina y después 2,11 g de N-metoximetanamina y

11,27 g de PyBOP y se deja una noche en agitación a temperatura ambiente. Se lava la mezcla de reacción con agua, con una solución de NaOH al 10 %, con una solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con el gradiente de la mezcla ciclohexano/AcOEt de (80/20;v/v) a (60/40;v/v). Se obtienen 5,7 g del compuesto esperado.

C- (2-Acetil-5-clorofenil)carbamato de *terc*-butilo.

Se enfría a - 40 °C una solución de 5,7 g del compuesto de la etapa precedente en 445 ml de THF, se añaden, gota a gota, 38,8 ml de bromuro de metilmagnesio y se deja una noche en agitación a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla de reacción sobre una solución de HCl al 10 %, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora a vacío el disolvente. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano/AcOEt (80/20;v/v) y después con AcOEt. Se obtienen 2,05 g del compuesto esperado.

D- 1-(2-Amino-4-clorofenil)etanona.

A una solución de 0,9 g del compuesto de la etapa precedente en 17 ml de DCM se añaden, gota a gota, 2,55 ml de ácido trifluoroacético y se deja una noche en agitación a temperatura ambiente. Se lava la mezcla de reacción con una solución de NaOH al 10 %, con una solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente. Se obtienen 0,5 g del compuesto esperado.

2. Preparaciones de los compuestos de la fórmula (VI).

Preparación 2.1

8-Metoxicinolin-4(1*H*)-ona.

(VI): R₃ = 8-OMe.

Se enfría a 0 °C una mezcla de 2,0 g del compuesto de la preparación 1.1 en 8 ml de HCl concentrado, se añade, gota a gota y manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 10 °C, una solución de 1,25 g de NaNO₂ en 2,7 ml de agua, se deja 2 horas en agitación a 0 °C y una noche a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción a vacío, se añaden 50 ml de una solución de acetato de sodio, se escurre el precipitado formado y se lava con 20 ml de agua. Se obtienen 1,95 g del compuesto esperado.

Preparación 2.2

7-clorocinolin-4(1H)-ona

(VI): $R_3 = 7\text{-Cl}$.

Se enfría a 0 °C una mezcla de 2,2 g del compuesto de la preparación 1.2 en 10 ml de HCl concentrado, se añade gota a gota y manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 10 °C, una solución de 1,34 g de NaNO_2 en 3 ml de agua, se deja 2 horas en agitación a 0 °C y una noche a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción a vacío, se añade una solución de acetato de sodio, se escurre el precipitado formado y se lava. Se obtienen 1,1 g del compuesto esperado.

10 3. Preparaciones de los compuestos de la fórmula (IV):

Preparación 3.1

3-Bromo-8-metoxicinolin-4(1H)-ona.

(IV): $R_3 = 8\text{-OMe}$; Hal = Br.

15 A una mezcla de 1,95 g del compuesto de la preparación 2.1 en 20 ml de ácido acético se añaden 1,4 g de etilato de potasio y se calienta a reflujo. Se añade a continuación, gota a gota, una solución de 0,68 ml de bromo en 2 ml de ácido acético y se calienta a reflujo durante 1 hora 30 minutos. Se concentra el ácido acético a vacío, se recoge el residuo con agua, se escurre el precipitado formado, se lava con agua y se seca. Se obtienen 2,8 g del compuesto esperado.

20 Preparación 3.2

3-Bromo-7-clorocinolin-4(1H)-ona.

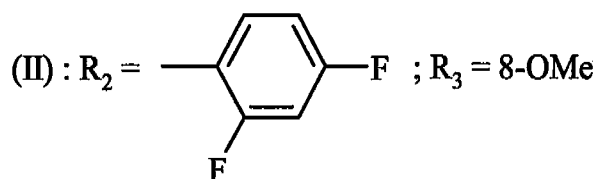
(IV): $R_3 = 7\text{-Cl}$; Hal = Br.

25 A una mezcla de 0,9 g del compuesto de la preparación 2.2 en 8 ml de ácido acético se añaden 0,63 g de etilato de potasio y se calienta a reflujo. Se añade a continuación, gota a gota, una solución de 0,38 ml de bromo en 2 ml de ácido acético y se calienta a reflujo durante 3 horas. Se concentra el ácido acético a vacío, se recoge el residuo con agua, se escurre el precipitado formado y se seca. Se obtienen 1,17 g del compuesto esperado.

30 4. Preparaciones de los compuestos de la fórmula (II).

Preparación 4.1

3-Bromo-1-(2,4-difluorobencil)-8-metoxicinolin-4(1H)-ona.

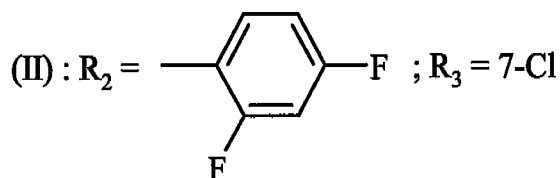


35

Se enfría a 0 °C una suspensión de 0,35 g de NaH al 60 % en aceite en 15 ml de DMF, se añade, gota a gota, una solución de 1,5 g del compuesto de la preparación 3.1 en 15 ml de DMF y después una solución de 1,13 ml de 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno en 10 ml de DMF y se calienta a 75 °C durante 3 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se vierte la mezcla de reacción sobre 100 ml de agua, se extrae dos veces con 80 ml de DCM, se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con el gradiente de la mezcla ciclohexano/AcOEt de (80/20;v/v) a (50/50;v/v). Se obtienen 1,0 g del compuesto esperado.

Preparación 4.2

3-Bromo-7-cloro-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona.



Se enfría a 0 °C una suspensión de 0,25 g de NaH al 60 % en aceite en 10 ml de DMF, se añade, gota a gota, una solución de 1,1 g del compuesto de la preparación 3.2 en 15 ml de DMF y después una solución de 0,82 ml de 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno en 5 ml de DMF y se calienta a 75 °C durante 3 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se vierte la mezcla de reacción en agua, se extrae con DCM, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con el gradiente de la mezcla ciclohexano/AcOEt de (80/20;v/v) a (50/50;v/v). Se obtienen 1,2 g del compuesto esperado.

EJEMPLO 1: Compuesto N° 2

3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(2,4-difluorobencil)-8-metoxycinolin-4(1H)-ona.

A una solución de 0,2 g del compuesto de la preparación 4.1 en una mezcla de 8 ml de tolueno y 2 ml de MeOH, se añaden 0,14 g de ácido [2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]borónico y después 0,87 ml de una solución 2 M de Na₂CO₃. Se hace burbujear nitrógeno en la mezcla de reacción durante 20 minutos, se añaden 0,12 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y se calienta a 80 °C durante 18 horas. Se filtra la mezcla de reacción sobre Célide® y se lava con AcOEt. Se lava el filtrado con 50 ml de NaOH al 50 %, con una solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evaporan los disolventes a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice

eluyendo con el gradiente de la mezcla ciclohexano/AcOEt de (90/10;v/v) a (70/30;v/v). Se obtienen 0,2 g del compuesto esperado, p.f. = 141-142 °C.

RMN ¹H: DMSO-d₆ (250 MHz): δ (ppm): 3,84: s: 3H; 5,99: s: 2H; 6,96 - 7,22 : m: 2H; 7,23 - 7,37: m: 1H; 7,41 - 7,57: m: 2H; 7,63 - 7,75: m: 1H; 7,78 - 7,90: m: 2H; 7,95 - 8,04: m: 1H.

EJEMPLO 2: Compuesto N° 76

7-Cloro-1-(2,4-difluorobencil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona.

A una solución de 0,2 g del compuesto de la preparación 4.2 en una mezcla de 8 ml de tolueno y de 2 ml de MeOH, se añaden 0,13 g de ácido [2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]borónico y después 0,86 ml de una solución 2 M de Na₂CO₃. Se hace burbujear nitrógeno en la mezcla de reacción durante 20 minutos, se añaden 0,12 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y se calienta a 80 °C durante una noche. Se filtra la mezcla de reacción sobre Célite® y se concentra el filtrado a vacío. Se extrae el residuo con AcOEt, se lava la fase orgánica con una solución de NaOH al 10 %, con una solución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evaporan los disolventes a vacío. Se cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con el gradiente de la mezcla ciclohexano/AcOEt de (80/20;v/v) a (60/40;v/v). Se obtienen 0,16 g del compuesto esperado, p.f. = 118-120 °C.

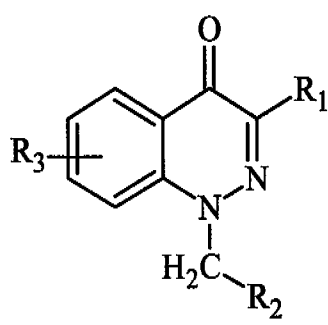
RMN ¹H: DMSO-d₆ (250 MHz): δ (ppm): 5,83: s: 2H; 7,01 - 7,16: m: 1H; 7,27 - 7,65: m: 4H; 7,82 - 7,96: m: 2H; 8,08: d: 1H; 8,24: d: 1H.

La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención, obtenidos siguiendo los modos de operación descritos en los Ejemplos anteriores.

En esta tabla:

- Me representa un grupo metilo.

TABLA I

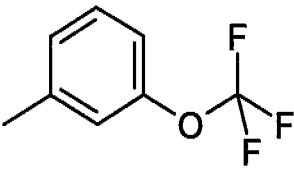
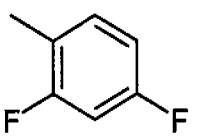
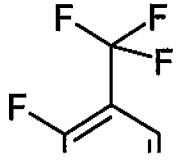
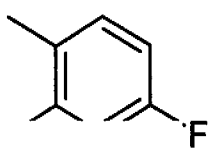
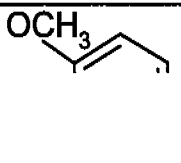
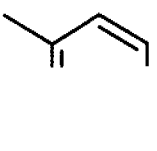
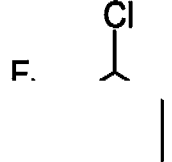
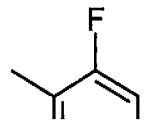
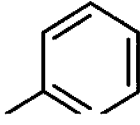
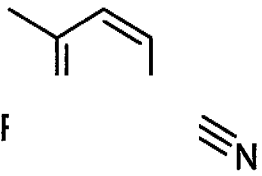
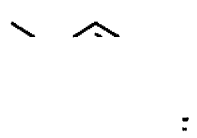
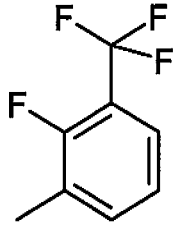
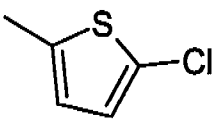


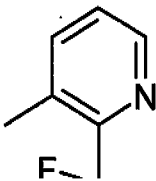
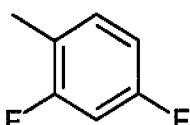
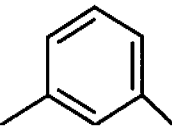
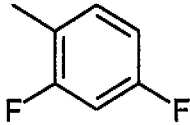
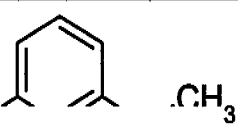
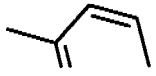
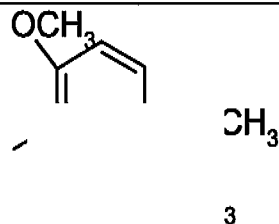
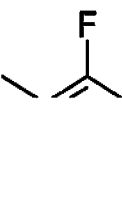
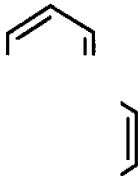
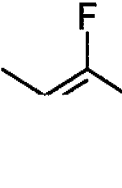
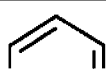
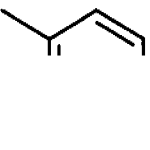
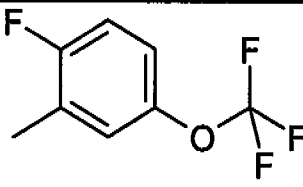
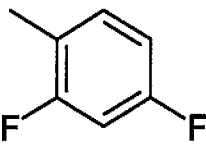
Compuesto No.		R ₂	R ₃	p.f. °C; MH ⁺ ; tr (min.) condiciones
1			8-OMe	116-118°C 465; 10,59 A
2			8-OMe	141-142°C 481; 11,1 A
3			H	168-170°C 451; 10,62 A
4			8-OMe	103-105°C 447; 10,94 A RMN
5			H	150-151°C 435; 10,60 A

83

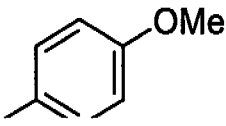
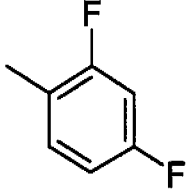
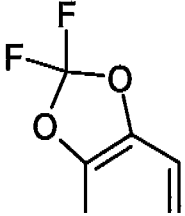
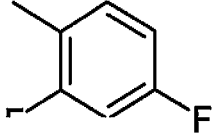
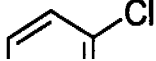
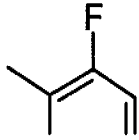
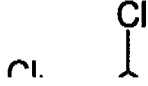
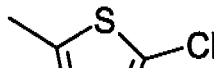
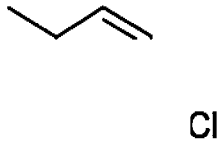
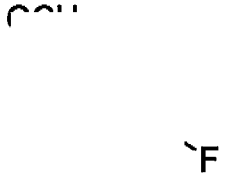
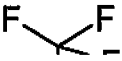
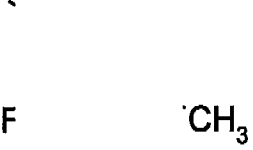
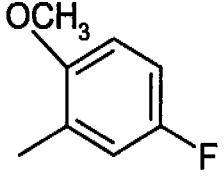
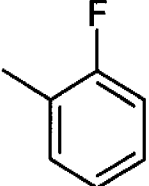
	Compuesto No.	R ₁	R ₂	R ₃	p.f. °C; MH ⁺ ; tr (min.) condiciones
5	6			H	435; 10,21 A
10	7			H	172-174°C 451; 11,07 A
15	8			H	390; 5,4 D
20	9			8-OMe	135-136°C 465; 10,63 A
25	10			8-OMe	153-155°C 463; 11,66 A
30	11			H	272°C 424; 9,90 A
35	12			H	220°C 442; 10,05 A

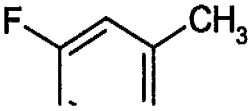
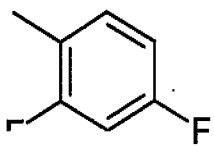
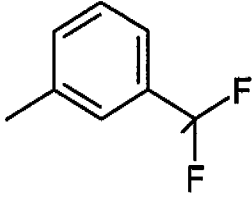
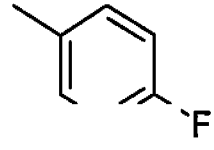
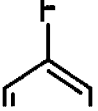
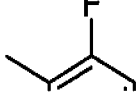
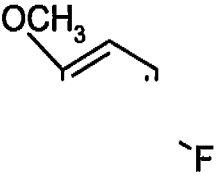
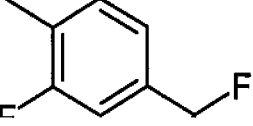
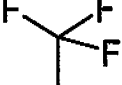
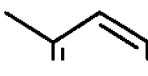
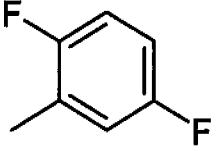
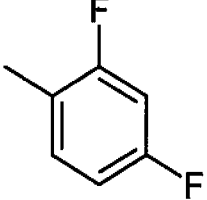
	Compuesto No.	R ₁	R ₂	R ₃	p.f. °C; MH ⁺ ; tr (min.) condiciones
5	13			H	148-150°C 397; 9,66 A
10	14			H	208-210°C 417; 10,47 A
	15			H	137-138°C 397; 9,66 A
15	16			H	379; 434 D
20	17			H	190-192°C 445; 37,1 A
25	18			H	154-155°C 381; 10,09 A
30	19			H	134-135°C 417; 10,07 A
35	20			H	96-98°C 433; 10,35 A

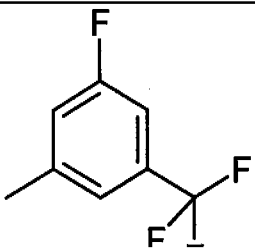
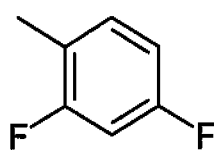
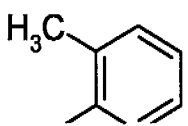
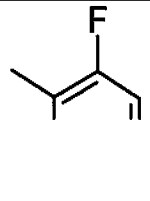
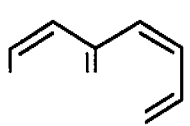
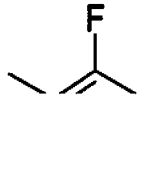
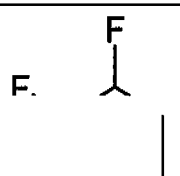
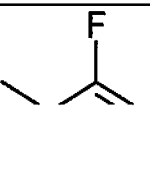
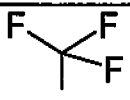
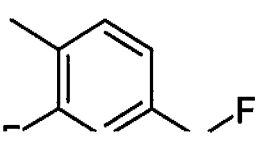
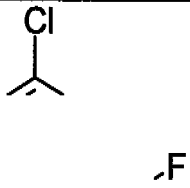
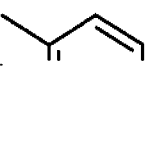
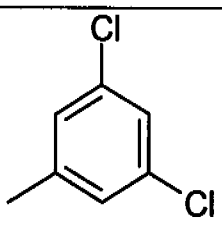
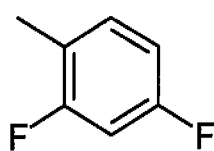
Compuesto No.	R ₁	R ₂	R ₃	p.f. °C; MH ⁺ ; tr (min.) condiciones
5 21			H	100-102°C 433; 11,20 A
10 22			H	124-125°C 451; 11,1 A
15 23			H	155-156°C 413; 10,13 A
20 24			H	183-184°C 401; 9,92 B
25 25			H	166-167°C 424; 9,5 A
26 26			H	363; 4,95 D
30 27			H	122-124°C 417; 11,05 A
35 28			H	140°C 439; 10,92 A

	Compuesto No.	R ₁	R ₂	R ₃	p.f. °C; MH ⁺ ; tr (min.) condiciones
5	29			H	110-111°C 418; 1,69 C
10	30			H	160-162°C 405; 10,86 A
15	31			H	355; 4,94 D
20	32			H	421; 4,77 D
25	33			H	399; 4,83 D
30	34			H	418; 1,69 C
35	35			H	124-126°C 451; 10,7 A

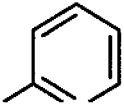
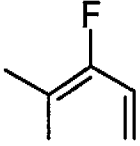
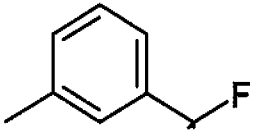
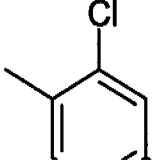
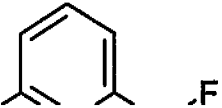
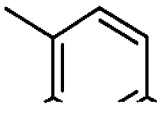
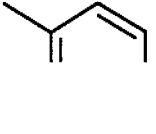
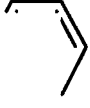
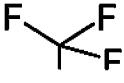
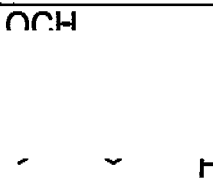
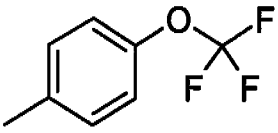
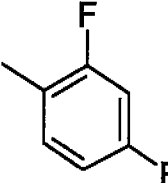
87

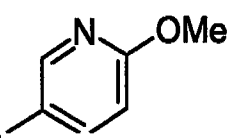
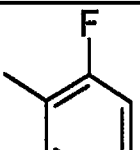
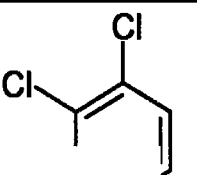
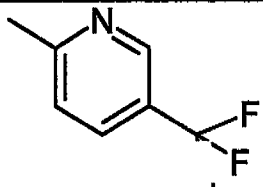
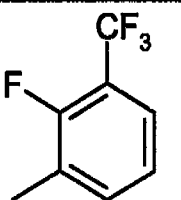
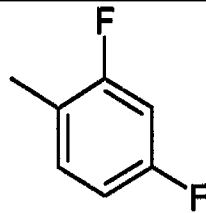
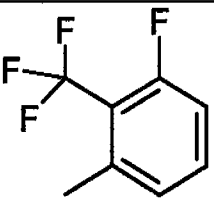
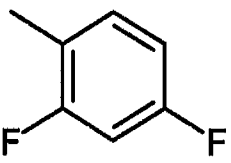
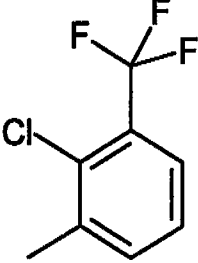
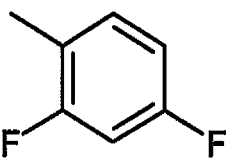
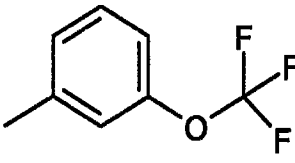
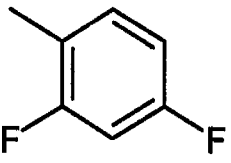
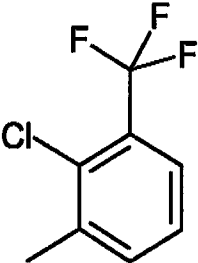
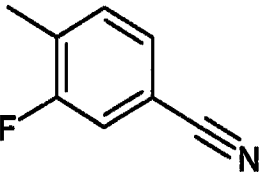
	Compuesto No.	R ₁	R ₂	R ₃	p.f. °C; MH ⁺ ; tr (min.) condiciones
5	36			H	379; 4,61 D
10	37			H	155-157°C 429; 10,69 A
15	38			H	383; 5,15 D
20	39			H	202-203°C 421; 10,78 A
25	40			H	143-145°C 433; 11,5 A
30	41			H	146-147°C 379; 9,43 A
35	42			H	130-131°C 431; 10,87 A
	43			H	128-129°C 379; 9,51 A

Compuesto No.	R ₁	R ₂	R ₃	p.f. °C; MH ⁺ ; tr (min.) condiciones
5 44			H	168-170°C 381; 10,16 A
10 45			H	127-128°C 399; 10,9 A
46			H	367; 4,9 D
15 47			H	149-150°C 447; 10,29 A
20 48			H	146-148°C 417; 10,4 A
25 49			H	156-158°C 393; 10,0 A
30 50			H	62-64°C 413; 10,18 A
35 51			H	177-178°C 385; 9,93 A

Compuesto No.	R ₁	R ₂	R ₃	p.f. °C; MH ⁺ ; tr (min.) condiciones
52			H	127-129°C 435; 11,41 A
53			H	363; 4,51 D
54			H	399; 5,24 D
55			H	182-184°C 385; 9,96 A
56			H	143-145°C 485; 11,09 A
57			H	164-166°C 451; 19,17 A
58			H	198-200°C 417; 11,37 B neutro

	Compuesto No.	R ₁	R ₂	R ₃	p.f. °C; MH ⁺ ; tr (min.) condiciones
5	59			H	366; 33,5 A
10	60			H	70-72°C 429-10,77 A
15	61			H	118°C 468; 10,43 A
20	62			H	72-74°C 435; 10,92 A
25	63			H	158-159°C 467; 11,55 A
30	64			H	117-118°C 451; 10,78 A
35	65			H	134-136°C 383; 10,09 A

	Compuesto No.	R ₁	R ₂	R ₃	p.f. °C; MH ⁺ ; tr (min.) condiciones
5	66			H	349; 4,78 D
10	67			H	170-171°C 449; 12,06 A
15	68			H	149-150°C 433; 11,53 A
20	69			H	167-168°C 413; 11,46 A
25	70			H	403; 5,75 D
30	71			H	127-128°C 417; 10,47 A
35	72			H	132-134°C 401; 9,9 A
	73			H	433; 5,37 D

	Compuesto No.	R ₁	R ₂	R ₃	p.f. °C; MH ⁺ ; tr (min.) condiciones
5	74			H	380; 4,24 D
10	75			H	249°C 450; 10,22 A
15	76			7-Cl	118-120°C 469; 2 C
20	77			7-OMe	177-178°C 465; 1,78 A
25	78			7-Cl	196-198°C 485; 2,01 A
30	79			7-OMe	160-162°C 463; 2,0 A
35	80			H	231 °C 458; 9,59 A

	Compuesto No.	R ₁	R ₂	R ₃	p.f. °C; MH ⁺ ; tr (min.) condiciones
5	81			7-Cl	160°C 469; 1,97 A
10	82			7-Cl	212-214°C 451; 2,04 A
15	83			7-Cl	137-138°C 467; 11,3 A
20	84			7-Cl	196-197°C 461; 1,97 A
25	85			H	172-173°C 434; 1,76 A
30	86			6-Cl	166-168°C 485; 2,01 A

Compuesto No.	R ₁	R ₂	R ₃	p.f. °C; MH ⁺ ; tr (min.) condiciones
87			6-Cl	118-120°C 469; 2,0 A
88			6-OMe	178-180°C 465; 1,88 A
89			6-Cl	136°C 470; 1,89 A

Compuesto N° 4: 1H NMR (250 MHz, DMSO-d6) d ppm 3,84 (s, 3 H), 5,98 (s, 2 H), 6,96 - 7,21 (m, 2 H), 7,23 - 7,36 (m, 1 H), 7,41 - 7,56 (m, 4 H), 7,73 - 7,85 (m, 2 H).

Los compuestos según la invención han demostrado una muy buena afinidad *in vitro* (CI50 < 500 nM) para los receptores CB₂ humanos y de roedor. Los ensayos de unión por afinidad (binding) se han realizado según las condiciones experimentales descritas por M. Rinaldi-Carmona en J. Pharmacol. Exp. Therap. 1998, 287, 644-650, con membranas procedentes o de tejido de roedor, o de líneas celulares recombinantes en las que los receptores CB₂ humanos han sido expresados (Munro *et al.*, Nature 1993, 365, 61-65). La afinidad de los compuestos se expresa bajo la forma de CI50 (concentración que causa una inhibición del 50 % de la unión específica del ligando tritiado utilizado *in vitro*).

Los compuestos según la invención han demostrado un efecto modulador sobre los receptores CB₂. Especialmente, los compuestos según la invención presentan propiedades de naturaleza agonista, agonista inversa y/o antagonista.

5 La naturaleza agonista de los compuestos según la invención ha sido demostrada en los modelos de inhibición de la adenilato-ciclasa (estimulada por la forskolina) como se describe en M. Rinaldi-Carmona *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996, 278, 871-878 y 1998, 284, 644-650 y M Bouaboula *et al.*, J. Biol Chem., 1997, 272, 22330-22339.

10 La naturaleza antagonista de los compuestos según la invención ha sido demostrada en los modelos de inversión de la inhibición de la adenilato-ciclasa (estimulada por la forskolina) inducida por un agonista de los receptores CB₂ como se describe en M. Rinaldi-Carmona *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996, 278, 871-878 y 1998, 284, 644-650.

15 La naturaleza agonista inversa de los compuestos según la invención ha sido demostrada en los modelos de activación de la adenilato-ciclasa (estimulada por la forskolina) como se describe en M Portier *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999, 288, 582-589.

20 Los compuestos según la invención tienen igualmente una buena afinidad *in vivo* para los receptores CB₂ presentes a nivel de la rata de los ratones cuando se administran por vía oral. Los ensayos han sido realizados según las condiciones experimentales descritas por Rinaldi-Carmona *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, 284, 644-650. La afinidad de los compuestos se expresa bajo la forma de DE50 (dosis que causa una inhibición del 50 % de la unión específica del ligando tritiado utilizado *ex vivo*).

25 Los compuestos de la presente invención son especialmente principios activos compatibles con su utilización como medicamentos y/o como composiciones farmacéuticas.

30 Según uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de la fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de medicamentos destinados a prevenir o a tratar las patologías humanas y/o al uso veterinario. Así, los compuestos según la invención se pueden utilizar en el hombre o en los animales (principalmente en los mamíferos incluyendo de manera no limitativa perros, gatos, caballos, ganado vacuno y carneros) para la prevención o el tratamiento de enfermedades en las que están implicados los receptores CB₂.

35 Por ejemplo se pueden citar las enfermedades o afecciones siguientes:

- los trastornos del sistema inmunitario : especialmente las enfermedades auto-inmunes incluyendo de forma no exhaustiva: la psoriasis, el lupus eritematoso, las

5 enfermedades del tejido conjuntivo, el síndrome de Sjögren, la espondiloartritis anquilosante, la poliartritis reumatoide, la artritis reaccional, la espondiloartritis indiferenciada, la enfermedad de Charcot, la enfermedad de Behcet, las anemias auto-inmunes hemolíticas, la esclerosis en placas, la esclerosis lateral amiotrófica, las amilosis, el rechazo de transplantes, y las enfermedades que afectan a la línea plasmocitaria;

- las enfermedades alérgicas: especialmente la hipersensibilidad retardada o inmediata, el asma, la rinitis alérgica, la dermatitis de contacto y la conjuntivitis alérgica;

10 - las enfermedades infecciosas parasitarias, víricas o bacterianas incluyendo especialmente el SIDA y las meningitis;

- la amilosis y las enfermedades que afectan a las líneas del sistema linfohematopoyético;

15 - las enfermedades crónicas del hígado de origen alcohólico, la cirrosis, viral y tóxica, así como las esteatohepatitis de origen no alcohólico y el cáncer primario de hígado ;

20 - las enfermedades inflamatorias: especialmente las enfermedades articulares: artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis, gota, vascularitis, enfermedad de Crohn, enfermedad de colon irritable, síndrome de colon irritable (en inglés IBD: inflammatory bowel disease e IBS: irritable bowel syndrome) y la colitis ulcerosa y pancreatitis aguda;

- las enfermedades óseas y la osteoporosis;

- el dolor: especialmente los dolores crónicos de tipo inflamatorio, los dolores neuropáticos y los dolores agudos periféricos;

25 - las afecciones oculares: especialmente la hipertensión ocular y el glaucoma;

- las afecciones pulmonares: enfermedades de las vías respiratorias, asma, bronquitis crónica, obstrucción crónica de las vías respiratorias (en inglés COPD: chronic obstructive pulmonary disease), enfisema ;

30 - las enfermedades del sistema nervioso central y las enfermedades neurodegenerativas: especialmente el síndrome de Tourette, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la corea, la corea de Huntington, la epilepsia, las psicosis, la depresión y las lesiones de la médula espinal.

El compuesto de la fórmula (I) según la invención se puede utilizar como medicamento para el tratamiento o la prevención de:

35 - la migraña, el estrés, las enfermedades de origen psicosomático, las crisis de pánico (ataque de pánico o crisis de angustia aguda), la epilepsia, trastornos del

movimiento, vértigos, vómitos, náuseas, en particular las que siguen a una quimioterapia;

- las enfermedades cardiovasculares en particular hipertensión, arterioesclerosis, crisis cardiaca, isquemia cardiaca;

5 - la isquemia renal;

10 - los cánceres: especialmente los tumores benignos de piel, papilomas y tumores cancerosos, los tumores de próstata, los tumores cerebrales (ejemplos : glioblastomas, médulo-epiteliomas, meduloblastomas, neuroblastomas, tumores de origen embrionario, astrocitomas, astroblastomas, ependimomas, oligodendrogliomas, tumor del plexo, neuro-epiteliomas, tumor de la epíffisis, ependimoblastomas, neuroectodérmicos, meningiomas malignos, sarcomatosos, melanomas malignos, schwannomas);

15 - los trastornos gastro-intestinales, los trastornos diarreicos, las úlceras, los trastornos vesicales y urinarios, las nefritis, los trastornos de origen endocrino, el shock hemorrágico, el shock séptico, la enfermedad de Raynaud y los trastornos de la fertilidad;

- la obesidad; la diabetes de tipo II, el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina y la inflamación del tejido adiposo.

20 Más particularmente, los compuestos de la fórmula (I) según la presente invención serán útiles para la preparación de medicamentos para la prevención y/o el tratamiento del dolor, de las enfermedades inflamatorias, de las enfermedades auto-inmunes, de las enfermedades alérgicas, de las enfermedades infecciosas, de las enfermedades neurodegenerativas, de las enfermedades cardiovasculares, de los cánceres, de las enfermedades gastro-intestinales, de la obesidad, de la diabetes de tipo II, de la resistencia a la insulina y de la inflamación del tejido adiposo.

25 La utilización de los compuestos según la invención para la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, así como para la preparación de medicamentos destinados a tratar estas enfermedades forma parte integrante de la invención.

30 Los compuestos de la fórmula (I) antes mencionados o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar en dosis diarias de 0,01 a 100 mg por kg de peso corporal del mamífero a tratar, con preferencia en dosis diarias de 0,1 a 50 mg/kg. En el ser humano, la dosis puede variar preferiblemente de 0,1 a 4000 mg al día, más particularmente de 0,5 a 1000 mg, según la edad del sujeto a tratar o el tipo de tratamiento: profiláctico o curativo.

35

98

Así, según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, así como uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración por vía oral, sublingual, inhalada, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica, local o rectal, los principios activos se pueden administrar en forma unitaria de administración, en mezcla con vehículos farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas para vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas blandas o duras, los polvos, los gránulos y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, los aerosoles, las formas de administración tópica, transdérmica, los implantes, las formas de administración subcutánea, intramuscular, intravenosa y las formas de administración rectal.

Para la administración tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

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

Compuesto según la invención	:	50,0 mg
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

Por vía oral, la dosis de principio activo administrada al día puede alcanzar de 0,01 a 100 mg/kg, en una o varias tomas, preferiblemente de 0,02 a 50 mg/kg.

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

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente 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 de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos según la invención podrán utilizarse igualmente para la preparación de composiciones de uso veterinario.

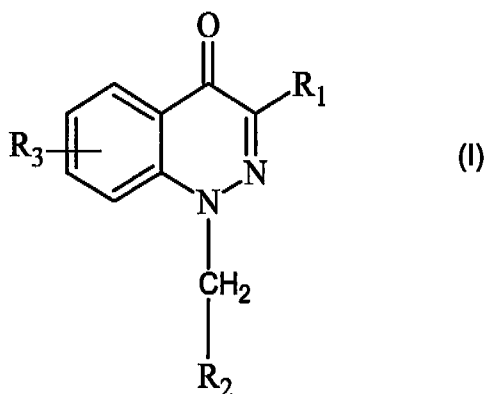
Además, los compuestos según la invención, como tales o en forma radiomarcada se pueden utilizar como útiles farmacológicos en el hombre o en el animal, para la detección o el marcado de los receptores de los cannabinoides CB₂.

100

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que responde a la fórmula (I):

5



10

en la que:

- R₁ representa:

15

. un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk, un ciano, un grupo -NHSO₂Alk, un grupo -SO₂Alk ;

. un naftilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk;

20

. un piridilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk ;

. un 1-benzotienilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk ;

25

. un 1,3-benzodioxolilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk ;

30

- R₂ representa un grupo aromático o heteroaromático, estando dicho grupo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk, un ciano ;

- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk;

35

- Alk representa un alquilo (C₁-C₄) no sustituido o sustituido una o varias veces con un átomo de flúor;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

2. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que:

- R₁ representa:

. un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk, un grupo -SO₂Alk ;

. un naftilo ;

. un piridilo sustituido con un grupo Alk o un grupo OAlk ;

. un 1-benzotienilo ;

. un 1,3-benzodioxolilo sustituido con uno o varios átomos de flúor ;

- R₂ representa:

. un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un ciano ;

. un tienilo o un piridilo sustituido con un átomo de halógeno o un grupo Alk ;

- R₃ representa un átomo de hidrógeno, de halógeno o un grupo OAlk ;

- Alk representa un alquilo (C₁-C₄) no sustituido o sustituido una o varias veces con un átomo de flúor ;

en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

3. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que:

- R₁ representa:

. un fenilo, un 4-clorofenilo, un 2-fluorofenilo, un 3-fluorofenilo, un 2-metilfenilo, un 4-metilfenilo, un 3-isopropilfenilo, un 2-trifluorometilfenilo, un 3-trifluorometilfenilo, un 2-metoxifenilo, un 4-metoxifenilo, un 2-trifluorometoxifenilo, un 3-trifluorometoxifenilo, un 4-trifluorometoxifenilo, un 2,3-diclorofenilo, un 3,5-diclorofenilo, un 2,3-difluorofenilo, un 2,5-difluorofenilo, un 3-cloro-2-fluorofenilo, un 2-cloro-3-trifluorometilfenilo, un 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, un 4-cloro-2-trifluorometilfenilo, un 3-bromo-2-fluorofenilo, un 2-fluoro-3-metilfenilo, un 2-fluoro-4-metilfenilo, un 2-fluoro-3-trifluorometilfenilo, un 3-fluoro-2-trifluorometilfenilo, un 3-fluoro-5-trifluorometilfenilo, un 3-fluoro-2-metoxifenilo, un 4-fluoro-2-metoxifenilo, un 2-fluoro-5-trifluorometoxifenilo, un 3-isopropil-6-metoxifenilo, un 3-*terc*-butil-6-metoxifenilo, un 2-(metilsulfonil)fenilo ;

. un naftilo ;

. un 2-metoxipirid-5-ilo, un 2-trifluorometilpirid-3-ilo ;

. un benzotien-2-ilo, un benzotien-7-ilo ;

. un 2,2-difluorobenzodioxol-4-ilo;

- R₂ representa:

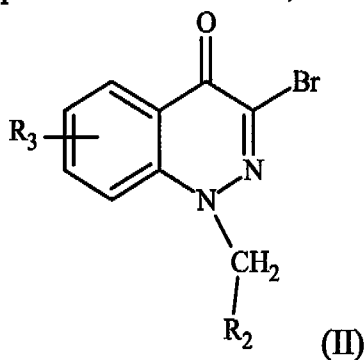
- . un fenilo, un 4-clorofenilo, un 2-fluorofenilo, un 4-fluorofenilo, un 2,4-diclorofenilo, un 2,4-difluorofenilo, un 2-cloro-4-fluorofenilo, un 4-cloro-2-fluorofenilo, un 2-fluoro-4-metilfenilo, un 2-fluoro-4-trifluorometilfenilo, un 2-fluoro-4-cianofenilo ;
- 5 . un 2-clorotien-5-ilo, un 3-trifluorometilpirid-6-ilo, un 5-cloropirid-2-ilo, un 3,5-difluoropirid-2-ilo ;
- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un metoxi ;
en el estado de base o de sal de adición a un ácido.
4. Los compuestos de la fórmula (I), según la reivindicación 1, elegidos entre :
- 10 - 1-(2,4-difluorobencil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxicinolin-4(1H)-ona ;
- 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(2,4-difluorobencil)-8-metoxicinolin-4(1H)-ona ;
- 3-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 15 - 3-(2,3-diclorofenil)-1-(2,4-difluorobencil)-8-metoxicinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona ;
- 20 - 1-(2,4-difluorobencil)-3-(3-isopropilfenil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-8-metoxicinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(2,4-difluorobencil)-8-metoxi-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]cinolin-4(1H)-ona ;
- 4-{[3-(2,3-diclorofenil)-4-oxocinolin-1(4H)-il]metil}-3-fluorobenzonitrilo ;
- 25 - 3-fluoro-4-({3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-4-oxocinolin-1(4H)-il}metil)benzonitrilo ;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 3-(2,3-diclorofenil)-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 30 - 1-(2,4-difluorobencil)-3-(2-metoxifenil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 3-(3-bromo-2-fluorofenil)-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(2-fluoro-3-metilfenil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-[2-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]cinolin-4(1H)-ona ;
- 35 - 1-(2,4-difluorobencil)-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]cinolin-4(1H)-ona ;

- 1-(2-cloro-4-fluorobencil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 5 - 3-fluoro-4-(4-oxo-3-[2-(trifluorometil)fenil]cinolin-1(4H)-il}metil)benzonitrilo ;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(4-metilfenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 10 - 1-(2,4-difluorobencil)-3-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]cinolin-4(1H)-ona;
- 3-(1-benzotien-7-il)-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-bencil-3-(3-isopropilfenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(5-isopropil-2-metoxifenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(1-naftil)cinolin-4(1H)-ona;
- 15 - 1-(2,4-difluorobencil)-3-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(4-metoxifenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona;
- 3-(4-clorofenil)-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona;
- 20 - 1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-3-(2,3-diclorofenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(4-cloro-2-fluorobencil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(4-fluorobencil)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(2-fluoro-4-metilbencil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2-fluorobencil)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 25 - 1-(2,4-difluorobencil)-3-(2-fluoro-4-metilfenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(4-fluorobencil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(3-fluorofenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]cinolin-4(1H)-ona ;
- 30 - 1-(4-fluorobencil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-(2-fluoro-4-metilbencil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(2-cloro-4-fluorobencil)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(2,5-difluorofenil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 35 - 1-(2,4-difluorobencil)-3-(2-metilfenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(2-naftil)cinolin-4(1H)-ona;

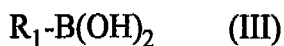
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(2,3-difluorofenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 3-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona;
- 5 - 3-(3,5-diclorofenil)-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(2-fluorofenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-diclorobencil)-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil} cinolin-4(1H)-ona;
- 10 - 3-(5-*terc*-butil-2-metoxifenil)-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(5-fluoro-2-hidroxifenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 15 - 1-(2,4-difluorobencil)-3-fenilcinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-diclorobencil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2-cloro-4-fluorobencil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2-fluoro-4-metilbencil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 3-(1-benzotien-2-il)-1-(4-clorobencil)cinolin-4(1H)-ona;
- 20 - 1-(2-fluorobencil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 1-[(5-cloro-2-tienil)metil]-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-(6-metoxipiridin-3-il)cinolin-4(1H)-ona;
- 3-(2,3-diclorofenil)-1-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil} cinolin-4(1H)-ona;
- 25 - 7-cloro-1-(2,4-difluorobencil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 1-(2,4-difluorobencil)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-7-metoxicinolin-4(1H)-ona;
- 7-cloro-3-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona;
- 30 - 1-(2,4-difluorobencil)-7-metoxi-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 4-({3-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-4-oxocinolin-1(4H)-il}metil)-3-fluorobenzonitrilo;
- 7-cloro-1-(2,4-difluorobencil)-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- 35 - 7-cloro-3-(2,3-diclorofenil)-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona;

- 7-cloro-1-(2,4-difluorobencil)-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
 - 7-cloro-1-(2,4-difluorobencil)-3-[2-(metilsulfonil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
 - 1-[(5-cloropiridin-2-il)metil]-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
 - 6-cloro-3-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(2,4-difluorobencil)cinolin-4(1H)-ona;
 - 6-cloro-1-(2,4-difluorobencil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
 - 1-(2,4-difluorobencil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-6-metoxycinolin-4(1H)-ona;
 - 6-cloro-1-[(3,5-difluoropiridin-2-il)metil]-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona;
- en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

5. Un procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque: se hace reaccionar en presencia de una base, un compuesto de la fórmula:



en la que R_2 y R_3 son tal como se han definido para un compuesto de la fórmula (I) en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula:



en la que R_1 es tal como se ha definido para un compuesto de la fórmula (I) en la reivindicación 1.

6. Un medicamento, caracterizado porque contiene un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o también una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (I).
7. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

108

8. La utilización de un compuesto de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento destinado a tratar y a prevenir cualquier patología en la que están implicados los receptores de los cannabinoides CB2.
- 5 9. La utilización según la reivindicación 8, para el tratamiento y la prevención del dolor, de las enfermedades inflamatorias, de las enfermedades auto-inmunes, de las enfermedades alérgicas, de las enfermedades infecciosas, de las enfermedades neurodegenerativas, de las enfermedades cardiovasculares, de los cánceres, de las enfermedades gastro-intestinales, de la obesidad, de la diabetes de tipo II, de la
- 10 resistencia a la insulina y la inflamación del tejido adiposo.

15

20

25

30

35

Resumen:

La presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I) en la que: - R1 representa un fenilo no sustituido o sustituido; un naftilo no sustituido o sustituido; un piridilo no sustituido o sustituido; un 1-benzotienilo no sustituido o sustituido; un 1,3-benzodioxolilo no sustituido o sustituido; - R2 representa: un grupo aromático o hetero-aromático, estando dicho grupo no sustituido o sustituido; - R3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk; - Alk representa un alquilo (C1-C4) no sustituido o sustituido una o varias veces con un átomo de flúor.

Procedimiento de preparación y aplicación en terapéutica.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2009/051362

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D237/28 C07D405/04 C07D409/04 A61K31/502 A61P25/00
A61P35/00

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	E. STERN ET AL.: "Pharmacomodulations around the 4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamides, a class of potent CB2-selective cannabinoid receptor ligands: consequences in receptor affinity and functionality." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 50, 2007, pages 5471-5484, XP002515712 cited in the application Voir composé 76, schema 8, page 5476 et tableau 2, page 5478.; abstract	1-9
A	WO 02/42269 A (SANOFI SYNTHELABO [FR]; BARTH FRANCIS [FR]; CONGY CHRISTIAN [FR]; GUIL) 30 May 2002 (2002-05-30) cited in the application the whole document	1-9

☐ 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

6 January 2010

Date of mailing of the international search report

14/01/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menchaca, Roberto

109

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2009/051362

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0242269	A	30-05-2002	AR 033594 A1	26-12-2003
			AT 301638 T	15-08-2005
			AU 2200102 A	03-06-2002
			BG 107827 A	30-01-2004
			BR 0115580 A	09-09-2003
			CA 2427444 A1	30-05-2002
			CN 1483023 A	17-03-2004
			CZ 20031392 A3	17-09-2003
			DE 60112607 D1	15-09-2005
			DE 60112607 T2	14-06-2006
			DK 1339679 T3	12-12-2005
			EE 200300244 A	15-10-2003
			EP 1339679 A1	03-09-2003
			ES 2247201 T3	01-03-2006
			FR 2816938 A1	24-05-2002
			HR 20030417 A2	31-08-2003
			HU 0400561 A2	28-07-2004
			IS 6802 A	30-04-2003
			JP 4264258 B2	13-05-2009
			JP 2004514668 T	20-05-2004
			MA 26959 A1	20-12-2004
			MX PA03004549 A	26-03-2004
			NO 20031952 A	22-07-2003
			NZ 525609 A	26-11-2004
			PL 362276 A1	18-10-2004
			SK 6042003 A3	02-12-2003
			TW 224592 B	01-12-2004
			US 2004034090 A1	19-02-2004
			ZA 200303728 A	14-05-2004

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2009/051362

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D237/28 C07D405/04 C07D409/04 A61K31/502 A61P25/00
A61P35/00

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	E. STERN ET AL.: "Pharmacomodulations around the 4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxamides, a class of potent CB2-selective cannabinoid receptor ligands: consequences in receptor affinity and functionality." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 50, 2007, pages 5471-5484, XP002515712 cité dans la demande Voir composé 76, schéma 8, page 5476 et tableau 2, page 5478.; abrégé	1-9
A	WO 02/42269 A (SANOFI SYNTHELABO [FR]; BARTH FRANCIS [FR]; CONGY CHRISTIAN [FR]; GUIL) 30 mai 2002 (2002-05-30) cité dans la demande le document en entier	1-9

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

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

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 janvier 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14/01/2010

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

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Menchaca, Roberto

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2009/051362

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0242269 A	30-05-2002	AR 033594 A1	26-12-2003
		AT 301638 T	15-08-2005
		AU 2200102 A	03-06-2002
		BG 107827 A	30-01-2004
		BR 0115580 A	09-09-2003
		CA 2427444 A1	30-05-2002
		CN 1483023 A	17-03-2004
		CZ 20031392 A3	17-09-2003
		DE 60112607 D1	15-09-2005
		DE 60112607 T2	14-06-2006
		DK 1339679 T3	12-12-2005
		EE 200300244 A	15-10-2003
		EP 1339679 A1	03-09-2003
		ES 2247201 T3	01-03-2006
		FR 2816938 A1	24-05-2002
		HR 20030417 A2	31-08-2003
		HU 0400561 A2	28-07-2004
		IS 6802 A	30-04-2003
		JP 4264258 B2	13-05-2009
		JP 2004514668 T	20-05-2004
		MA 26959 A1	20-12-2004
		MX PA03004549 A	26-03-2004
		NO 20031952 A	22-07-2003
		NZ 525609 A	26-11-2004
		PL 362276 A1	18-10-2004
		SK 6042003 A3	02-12-2003
		TW 224592 B	01-12-2004
		US 2004034090 A1	19-02-2004
		ZA 200303728 A	14-05-2004



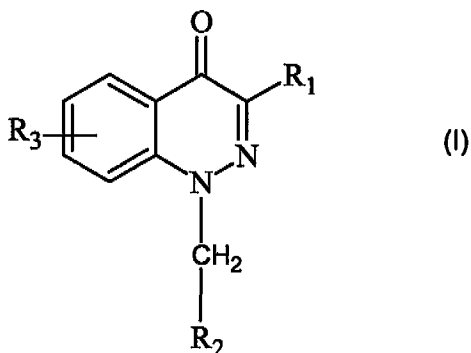
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: C07D 237/028
22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS
(30) Prioridad (31) Prioridad 08/03974 (32) Fecha 11/07/2008 (33) País FR	(72) Inventor(es) ELODIE BARBAGALLO Y OTROS
	(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 11/02/2011	(87) Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 14/01/2010
Fecha de presentación de la solicitud: 09/07/2009	N° publicación: WO 2010/004215 A3
No. de solicitud PCT/FR2009/051362	
(54) Título: DERIVADOS DE 1-BENCIL-CINOLIN-4-(1H)-ONA SUSTITUIDOS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA	

Reivindicación(es):

1. Un compuesto que responde a la fórmula (I):



en la que:

- R₁ representa:

- . un fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk, un ciano, un grupo -NHSO₂Alk, un grupo -SO₂Alk ;
 - . un naftilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk;
 - . un piridilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk ;
 - . un 1-benzotienilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk ;
 - . un 1,3-benzodioxolilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk ;
 - R₂ representa un grupo aromático o heteroaromático, estando dicho grupo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk, un ciano ;
 - R₃ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk;
 - Alk representa un alquilo (C₁-C₄) no sustituido o sustituido una o varias veces con un átomo de flúor;
- en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

2. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que:

- R₁ representa:

- . un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk, un grupo -SO₂Alk ;
- . un naftilo ;
- . un piridilo sustituido con un grupo Alk o un grupo OAlk ;
- . un 1-benzotienilo ;
- . un 1,3-benzodioxolilo sustituido con uno o varios átomos de flúor ;

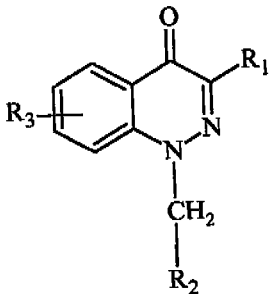
- R₂ representa:

- . un fenilo no sustituido o sustituido una o dos veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un ciano ;
 - . un tienilo o un piridilo sustituido con un átomo de halógeno o un grupo Alk ;
 - R₃ representa un átomo de hidrógeno, de halógeno o un grupo OAlk ;
 - Alk representa un alquilo (C₁-C₄) no sustituido o sustituido una o varias veces con un átomo de flúor ;
- en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

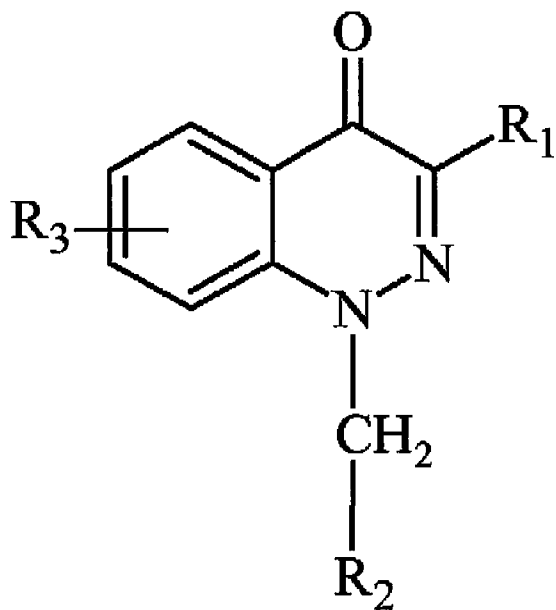
3. El compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que:

- R₁ representa:

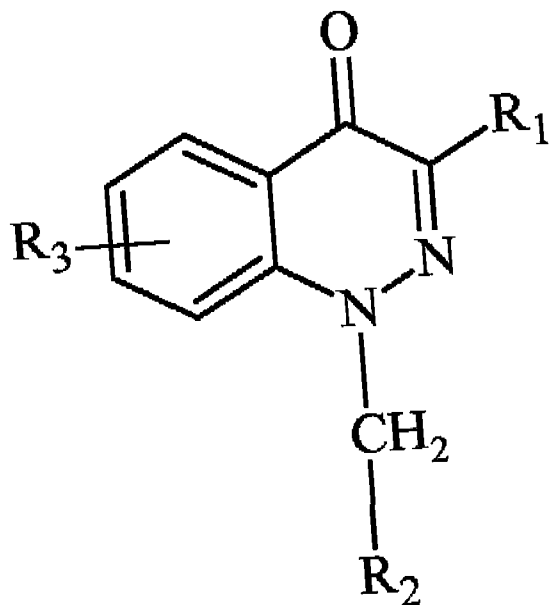
- . un fenilo, un 4-clorofenilo, un 2-fluorofenilo, un 3-fluorofenilo, un 2-metilfenilo, un 4-metilfenilo, un 3-isopropilfenilo, un 2-trifluorometilfenilo, un 3-trifluorometilfenilo, un 2-metoxifenilo, un 4-metoxifenilo, un 2-trifluorometoxifenilo, un 3-trifluorometoxifenilo, un 4-trifluorometoxifenilo, un 2,3-diclorofenilo, un 3,5-diclorofenilo, un 2,3-difluorofenilo, un 2,5-difluorofenilo, un 3-cloro-2-fluorofenilo, un 2-cloro-3-trifluorometilfenilo, un 3-cloro-5-trifluorometilfenilo, un 4-cloro-2-trifluorometilfenilo, un 3-bromo-2-fluorofenilo, un 2-fluoro-3-metilfenilo, un 2-fluoro-4-metilfenilo, un 2-fluoro-3-trifluorometilfenilo, un 3-fluoro-2-trifluorometilfenilo, un 3-fluoro-5-trifluorometilfenilo, un 3-fluoro-2-metoxifenilo, un 4-fluoro-2-metoxifenilo, un 2-fluoro-5-trifluorometoxifenilo, un 3-isopropil-6-metoxifenilo, un 3-*tert*-butil-6-metoxifenilo, un 2-(metilsulfonyl)fenilo ;



(I)



(I)



(I)

114

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-001975- -00000-0000

Fecha: 2011-01-11 11:35:40
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 114

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 11 - 376
FECHA : ENERO 3 DE 2011

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	139277305	03/01/2010	69,924,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	571,000.00
		TOTAL :	571,000.00

SON: QUINIENTOS SETENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

0010: 14775-811-164-8



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-001975-00000-0000

Fecha: 2011-01-11 11:35:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 114

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐	Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	



Bogotá D.C.,
2020



Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	11 001975
	Solicitud internacional	PCT/FR2009/051362
	Fecha inicio fase nacional	11/02/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	003934

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

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a los dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

Anexo al presente requerimiento se sugieren los lineamientos principales para la presentación adecuada del resumen.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 11 001975

118


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

04 MAR. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11

ANEXO INFORMATIVO

Presentación

El resumen debe ser claro y tan conciso como lo permita la descripción. No debe exceder de 250 palabras, debiendo contener preferentemente de 50 a 150 palabras y puede incluir fórmulas químicas y matemáticas, cuadros o figuras, en tamaño 12x12.

Contenido

El resumen debe tratar esencialmente de lo que es nuevo y aporta la invención al estado de la técnica al que pertenece. De esta manera, si la naturaleza de la invención es la modificación de un aparato, o la presentación de un procedimiento, producto o compuesto, el resumen debe enfocarse hacia la descripción técnica de la modificación.

En el caso de que el documento de patente reivindique un producto, particularmente un compuesto o componente y también contenga un procedimiento o método de preparación, éste también debe ser incluido en el resumen.

En lo que concierne a los compuestos o composiciones químicas, el resumen debe contener la naturaleza química del compuesto o de la composición, así como el campo de aplicación. El resumen debe indicar la fórmula química que mejor caracterice la invención.

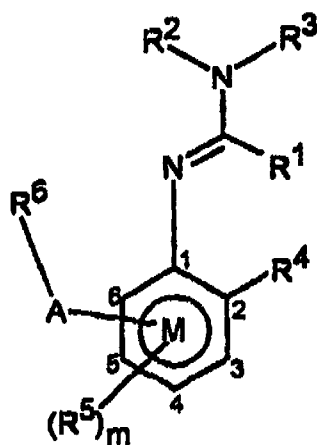
En lo que respecta a los procedimientos, el resumen debe explicar el tipo de reacción, los reactivos y las condiciones para llevar a cabo el procedimiento.

El resumen no debe contener declaraciones relativas a las ventajas asociadas a la invención.

Ejemplo:

Objeto de la Invención: Derivados de fenilamidina de fórmula (I) con aplicación como antifúngicos.

Características de la Invención: Compuestos fungicidas de fórmula (I) y sales donde: R1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocíclico o heterocíclico cada uno de los cuales se encuentra sustituido; R2 y R3 son iguales o diferentes y se eligen entre: ciano, acilo, -ORa o -OSRa donde Ra es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo o heterociclilo, o bien, R2 y R3 forman conjuntamente con el átomo al cual se unen un anillo que puede sustituirse por R4 que es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocíclico o heterociclilo y que pueden sustituirse por hidroxilo, mercapto, azido, nitro, halógeno, ciano, acilo. R5 es igual a la definición contemplada para R4, R6 es un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido y A es un grupo enlazante o AR6 y AR5 forman un anillo fusionado con el anillo de benceno M.

Figura característica:

Campo de aplicación: Producción de agentes antifúngicos con aplicación farmacéutica