



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-132791-00000-0000

Fecha: 2011-10-07 11:27:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO DERIVADOS DE 1-ALQUIL-CINOLIN-4(1H)-ONA SUSTITUIDOS,
SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE SANOFI

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

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

22. BOGOTÁ, D.C., _____



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-132791- -00000-0000

Fecha: 2011-10-07 11:27:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

ición

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

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

Dirección: 174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia

Domicilio: Paris,
Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
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 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Elodie BARBAGALLO
c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de France,
F-75013 Paris
Francia

3. Murielle RINALDI-CARMONA
c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de France,
F-75013 Paris
Francia

5. Claude VERNHET
c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de France,
F-75013 Paris
Francia

2. Carole LEGEAY
c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de France,
F-75013 Paris
Francia

4. Pascale ROUX
c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de France,
F-75013 Paris
Francia

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2010/050657 Fecha: 06 de abril de 2010
Publicación Internacional No. WO 2010/116084 A1 Fecha: 14 de octubre de 2010

6

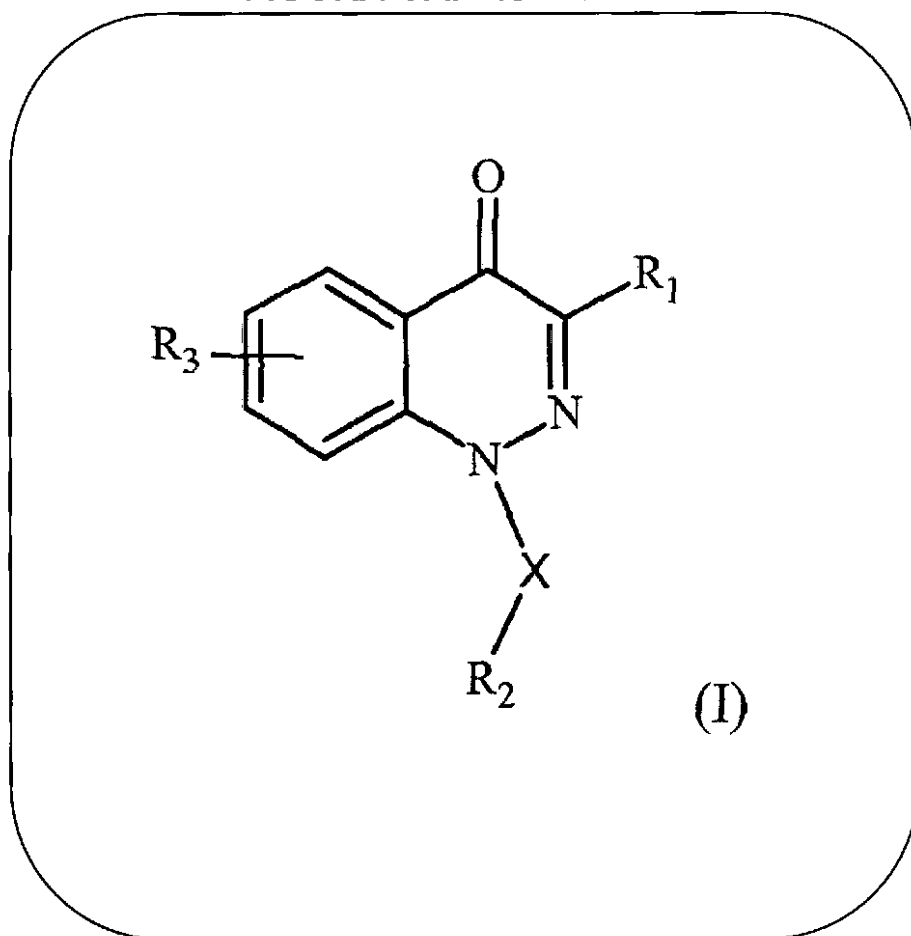
Título (54)

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

7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 237/028</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	<u>FR</u>	<u>07 de abril de 2009</u>
9 Comprobante de pago No.: <u>11-0096327</u> Fecha: <u>30 de septiembre de 2011</u>			
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. ☒ Poder de la sociedad SANOFI. ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☐ Declaraciones. ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/116084 A1. ☒ 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 2010/116084 A1

Descripción:

Páginas 40 en español

Reivindicaciones: Número (s) 10

Figuras: Número (s)

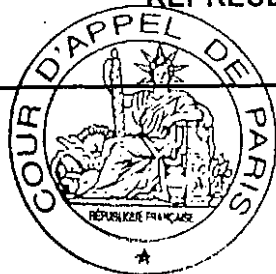
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF- ATTORNEY



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

SANOFI

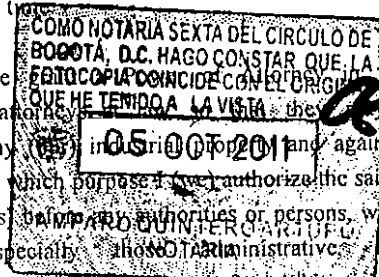
domiciliado (s) en/of 174, avenue de France, 75013 Paris, France

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa.71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiro (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) **Obtención de patentes de invención**; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa.71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we (we) authorize the said attorneys to obtain the protection of my (my) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially the administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) **Obtainment of patents**; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary



BOUR D'APP

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

05 OCT 2011

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA



registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos comerciales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 9th of May 2011

en/in Paris

for/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration

SANOFI

174, avenue de France
75013 PARIS - France
395 030 844 RCS PARIS

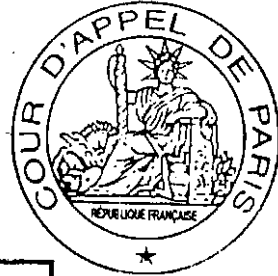
Firma

Signature

Je soussigné M^r **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de M^{me} **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





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française
Le présent acte public

2. a été signé par M. BAILEY

3. agissant en qualité de Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris **24 JUIN 2011**

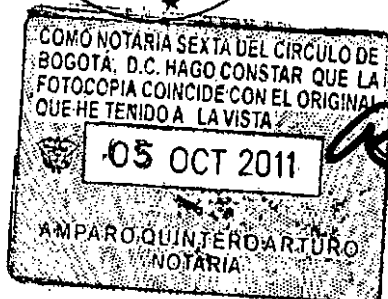
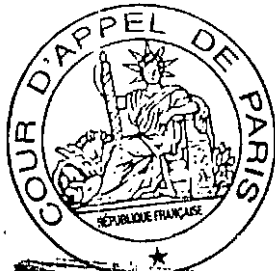
6. le

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

8. sous n° 45089

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"



BAILLY POMMERY CAURO

Notaires

Successeurs de Maîtres BAILLY et BUCAILLE

30, rue La Boétie – 75008 PARIS

☎ 01.53.53.53.00 - Fax 01.53.53.53.01

Dossier suivi par / Matter followed by Mr Michaël FREDIER

Tél direct: 01 53 53 53 18 / Fax: 01 53 53 53 01

E-Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

Expediente seguido por D. Michaël FREDIER

Tel. directo: 01 53 53 53 00/Fax: 01 53 53 53 01

Mail: mickael.fredier.75018@paris.notaires.fr

NOTARY'S CERTIFICATE

I, the undersigned, Me Antoine BAILLY, Notary Public in the firm of notaries « BAILLY-POMMERY-CAURO » holding office as Notary Public at 30, rue la Boétie, Paris (8th district).

HEREBY CERTIFY THAT:

I. SANOFI is a French company registered in the Paris Trade and Companies Register under the number 395 030 844, having its registered office at 174 avenue de France, Paris (75013), and has been validly incorporated in accordance with French laws.

II. Mrs Josiane MERLIER is well known to me and is the person who signed the preceding document.

III. Mrs Josiane MERLIER, in her capacity as Director, Patent Administration, has sufficient powers of representation and is duly qualified to sign and represent SANOFI for the purposes of the preceding document.

Done in PARIS,
On June 24, 2011



Métro : Miromesnil – Parkings publics : 163 ou 164 Boulevard Haussmann, ou Rond-point des Champs Elysées.
Membre d'une association agréée. Le règlement des honoraires par chèque est accepté.
RCS PARIS n° D 323 377 390

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, don Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional «BAILLY-POMMERY-CAURO», titular de la Notaría de París (Distrito 8) sita en 30, rue la Boétie.

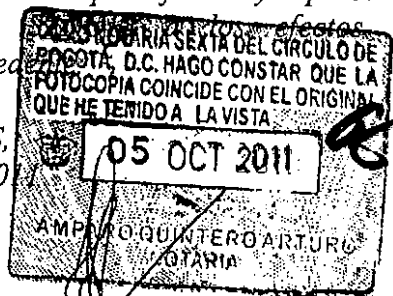
CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

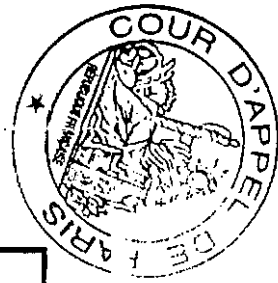
I. SANOFI es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de PARÍS con el N° 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;

II. Conozco a D^a Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;

III. D^a Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad

Hecho en PARÍS,
El 24 de junio 2011





APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par. M^e B KILLY

3. agissant en qualité de. Notaire

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

Attesté

5. à Paris

6. le. 24 JUIN 2011

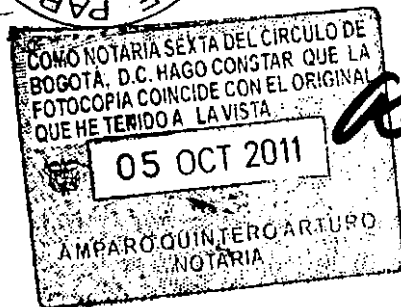
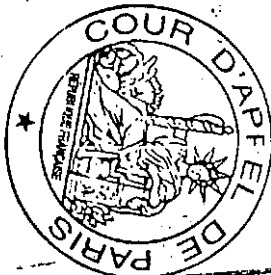
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 45086

9. Sceau :

10. Signature : 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"



CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª. No. 72-35

Bogotá 8 - Colombia

REPRESENTACIÓN Y PODER

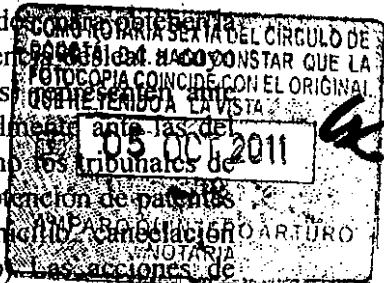
Yo (nosotros) abajo firmado(s)

SANOFI

Domiciliado(s) en 174, avenue de France, 75013 Paris, Francia

Por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa 65794, domiciliados en la carrera 4ª. No. 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o. del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y se tratará de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, unos y otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados para que representen y protejan de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contenciosos administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar,



Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

9

admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy 9 de mayo de 2011 en París

(Firma ilegible)
Por Josiane MERLIER
Director, Administración de Patente

Sello de SANOFI
174, avenue de France
75013 PARÍS – Francia
395 030 844 RCS PARÍS

El suscrito Notario Antoine BAILLY, Notario en París, certifica materialmente la firma de la Señora Josiane MERLIER colocada en este documento.

Esta certificación no comprende ninguna verificación de la exactitud de los hechos y de los actos mencionados en este documento.

(Firma ilegible)

APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaría**

CERTIFICADO

5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45089**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

“La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido”.



Traducción oficial No. 784/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por Jeannette Insignares Melo, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

BAILLY POMMERY CAURO

Notarios

Sucesores de los Notarios BAILLY y BUCAILLE

30, rue de la Boétie – 75008 PARÍS

☎ 01.53.53.53.00 – Fax: 01.53.53.53.01

Expediente seguido por D. Michael FREDIER

Teléfono directo: 01 53 53 53 00 / fax 01 53 53 53 01

Mai : michael.fredier.75018@paris.notaires.fr

CERTIFICADO NOTARIAL

El abajo firmante, Notario Antoine BAILLY, Notario miembro de la Sociedad Civil Profesional BAILLY-POMMERY-CAURO, titular de la notaria de París (Distrito 8), sita en 30 rue la Boétie, París 8.

CERTIFICO Y DOY FE DE QUE:

- I. SANOFI, es una sociedad francesa inscrita en el Registro Mercantil de París con el No. 395 030 844 y con domicilio social en París (75013), 174 Avenue de France, y que la misma se encuentra válidamente constituida de conformidad con la legislación francesa;
- II. Conozco a Doña Josiane MERLIER y es la persona que ha firmado el documento precedente;
- III. Doña Josiane MERLIER ostenta, en su calidad de Director de Administración de Patentes, poderes de representación suficientes y está debidamente facultada para firmar y representar a la sociedad SANOFI a los efectos del documento precedente,

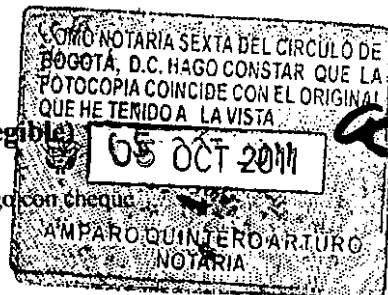
Hecho en París,

El 24 de junio de 2011

(Firma ilegible)

(Firma ilegible)

Miembro de una asociación autorizada. Se acepta el pago con cheque.
RCS París No. D 323 377 390



APOSTILLA

(Convention de la Haye, du 5 octobre 1961)

1. **República Francesa**
Este acto público
2. fue firmado por: **Notario BAILLY**
3. Quien actúa en su capacidad de: **Notario**
4. Lleva el Sello de: **Notaría**

Jeannette Insigares Melo
Jeannette Insigares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992

11

CERTIFICADO

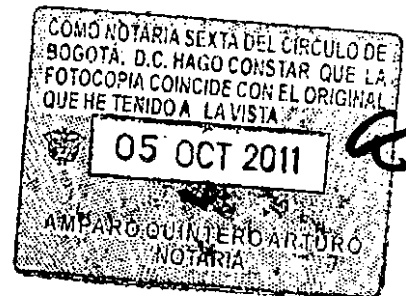
5. En: **París**
6. El: **24 de junio de 2011**
7. Por: **Procurador General del Tribunal de Apelación de París**
8. No: **45086**
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: **(Firma ilegible)**
Jean Martin
Abogado General

(Sello del Procurador del Tribunal de Apelación de París)

"La Apostilla confirma solamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla sobre el documento. Esta no significa que el contenido del documento sea correcto o que la República francesa apruebe su contenido".

Traducción oficial No. 786/2011 de un documento expedido en francés. Traducción realizada por **Jeannette Insignares Melo**, traductora e intérprete oficial juramentada de francés-español, español-francés según Resolución 5451 de 1982 del Ministerio de Justicia Colombia. Bogotá, D.C., julio 19 de 2011.

Jeannette Insignares Melo
Jeannette Insignares Melo
Traductora e intérprete oficial
Resolución 133 del 30/01/1992



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

082590

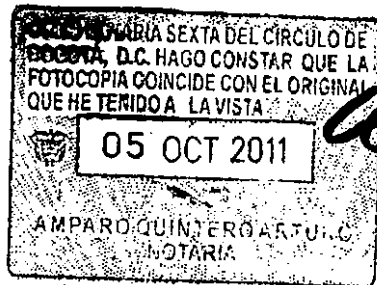
De un año insigna

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEADO
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2011 JUL 19 A 10:01

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



12

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
14 octobre 2010 (14.10.2010)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/116084 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 237/28 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2010/050657

(22) Date de dépôt international :

6 avril 2010 (06.04.2010)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0901696 7 avril 2009 (07.04.2009) 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). LEGEAY, Carole [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 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).

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

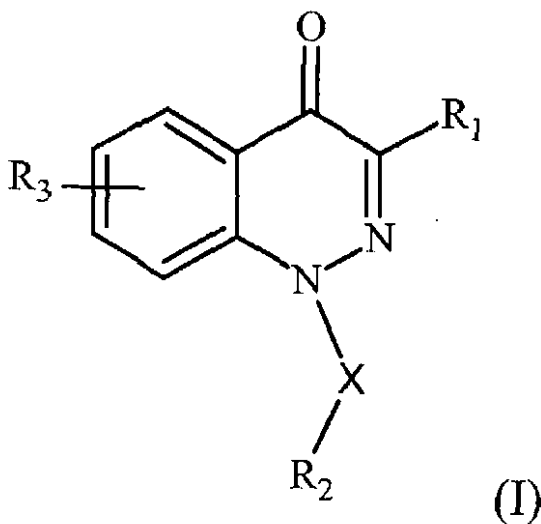
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : SUBSTITUTED 1-ALKYLCINNOLIN-4(1H)-ONE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC APPLICATION OF SAME

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



(57) Abstract : The subject of the present invention is compounds corresponding to the formula (I) in which: X represents a divalent (C₂-C₅)alkylene radical which is unsubstituted or substituted one or more times by an Alk group; R₁ represents a phenyl, a naphthyl, a pyridyl, a 1-benzothiényl or a 1,3-benzodioxolyl; R₂ represents a hydrogen atom, a halogen atom, an Alk group, an OAlk group or else a group chosen from -S-Alk, -SO-Alk, -SO₂-Alk, -CO-N(R₄)-Alk, -N(R₄)SO₂-Alk, -N(R₄)CO-Alk, -N(R₄)SO₂-N(Alk)₂; R₃ represents a hydrogen atom, a halogen atom, an Alk group or an OAlk group; R₄ represents a hydrogen atom or a (C₁-C₄)alkyl; Alk represents an unsubstituted or substituted (C₁-C₄)alkyl. Preparation process and therapeutic application.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I) dans laquelle : X représente un radical bivalent (C₂-C₅)alkylène non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe Alk; R₁ représente un phényle, un naphyle, un pyridyle, un 1-benzothiényle ou un 1,3-benzodioxolyle; R₂ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ou bien un groupe choisi

[Suite sur la page suivante]

WO 2010/116084 A1

WO 2010/116084 A1

TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, Publiée :
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

parmi -S-Alk, -SO-Alk, -SO₂-Alk, -CO-N(R₄)-Alk, -N(R₄)SO₂-Alk, -N(R₄)CO-Alk, -N(R₄)SO₂-N(Alk)₂; R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk; R₄ représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle; Alk représente un (C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

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

La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de 1-alkil-cinolin-4(1H)-ona, que tienen una afinidad por los receptores de los cannabinoides de tipo 2 (CB₂), su preparación y su aplicación en terapéutica.

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

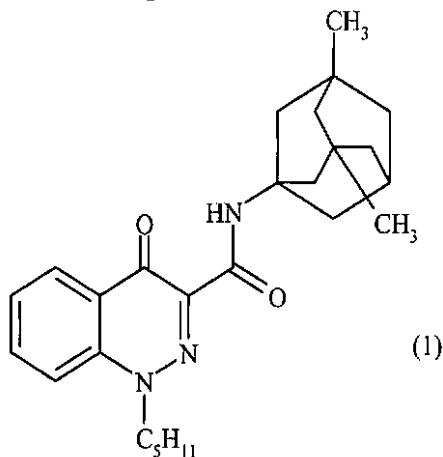
Numerosos artículos han descrito no solamente efectos psicotrópicos de los cannabinoides, sino también una influencia de estos últimos sobre la función inmunitaria [Klein et al., Immunology Today (1998) 19 : 373-381], el control del dolor [Pertwee, Progress in Neurobiology (2001) 63 : 569-611], de la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

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].

Los efectos centrales de los cannabinoides revelan un primer tipo de receptor (CB₁) presente principalmente en el cerebro aunque también en la periferia [Matsuda et al., Nature (1990) 346 : 561-564]. Por otra parte, 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, aunque también en el cerebro en determinadas condiciones patológicas.

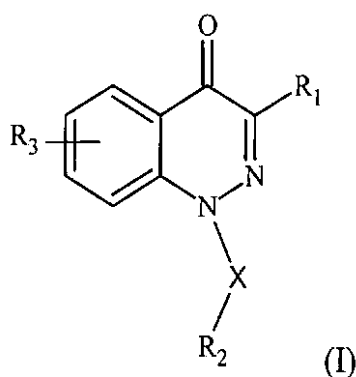
En la técnica anterior se ha citado que determinados derivados indólicos presentan una afinidad por los receptores CB₂ : se pueden citar las solicitudes de patentes EEUU 5 532 237, EP 833 818, EEUU 4 581 354, WO 2002/42269, WO2003/097597, WO 2006/069 196, WO 2007/057 571.

Los derivados de cinolina los han descrito E. Stern et al. en J. Med. Chem, 2007, 50, 5471-5484, en particular el compuesto de fórmula :



Ahora hemos encontrado nuevos derivados de 1-alkil-cinolin-4(IH)-ona 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 entiende principalmente efectos agonistas, antagonistas y/o agonistas inversos.

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



en la que :

- X representa un radical bivalente alquilenico(C₂-C₅) no sustituido o sustituido una o varias veces con un grupo Alk ;
- R₁ representa :
 - . un fenilo 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 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 átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk o bien un grupo elegido entre -S-Alk, -SO-Alk, -SO₂-Alk, -CO-N(R₄)-Alk, -N(R₄)SO₂-Alk, -N(R₄)CO-Alk, -N(R₄)SO₂-N(Alk)₂ ;
- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk ;
- R₄ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₄) ;

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

Los compuestos de 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 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 ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, aunque las sales de otros ácidos útiles para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), forman igualmente parte de la invención.

Cuando los compuestos de fórmula (I) comprenden un átomo de azufre, todos los isómeros ópticos, así como su mezcla en cualquier proporción, son objeto de la invención.

Por alquilen(C₂-C₅), se entiende un radical bivalente de dos a cinco átomos de carbono tal como el radical etileno, trimetileno, tetrametileno o pentametileno.

Por alquilo(C₁-C₄), se entiende un radical alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, tal como el radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *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, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi.

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

Entre los compuestos de fórmula (I), objeto de la invención, se distingue los compuestos para los que :

- X representa un radical bivalente alquilen(C₂-C₅) no sustituido o sustituido una o varias veces con un grupo Alk ;
- R₁ representa :
 - . un fenilo sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk;
 - . un piridilo sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk ;
- R₂ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk, un grupo -S-Alk, un grupo -SO-Alk, un grupo -SO₂-Alk, un grupo -CO-N(R₄)-Alk, un grupo -N(R₄)SO₂-Alk, un grupo -N(R₄)CO-Alk, un grupo -N(R₄)-SO₂-N(Alk)₂ ;
- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo Alk o un grupo OAlk.

- R₄ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₄) ;
- 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.

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

- X representa un radical bivalente alquileo(C₂-C₅) no sustituido o sustituido una o varias veces con un metilo ;
 - R₁ representa : 3-fluoro-2-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 2-cloro-3-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 2-(trifluorometil)piridin-3-ilo ;
 - R₂ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, de cloro, un radical trifluorometilo, un grupo -OCH₃, un grupo -OCH₂CH₃, un grupo -S-CH₃, un grupo -S-CH₂-CH₃, un grupo -SO-CH₂-CH₃, un grupo -SO₂CH₃, un grupo -SO₂CH₂CH₃, un grupo -NHSO₂-CH₃, un grupo -NHSO₂-CF₃, un grupo -NHSO₂CHF₂, un grupo -N(CH₃)-SO₂CH₃, un grupo -NH-CO-CF₃, un grupo -N(CH₃)-CO-CF₃, un grupo -NH-SO₂-N(CH₃)₂, un grupo -CO-N(CH₃)₂, situados en posición terminal de la cadena alquilo ;
 - R₃ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo metoxi o un radical trifluorometilo ;
- 20 en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

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

- 3-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-1-pentilcinolin-4(1H)-ona ;
- 3-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-1-pentilcinolin-4(1H)-ona ;
- 3-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-pentilcinolin-4(1H)-ona ;
- 3-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(5,5,5-trifluoropentil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 8-Metoxi-1-pentil-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]cinolin-4(1H)-ona ;
- 3-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(4,4,4-trifluorobutil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 3-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-[3-(metiltio)propil]cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(4-Fluorobutil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona ;
- 3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-1-pentilcinolin-4(1H)-ona ;
- 3-[3-(Trifluorometil)fenil]-1-(5,5,5-trifluoropentil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 3-[2-Metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-1-(5,5,5-trifluoropentil)cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-(3-Cloropropil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-Pentil-3-[3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona ;
- 1-[3-(Metiltio)propil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1H)-ona ;
- 3-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)cinolin-4(1H)-ona ;

- 3-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 7-Cloro-3-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(5,5,5-trifluoropentil)-4a,8a-dihidrocinolin-4(1*H*)-ona ;
- N-(3-[3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoksi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il]propil)metanosulfonamida ;
- 5 - N-[3-[3-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoksi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il]propil]metanosulfonamida ;
- N-[3-[3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-8-metoksi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il]propil]metanosulfonamida ;
- 10 - N-[3-[3-(2,3-diclorofenil-8-metoksi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il)propil]metanosulfonamida ;
- N-[3-[8-metoksi-4-oxo-3-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]cinolin-1(4*H*)-il]propil]metanosulfonamida ;
- N-[3-[3-(2,3-diclorofenil)-4-oxo-7-(trifluorometil)cinolin-1(4*H*)-il]propil]metanosulfonamida ;
- 15 - 3-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(3-metanosulfonil-propil)-8-metoksi-1*H*-cinolin-4-ona ;
- N-{3-[3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil]-4-oxo-7-trifluorometil-4*H*-cinolin-1-il]-propil}-metanosulfonamida ;
- N-{3-[3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)-fenil]-4-oxo-7-trifluorometil-4*H*-cinolin-1-il]-propil}-metanosulfonamida ;
- 20 - N-{3-[3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil]-4-oxo-4*H*-cinolin-1-il]-propil}-metanosulfonamida ;
- N-{3-[3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-metoksi-4-oxo-4*H*-cinolin-1-il]-propil}-metanosulfonamida ;
- 25 - 1-[2-(Etiltio)etil]-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxicinolin-4(1*H*)-ona ;
- 1-[2-(Etilsulfinil)etil]-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxicinolin-4(1*H*)-ona ;
- 1-[2-(Etilsulfonil)etil]-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxicinolin-4(1*H*)-ona ;
- 3-(2,3-Diclorofenil)-1-[2-(etiltio)etil]-8-metoxicinolin-4(1*H*)-ona ;
- 3-(2,3-Diclorofenil)-1-[2-(etilsulfinil)etil]-8-metoxicinolin-4(1*H*)-ona ;
- 30 - 3-(2,3-Diclorofenil)-1-[2-(etilsulfonil)etil]-8-metoxicinolin-4(1*H*)-ona ;
- N-(3-{8-metoksi-4-oxo-3-[3-(trifluorometoksi)fenil]cinolin-1(4*H*)-il}propil)metanosulfonamida ;
- 1,1,1-Trifluoro-N-(3-{3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoksi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il}propil)metanosulfonamida ;
- 35 - 2,2,2-Trifluoro-N-(3-{3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoksi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il}propil)acetamida ;
- N-(3-{7-cloro-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-4-oxocinolin-1(4*H*)-il}propil)metanosulfonamida ;

- N-{3-[3-(2,3-diclorofenil)-8-metoxi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il]propil}-N-metilmetanosulfonamida ;
- 1-[2-(Etiltio)etil]-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-(trifluorometoxi)cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 5 - 7-Cloro-1-[2-(etiltio)etil]-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 7-Cloro-1-[2-(etilsulfonil)etil]-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 7-Cloro-3-(2,3-diclorofenil)-1-[2-(etiltio)etil]cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 2,2,2-Trifluoro-N-(3-{3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il}propil)-N-metilacetamida ;
- 10 - N-(3-{7-cloro-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-oxocinolin-1(4*H*)-il}propil)metanosulfonamida ;
- 7-cloro-1-[2-(etiltio)etil]-3-[3-(trifluorometoxi)fenil] cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 7-Cloro-3-(2,3-diclorofenil)-1-[2-(etilsulfonil)etil]cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 7-Cloro-3-(2,3-diclorofenil)-1-[2-(etilsulfonil)etil]cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 15 - 1-[2-(Etiltio)etil]-8-metoxi-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 1-[2-(etilsulfonil)etil]-8-metoxi-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 3-(2,3-diclorofenil)-1-(2-etoxietil)-8-metoxicinolin-4(1*H*)-ona ;
- 1-(2-etoxietil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxicinolin-4(1*H*)-ona ;
- N'-{3-[3-(2,3-diclorofenil)-8-metoxi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il]propil}-N,N-
- 20 dimetilsulfamida ;
- 1,1-difluoro-N-(3-{3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il}propil)metanosulfonamida ;
- N-(2-{3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il}etil)metanosulfonamida ;
- 25 - 3-{3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il}-N,N-dimetilpropanamida ;
- 3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-1-(3-metoxi-3-metilbutil)cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 3-(2,3-diclorofenil)-8-metoxi-1-(3-metoxi-3-metilbutil)cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 30 - 3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-1-(3-metoxi-3-metilbutil)cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 8-fluoro-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(3-metoxi-3-metilbutil)cinolin-4(1*H*)-ona ;

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

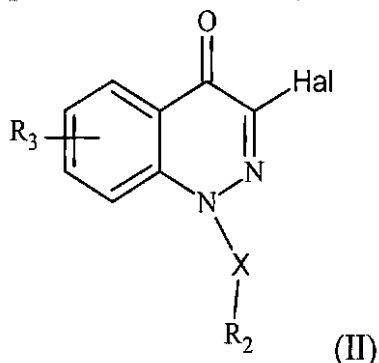
- 35 En el texto que sigue, se entiende por grupo protector GP un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y desprotección se

proporcionan en "Protective Group in Organic Synthesis", Green et al., 4ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), 2007.

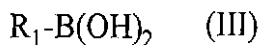
Se entiende por grupo saliente, en el texto que sigue, un grupo que puede ser escindido fácilmente de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con salida de un par electrónico. Por ejemplo, este grupo puede ser así reemplazado fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución. 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 proporcionan en "Advanced Organic Chemistry", M.B. Smith y J. March, 6a Edition, Wiley Interscience, 2007, p. 496-501.

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

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



en la que X, R₂ y R₃ son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I), y Hal representa un átomo de halógeno con un compuesto de fórmula :



en la que R₁ es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I).

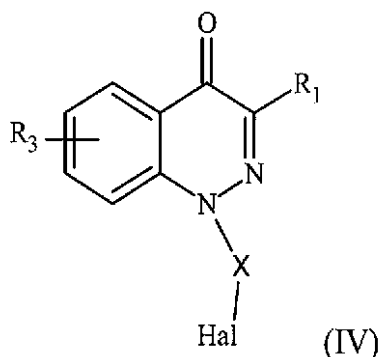
La reacción puede efectuarse en presencia de un catalizador de paladio tal como por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio, en presencia de una base tal como por ejemplo carbonato de sodio, en un disolvente tal como por ejemplo tolueno, metanol, etanol o una mezcla de estos disolventes, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 100°C.

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

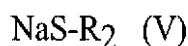
Los compuestos de fórmula (I) así obtenidos pueden separarse posteriormente del medio de reacción y purificarse según los métodos clásicos, por ejemplo por cristalización o cromatografía.

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

Según una variante de este procedimiento, se puede preparar igualmente un compuesto de fórmula (I) en la que R_2 representa un grupo -S-Alk, por reacción de un compuesto de fórmula :



5 en la que X, R_1 y R_3 son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno, con un derivado de alcanotiolato de sodio de fórmula :



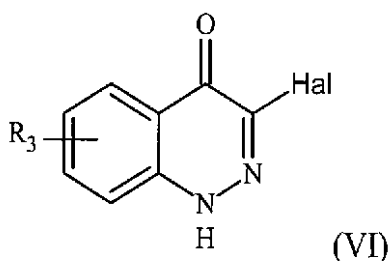
en la que R_2 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I).

10 La reacción se efectúa en un disolvente tal como etanol y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

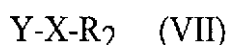
Según otra variante de los procedimientos anteriores, se puede preparar un compuesto de fórmula (I) en la que R_2 representa -SOAlk o -SO₂Alk por reacción de un compuesto de fórmula (I) en la que R_2 representa -SAlk con un agente oxidante. Como agente oxidante se puede utilizar por ejemplo agua oxigenada o ácido 3-cloroperbenzoico, en un disolvente tal como diclorometano y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

Según el número de equivalentes de oxidante utilizado y según la temperatura de la reacción, se obtiene un sulfóxido ($R_2 = \text{-SOAlk}$) o una sulfona ($R_2 = \text{-SO}_2\text{Alk}$). Se puede obtener igualmente una mezcla de dos compuestos que se separan utilizando procedimientos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, por cromatografía preparativa.

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



25 en la que R_3 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno con un compuesto de fórmula :

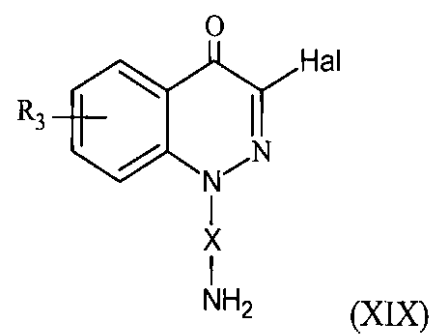


en la que X y R₂ son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) e Y representa un átomo de halógeno o un hidroxilo.

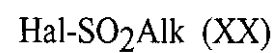
5 Cuando Y = Hal, la reacción se efectúa en presencia de una base fuerte tal como por ejemplo hidruro de sodio, en un disolvente tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 0° y la temperatura de reflujo del disolvente.

Cuando Y = OH, la reacción se efectúa en presencia de dietilazodicarboxilato y de trifenilfosfina en un disolvente tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

10 Según una variante de este procedimiento, se pueden preparar igualmente los compuestos de fórmula (II) en la que R₂ = -N(R₄)-SO₂Alk con R₄ = H, por reacción de un compuesto de fórmula :



15 en la que X y R₃ son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno con un compuesto de fórmula :



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

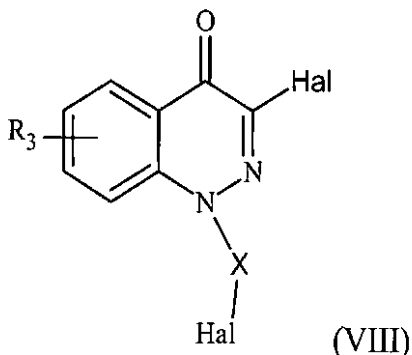
20 La reacción se efectúa en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina, en un disolvente tal como por ejemplo diclorometano y a una temperatura comprendida entre 0° C y la temperatura ambiente.

25 Se pueden preparar los compuestos de fórmula (II) en la que R₂ = -N(R₄)SO₂Alk con R₄ diferente de H por reacción de los compuestos de fórmula (II) en la que R₂ = -NHSO₂Alk con un agente alquilante, en presencia de una base. Como agente alquilante se utiliza, por ejemplo, un sulfato de dialquilo de fórmula SO₄(R₄)₂ o un halogenuro de alquilo de fórmula R₄Hal, fórmulas en las que R₄ = alquilo(C₁-C₄) y Hal representa un átomo de halógeno, en presencia de una base fuerte tal como por ejemplo hidruro de sodio por ejemplo.

30 Se pueden preparar los compuestos de fórmula (II) en la que R₂ = -N(R₄)SO₂-N(Alk)₂ según los mismos modos de operación anteriormente descritos para R₂ = -N(R₄)SO₂Alk a partir de un compuesto de fórmula (XIX) y de un compuesto de fórmula Hal-SO₂-N(Alk)₂ (XXa).

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

Los compuestos de fórmula (IV) se preparan por reacción de un compuesto de fórmula :

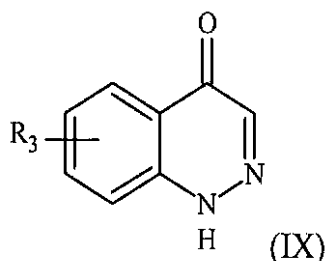


en la que X y R₃ son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno con un compuesto de fórmula (III).

La reacción se efectúa en presencia de un catalizador de paladio tal como por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio, en presencia de una base tal como por ejemplo carbonato de sodio, en un disolvente tal como por ejemplo tolueno, metanol, etanol o una mezcla de estos disolventes, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 100°C.

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

Los compuestos de fórmula (VI) en la que Hal representa un átomo de bromo, se preparan a partir de un compuesto de fórmula :



en la que R₃ es tal como se ha definido para un compuesto de 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.

Los compuestos de fórmula (VI) en la que Hal representa un átomo de yodo se preparan por reacción de un compuesto de fórmula (IX) con yodo, en presencia de fenil[bis(2,2,2-trifluoroacetoxi)]-λ³-yodano y de una base tal como, por ejemplo, piridina, en un disolvente tal como, por ejemplo, diclorometano y a temperatura ambiente.

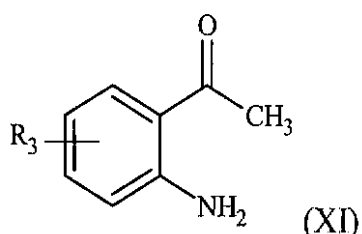
Los compuestos de fórmula (VII) son comerciales, conocidos o se preparan según métodos conocidos por el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula (VIII) se preparan por reacción de un compuesto de fórmula (VI) en la que R_3 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula :



5 en la que Hal representa un átomo de halógeno y X es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I). La reacción se efectúa en presencia de una base fuerte tal como por ejemplo hidruro de sodio, en un disolvente tal como por ejemplo N,N-dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 0° C y la temperatura de reflujo del disolvente.

10 Los compuestos de fórmula (IX) se preparan por ciclación de un compuesto de fórmula :

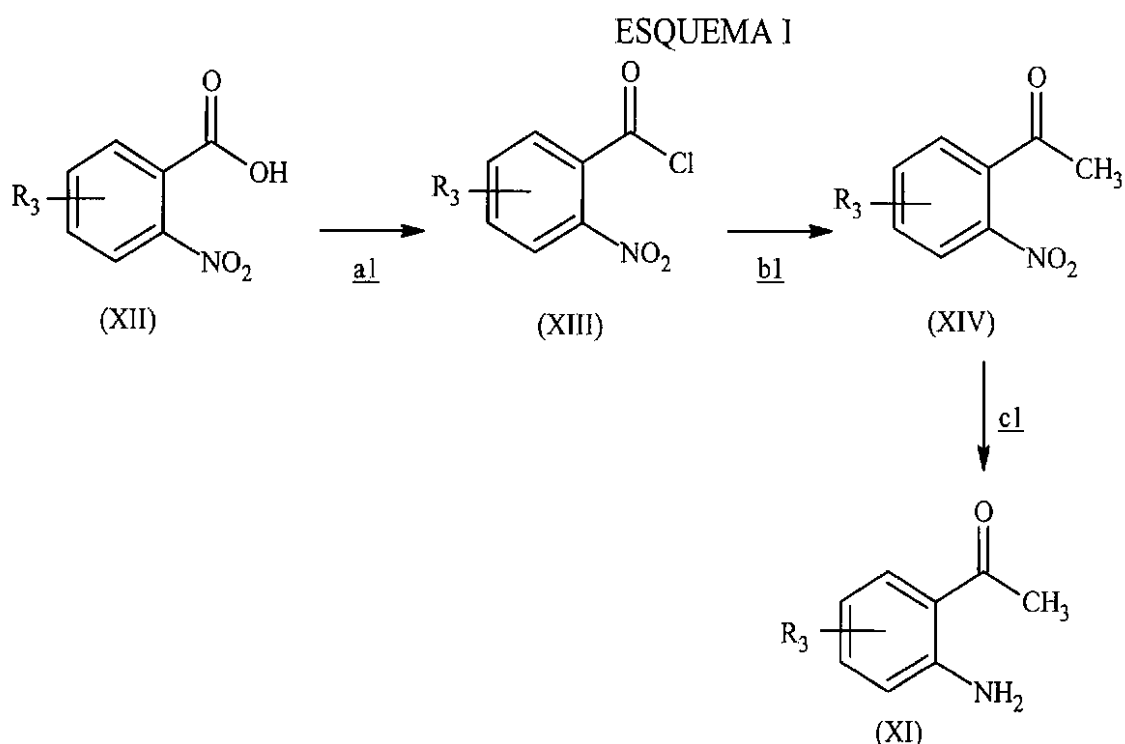


15 en la que R_3 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I), en presencia de nitrito de sodio, en un disolvente tal como por ejemplo ácido clorhídrico y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (X) son comerciales, conocidos o se preparan según métodos conocidos por el experto en la técnica.

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

20



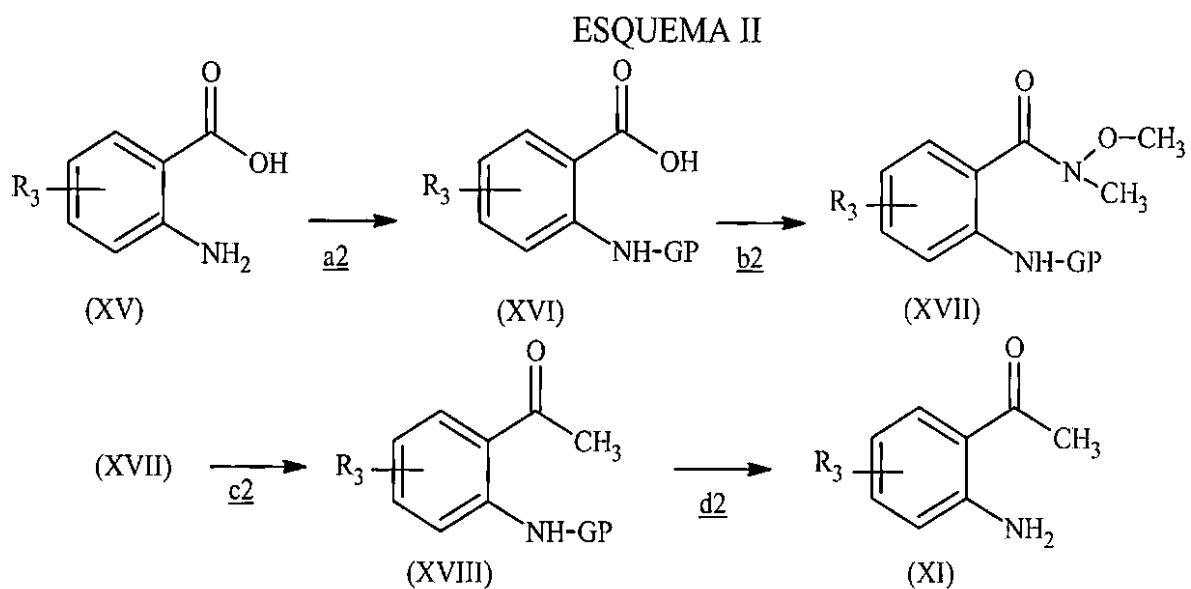
En la etapa a1 del ESQUEMA I, la reacción de un compuesto de fórmula (XII) con cloruro de sulfonilo se efectúa a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 100°C.

En la etapa b1, el compuesto de fórmula (XIII) así obtenido se pone a 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.

El compuesto (XIV) 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 fórmula (XII) es comercial, conocido o se prepara según métodos conocidos por el experto en la técnica.

Según una variante de este procedimiento, se puede preparar igualmente un compuesto de fórmula (XI) en la que R₃ es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) según el ESQUEMA II.



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

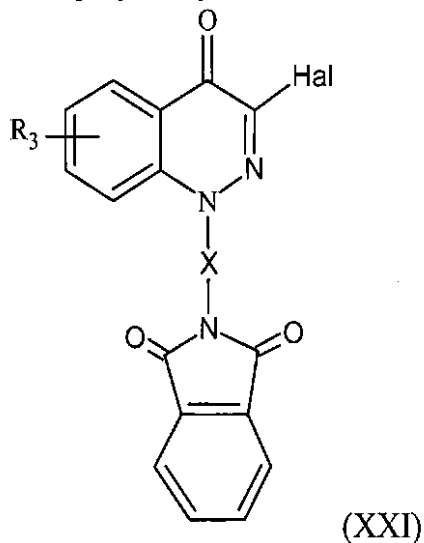
En la etapa b2, el compuesto de fórmula (XVI) así obtenido se pone a reaccionar con N-metoximetanamina, en presencia de un agente de acoplamiento utilizado en la química peptídica, tal como por ejemplo 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidin)fosfonio (PyBOP) o tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio en presencia de una base, tal como por ejemplo trietilamina, N,N-diisopropiletil-amina ó 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente, tal como por ejemplo diclorometano,

dicloroetano, N-N-dimetilformamida o tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre -10°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

El compuesto (XVII) así obtenido se pone a reaccionar en la etapa c2 con un compuesto organometálico tal como bromuro de metilmagnesio en un disolvente tal como un éter (tetrahidrofurano, dioxano por ejemplo) a una temperatura comprendida entre -100°C y la temperatura ambiente.

El compuesto (XVIII) así obtenido se desprotege en la etapa d2.

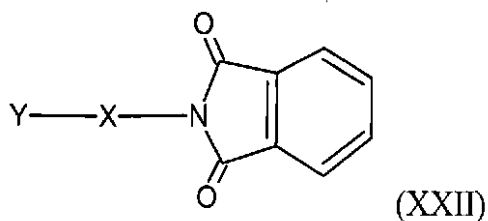
Los compuestos (XIX) se preparan por reacción de un compuesto de fórmula :



en la que X y R₃ son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno con hidrazina monohidrato en un disolvente tal como por ejemplo metanol y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

Los compuestos de fórmula (XX) y (XXa) son comerciales, conocidos o se preparan según los métodos conocidos por el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula (XXI) se preparan por reacción de un compuesto de fórmula (VI) en la que R₃ es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula :



en la que X es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) e Y representa un átomo de halógeno o un hidroxilo.

A título de alternativa al compuesto (XXII), se puede utilizar un compuesto de fórmula Hal-X-NHBOC con el compuesto de fórmula (VI).

Cuando Y = Hal, la reacción se efectúa en presencia de una base fuerte tal como por ejemplo hidruro de sodio, en un disolvente tal como por ejemplo

N,N-dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

Cuando Y = OH, la reacción se efectúa en presencia de dietilazodicarboxilato y de trifenilfosfina en un disolvente tal como, por ejemplo, tetrahydrofurano y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

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

Los EJEMPLOS siguientes describen la preparación de algunos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y sólo son para ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos corresponden a los que se muestran en la TABLA I siguiente, que ilustra 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 :

AcOEt : acetato de etilo,

AcONa : acetato de sodio,

Boc : *ter*-butiloxicarbonilo,

CLHP : cromatografía líquida de alta resolución,

DCM : diclorometano,

DIPEA : diisopropiletilamina,

DMF : N,N-dimetilformamida,

DMSO : dimetilsulfóxido,

éter : éter dietílico,

éter iso : éter diisopropílico,

F : punto de fusión,

HBr : ácido bromhídrico,

MeOH : metanol,

TA : temperatura ambiente,

Tetraquis : tetraquis(trifenilfosfina)paladio,

TFA : ácido trifluoroacético,

THF : tetrahydrofurano.

Los espectros de resonancia magnética nuclear del protón (RMN ¹H) se registran a 200 MHz en DMSO-d₆. 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.

Las mezclas de disolventes se cuantifican en relaciones volumétricas.

Los compuestos según la invención se analizan por acoplamiento LC/UV/MS (Cromatografía Líquida / detección UV/Espectrometría de masas). Se mide el pico molecular (MH⁺) y el tiempo de retención (tr) en minutos.

5 Las condiciones utilizadas son las siguientes :

Condiciones A

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

Eluyente : A : H₂O + 0,005 % TFA pH ≈ 3 ;

B : acetonitrilo / 0,005 % TFA ;

10 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 : λ = 210-220 nm ;

Condiciones B

Se utiliza una columna XTerra MS C₁₈ (2,1 x 50 mm) 3,5 μm ;

15 Eluyente : A : 10mM AcONH₄ 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 : λ = 220 nm ;

20 Condiciones C

Se utiliza una columna Acquity BEH C₁₈ (2,1 x 50 mm) 1,7 μm ;

Eluyente : A : H₂O + 0,05 % TFA pH ≈ 3 ; acetonitrilo (97/3)

B : acetonitrilo / 0,035 % TFA ;

25

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 : $\lambda = 220 \text{ nm}$;

5

El registro de los espectros de masa se efectúa en modo electropulverización (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 N^+ , K^+ , etc... .

PREPARACIONES

1. Preparaciones de los compuestos de fórmula (XI).

10

Preparación 1.1

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

(XI) : $\text{R}_3 = 3\text{-OMe}$.

A- Cloruro de 3-metoxi-2-nitrobenzoilo.(XIII)

15

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 en vacío y se obtienen 10,9 g del compuesto esperado que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

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

20

A una mezcla de 3,2 g de magnesio en 10 ml de éter se añade, gota a gota y a TA, una disolución de 20 ml de malonato de dietilo en 12 ml de EtOH y, gota a gota, una disolución de 10,9 g del compuesto de la etapa anterior en 40 ml de éter y se calienta a reflujo durante 18 horas. Se vierte la mezcla de reacción en 50 ml de éter y se filtra el insoluble. Se recoge el insoluble con una disolución saturada de NH_4Cl , se extrae con 100 ml de cloroformo, se acidifica la fase acuosa mediante la adición de 20 ml de una disolución de HCl al 10 %, se vuelve a extraer la fase acuosa con 100 ml de cloroformo, se secan las fases orgánicas juntas sobre MgSO_4 y se evaporan los disolventes en vacío. Se recoge el resto en una mezcla de 10 ml de ácido acético, 1,5 ml de H_2SO_4 y 7 ml de agua y se calienta a reflujo durante 5 horas. Se concentra el ácido acético en vacío, se recoge la mezcla de reacción con 100 ml de agua, se alcaliniza la fase acuosa mediante la adición de NH_4OH , se extrae con 100 ml de cloroformo, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO_4 y se evapora el disolvente en

25

30

vacío. Se cromatografía el resto en 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. (XI)

- 5 Se enfría a 0°C una disolución de 3,3 g del compuesto de la etapa anterior en 100 ml de THF, se añaden 13,27 g de cinc y 15,7 ml de ácido acético, se deja con agitación dejando que la temperatura suba a TA y se deja 4 horas con agitación a TA. Se filtra la mezcla de reacción sobre Celite® y se concentra el filtrado en vacío. Se extrae el resto con THF, se lava la fase orgánica con 100 ml de una disolución de NaOH al 10%,
10 con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en 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

- 15 1-(2-Amino-4-clorofenil)etanona.

(XI) : R₃ = 4-Cl.

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

- 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, gota a gota, una disolución de 14,73 g de di-terc-butyl dicarbonato en 30 ml de dioxano y se deja 48 horas con agitación a
20 TA. Se concentra la mezcla de reacción en vacío, se recoge el resto en 100 ml de una mezcla agua/AcOEt, se decanta, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con el gradiente de la mezcla ciclohexano/AcOEt de (80/20; v/v) a (50/50 ; v/v). Se obtienen 5,35 g del compuesto
25 esperado.

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

- A una disolución de 5,35 g del compuesto de la etapa anterior en 200 ml de DCM se añaden 8,78 ml de trietilamina, 2,11 g de N-metoximetanamina y 11,27 g de PyBOP y se deja una noche con agitación a TA. Se lava la mezcla de reacción con agua, con
30 una disolución de NaOH al 10%, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en 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.

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

Se enfría a - 40°C una disolución de 5,7 g del compuesto de la etapa anterior en 445 ml de THF, se añaden, gota a gota, 38,8 ml de bromuro de metilmagnesio y se deja una noche con agitación a TA. Se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución de

HCl al 10%, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora en vacío el disolvente. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano/AcOEt (80/20; v/v) hasta 100% de AcOEt. Se obtienen 2,05 g del compuesto esperado.

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

A una disolución de 0,9 g del compuesto de la etapa anterior en 17 ml de DCM se añaden, gota a gota, 2,55 ml de ácido trifluoroacético y se deja una noche con agitación a TA. Se lava la mezcla de reacción con una disolución de NaOH al 10%, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente. Se obtienen 0,6 g del compuesto esperado.

10 2. Preparaciones de los compuestos de fórmula (IX).

Preparación 2.1

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

(IX) : R₃ = 8-OMe.

15 Se enfría a 0°C una disolución de 2 g del compuesto de la preparación 1.2 en 8 ml de HCl concentrado, se añade, gota a gota, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 10°C, una disolución de 1,25 g de NaNO₂ en 2,7 ml de agua, se deja 2 horas con agitación a 0°C y una noche a TA. Se concentra la mezcla de reacción en vacío, se añaden 50 ml de una disolución de AcONa, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con 20ml de agua. Se obtienen 1,95 g del compuesto esperado.

20 Preparación 2.2

7-clorocinolin-4(*1H*)-ona.

(IX) : R₃ = 7-Cl.

25 Se enfría a 0°C una disolución de 1,8 g del compuesto de la preparación 1.2 en 7 ml de HCl concentrado, se añade, gota a gota, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 10°C, una disolución de 1,1 g de NaNO₂ en 2,39 ml de agua, se deja 2 horas con agitación a 0°C y una noche a TA. Se concentra la mezcla de reacción en vacío, se añaden 50 ml de una disolución de AcONa, se filtra con succión el precipitado formado y se lava con 20ml de agua. Se obtienen 1,6 g del compuesto esperado.

30 3. Preparaciones de los compuestos de fórmula (VI).

Preparación 3.1

3-bromo-8-metoxicinolin-4(*1H*)-ona.

35 (VI) : R₃ = 8-OMe ; Hal = Br.

A una mezcla de 1,95 g del compuesto de la preparación 2.1 en 20 ml de AcOH, se añaden 1,40 g de EtOK y se calienta a reflujo. Se añade, gota a gota, una disolución de 0,68 ml de bromo en 2 ml de AcOH y se calienta a reflujo durante 1 hora y 30 minutos.

Se concentra el AcOH en vacío, se recoge el resto con agua, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua y se seca. Se obtienen 2,8 g del compuesto esperado.

Preparación 3.2

5 3-bromo-7-clorocinolin-4(*1H*)-ona.

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

A una mezcla de 1,8 g del compuesto de la preparación 2.2 en 15 ml de AcOH, se añaden 1,26 g de EtOK y se calienta a reflujo. Se añade, gota a gota, una disolución de 0,77 ml de bromo en 5 ml de AcOH y se calienta a reflujo durante 3 horas. Se concentra el AcOH en vacío, se recoge el resto con agua, se filtra con succión el precipitado formado, se lava con agua y se seca. Se obtienen 2,4 g del compuesto esperado.

10

Preparación 3.3

3-bromocinolin-4(*1H*)-ona.

(VI) : $R_3 = \text{H}$; Hal = Br.

15

Compuesto preparado según el modo de operación descrito en la preparación 3.1.

Preparación 3.4

3-yodo-8-metoxicinolin-4(*1H*)-ona.

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

A una mezcla de 9,5 g del compuesto de la preparación 2.1 y 13,91 g de fenil[bis(2,2,2-trifluoroacetoxi)]- λ^3 -yodano en 270 ml de DCM se añaden 8,2 g de yodo y 5,19 ml de piridina. Se deja con agitación una noche a TA. Se filtra con succión el precipitado formado, se lava con n-pentano y se seca. Se obtienen 13,2 g del compuesto esperado.

20

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

Preparación 4.1

3-bromo-8-metoxi-1-pentilcinolin-4(*1H*)-ona.

(II) : $X = \text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = 8\text{-OMe}$; Hal = Br.

Se enfría a 0-5°C una suspensión de 0,33 g de NaH al 60% en aceite, en 15 ml de DMF, se añade, gota a gota, una disolución de 1,4 g del compuesto de la preparación 3.1 en 15 ml de DMF y una disolución de 1,08 ml de 1-yodopentano en 10 ml de DMF y se calienta a 75°C durante 3 horas. 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 MgSO_4 y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con el gradiente de la mezcla ciclohexano/AcOEt de (80/20; v/v) a (50/50 ; v/v). Se obtienen 0,65 g del compuesto esperado.

30

35

Preparación 4.2

3-bromo-7-cloro-1-(5,5,5-trifluoropentil)cinolin-4(*1H*)-ona.

(II) : $X = \text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-}$, $R_2 = \text{CF}_3$, $R_3 = 7\text{-Cl}$; Hal = Br.

Se enfría de 0 a 5°C una suspensión de 0,55 g de NaH al 60% en aceite, en 20 ml de DMF, se añade, gota a gota, una disolución de 2,4 g del compuesto de la preparación 3.2 en 30 ml de DMF, una disolución de 2,8 mg de 5-bromo-1,1,1-trifluoropentano en 10 ml de DMF y se calienta a 75°C durante 3 horas. 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 en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con el gradiente de la mezcla ciclohexano/AcOEt de (80/20; v/v) a (40/60; v/v). Se obtienen 1,4 g del compuesto esperado.

Preparación 4.3

N-[3-(3-bromo-8-metoxi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il)propil]metanosulfonamida.

(II) : X = -(CH₂)₃-, , R₂ = -NHSO₂Me, R₃ = 8-OMe ; Hal = Br.

A- 2-[3-(3-Bromo-8-metoxi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il)propil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (XXI).

Se enfría a 0-5° C una suspensión de 0,77 g de NaH al 60% en aceite, en 15 ml de DMF, se añade, gota a gota, una disolución de 3,3 g del compuesto de la preparación 3.1 en 50 ml de DMF, una disolución de 5,2 g de 2-(3-bromopropil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona en 20 ml de DMF y se calienta a 75 °C durante 6 horas y se deja que vuelva a TA durante una noche.

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 en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con el gradiente de la mezcla ciclohexano/AcOEt de (90/10 ; v/v) a (40/60 ; v/v). Se obtienen 5 g del compuesto esperado.

B- 1-(3-Aminopropil)-3-bromo-8-metoxicinolin-4(1*H*)-ona (XIX).

A una disolución de 3 g del compuesto de la etapa anterior en 20 ml de MeOH se añaden 0,66 ml de hidrazina monohidrato y se calienta a reflujo durante 4 horas. Se concentra la mezcla de reacción en vacío, se recoge el resto con una disolución de NaOH al 10%, se extrae con DCM, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente en vacío. Se obtienen 1,87 g del compuesto esperado.

C- *N*-[3-(3-bromo-8-metoxi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il)propil] metanosulfonamida.

Se deja una noche con agitación a TA una mezcla de 1,87 g del compuesto de la etapa anterior, 1,84 ml de trietilamina y 0,51 ml de cloruro de metanosulfonilo en 75 ml de DCM. Se lava la mezcla de reacción con una disolución de HCl al 10 %, con una disolución de NaOH al 10 %, se filtra con succión el precipitado formado y se seca. Se obtienen 2 g del compuesto esperado.

Preparación 4.4

1,1,1-Trifluoro-N-[3-(3-yodo-8-metoxi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il)propil]metanosulfonamida.

(II) : X = $-(CH_2)_3-$; R₂ = $-NH SO_2 CF_3$; R₃ = 8-OMe ; Hal = I

- 5 Se enfría a 5°C una suspensión de 0,3 g de NaH al 60% en aceite en 5 ml de DMF, se añade, gota a gota, una disolución de 0,75 g del compuesto de la preparación 3.4 en 10 ml de DMF, una disolución de 2 g del compuesto de la preparación 7 en 10 ml de DMF y se deja con agitación dejando que la temperatura suba a TA. Se calienta a 100°C durante 48 horas. Se vierte la mezcla de reacción en agua, se extrae con DCM, se lava la
- 10 fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con el gradiente de la mezcla ciclohexano/AcOEt de (80/20; v/v) a (50/50; v/v). Se obtiene el compuesto esperado.

Preparación 4.5

- 15 8-Fluoro-3-yodo-1-(3-metoxi-3-metilbutil)cinolin-4(1*H*)-ona.

(II) : X = $-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$; R₂ = $-OCH_3$; R₃ = 8-F ; Hal = I.

- Se enfría a 5°C una mezcla de 0,72 g de 8-fluoro-3-yodocinolin-4(1*H*)-ona y 0,48 ml de 3-metoxi-3-metilbutan-1-ol en 20 ml de THF, se añaden 0,97 g de trifenilfosfina, lentamente 0,65 g de dietilazodicarboxilato y se deja una noche con
- 20 agitación a TA. Se concentra la mezcla de reacción en vacío y se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano/AcOEt (75/25; v/v) y con AcOEt. Se obtiene el compuesto esperado.

Preparación 4.6

N-[2-(3-yodo-8-metoxi-4-oxocinolin-1(4*H*))etil]metanosulfonamida.

- 25 (II) : X = $-(CH_2)_2-$; R₂ = $-NH SO_2 Me$; R₃ = 8-OMe ; Hal = I.

A- 2-[2-(3-Yodo-8-metoxi-4-oxocinolin-1(4*H*))etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (XXI).

- Se enfría a 5°C una mezcla de 2 g del compuesto de la preparación 3.4 y 2,5 g de 2-(2-hidroxietil)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona en 50 ml de THF, se añaden 3,47 g de trifenilfosfina y lentamente 2,3 g de dietilazodicarboxilato. Después de 45 minutos con
- 30 agitación a TA, se concentra la mezcla de reacción en vacío, se recoge el resto con DCM y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 3,15 g del compuesto esperado.

B- Hidrocloruro de 1-(2-aminoetil)-3-yodo-8-metoxicinolin-4(1*H*)-ona (XIX).

- 35 A una disolución de 1,5 g del compuesto de la etapa anterior en 12 ml de MeOH se añaden 0,31 ml de hidrazina monohidrato y se calienta a 65°C durante 3 horas. Se concentra la mezcla de reacción en vacío, se recoge el resto con una disolución de NaOH al 10%, se extrae con DCM, se lava la fase orgánica con una disolución saturada

de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente en vacío. Se disuelve el producto así obtenido en una mezcla DCM/MeOH, se añade éter clorhídrico 2 N y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,88 g del compuesto esperado.

C- N-[2-(3-yodo-8-metoxi-4-oxocinolin-1(4*H*))etil]metanosulfonamida.

Se deja 48 horas con agitación a TA una mezcla de 0,4 g del compuesto de la etapa anterior, 0,58 ml de trietilamina y 0,09 ml de cloruro de metanosulfonilo en 20 ml de DCM. Se diluye la mezcla de reacción mediante la adición de una mezcla DCM/agua y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,21 g del compuesto esperado.

5. Preparaciones de los compuestos de fórmula (VIII).

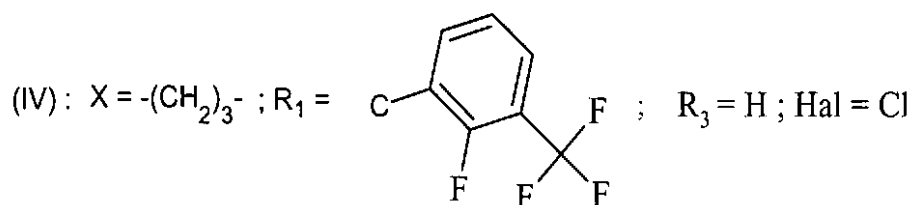
3-bromo-1-(3-cloropropil)cinolin-4(1*H*)-ona.

(VIII) : X = -(CH₂)₃-, R₃ = H, Hal = Cl

Se enfría a 5°C una suspensión de 1,06 g de NaH al 60% en aceite en 80 ml de DMF, se añade, gota a gota, una disolución de 4 g del compuesto de la preparación 3.3 en 50 ml de DMF, una disolución de 2,64 ml de 1-bromo-3-cloropropano en 50 ml de DMF y se deja una noche con agitación dejando que la temperatura suba a TA. 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 en vacío. Se obtienen 4,9 g del compuesto esperado.

6. Preparaciones de los compuestos de fórmula (IV).

1-(3-cloropropil)-3-[2-fluoro-(3-trifluorometil)fenil]cinolin-4(1*H*)-ona.



A una mezcla de 1,4 g del compuesto de la preparación 5 en 90 ml de una mezcla de tolueno/MeOH (70/30 ; v/v), se añaden 1,16 g de ácido (2-fluoro-3-trifluorometilfenil) borónico y 7,66 ml de una disolución 2M de Na₂CO₃. Se hace burbujear nitrógeno en la mezcla de reacción durante 30 minutos, se añaden 1,07 g de Tetraquis y se calienta a reflujo durante 1 hora 30 minutos. Se filtra la mezcla de reacción sobre Celite[®] y se concentra el filtrado en vacío. Se extrae el resto con DCM, se lava la fase orgánica con una disolución de 10% de NaOH, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano/AcOEt (70/30; v/v) a 100% de AcOEt. Se obtienen 3,3 g del compuesto esperado.

7. Preparaciones de los compuestos de fórmula (VII).

N-(3-bromopropil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida.

(VII) : X = -(CH₂)₃-; Y = Br ; R₂ = -NHSO₂CF₃.

A una disolución de 2 g de 3-bromopropan-1-amina en 180 ml de DCM, se añaden, bajo atmósfera de nitrógeno, 5,1 ml de trietilamina, 1,06 ml de cloruro de trifluorometanosulfonilo y se deja una noche con agitación a TA. Se lava la mezcla de reacción con una disolución tampón pH = 2, con una disolución saturada de NaCl, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente en vacío. Se obtienen 0,48 g del compuesto esperado en forma de aceite.

EJEMPLO 1 : Compuesto N°2

3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-1-pentilcinolin-4(*1H*)-ona.

A una disolución de 0,15 g del compuesto de la Preparación 4.1 en 10 ml de una mezcla de tolueno/MeOH (70/30 ; v/v), se añaden 0,11 g de ácido [2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]borónico y 0,76 ml de una disolución 2M de Na₂CO₃. Se hace burbujear nitrógeno en la mezcla de reacción durante 20 minutos, se añaden 0,11 g de Tetraquis y se calienta a 80°C durante 18 horas. Se filtra la mezcla de reacción sobre Celite® y se lava con AcOEt. Se lava el filtrado con 30 ml de NaOH al 10%, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evaporan los disolventes en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con el gradiente de la mezcla ciclohexano/AcOEt de (90/10; v/v) a (70/30 ; v/v). Se obtienen 0,11 g del compuesto esperado, F = 82-84°C.

RMN ¹H : DMSO-*d*₆ (250 MHz) : δ (ppm) : 0,84 : t : 3H; 1,22 - 1,42 : m: 4H ; 1,69 - 1,95 : m: 2H; 4,03 : s: 3H; 4,61 - 4,86 : m: 2H; 7,42 - 7,61 : m: 3H; 7,74 - 8,00 : m: 3H.

EJEMPLO 2 : Compuesto N°17

7-cloro-3-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(5,5,5-trifluoropentil)-4a,8a-dihidrocínolin-4(*1H*)-ona.

A una disolución de 0,25 g del compuesto de la Preparación 4.2 en 13 ml de una mezcla de tolueno/MeOH (70/30 ; v/v), se añaden 0,16 g de ácido [2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]borónico y 1,08 ml de una disolución 2M de Na₂CO₃. Se hace burbujear nitrógeno en la mezcla de reacción durante 20 minutos, se añaden 0,15 g de Tetraquis y se calienta a 80°C durante 18 horas. Se filtra la mezcla de reacción sobre Celite® y se lava con AcOEt. Se lava el filtrado con 30 ml de NaOH al 10%, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evaporan los disolventes en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con el gradiente de la mezcla ciclohexano/AcOEt de (90/10; v/v) a (70/30; v/v). Se obtienen 0,19 g del compuesto esperado, F = 137-138°C.

RMN ¹H : DMSO-*d*₆ (250 MHz) : δ (ppm) : 1,46 - 1,71 : m: 2H; 1,78 - 2,01 : m: 2H; 2,16 - 2,42 : m: 2H; 4,57 : t: 2H; 7,55 - 7,64 : m, 1 H ; 7,69 : t : 1H; 7,77 - 7,85 : m: 1H; 7,94 - 8,04 : m; 1H; 8,17 - 8,26 : m: 2 H.

EJEMPLO 3 : Compuesto N°7

3-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-[3-(metiltio)propil]cinolin-4(1H)-ona.

Se calienta a reflujo durante 18 horas una mezcla de 0,33 g del compuesto de la Preparación 6, de 0,12 g de metanotiolato de sodio, en 5 ml de etanol y se deja 24 horas con agitación. Se concentra la mezcla de reacción en vacío, se extrae el resto con DCM, se lava la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora el disolvente en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con el gradiente de la mezcla ciclohexano/AcOEt de (80/20; v/v) a (50/50; v/v). Se obtienen 0,21 g del compuesto esperado, F = 80-83°C.

RMN ¹H: DMSO-*d*₆ (250 MHz,) : δ (ppm) : 1,99 : s: 3H; 2,02 - 2,16 : m: 2H; 2,55: t : 2H; 4,52 - 4,67 : m: 2H; 7,43 - 7,60 : m: 2H; 7,77 - 8,01 : m: 4H ; 8,13 - 8,25 : m: 1H.

EJEMPLO 4 : Compuesto N°18

N-(3-[3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il]propil)metanosulfonamida.

A una disolución de 0,3 g del compuesto de la Preparación 4.3 en 15 ml de una mezcla tolueno/MeOH (70/30 ; v/v), se añaden 0,19 g de ácido [2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]borónico y 1,27 ml de una disolución 2M de Na₂CO₃. Se hace burbujear nitrógeno en la mezcla de reacción durante 20 minutos, se añaden 0,18 g de Tetraquis y se calienta a 75°C durante una noche. Se filtra la mezcla de reacción sobre Celite®, se lava el filtrado con una disolución de NaOH al 10%, con una disolución saturada de NaCl, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evaporan los disolventes en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla H₂O/MeOH (50/50; v/v). Se obtienen 0,085 g del compuesto esperado, F = 62-64°C.

RMN ¹H: DMSO-*d*₆ (250 MHz,) : δ (ppm) : 1.98-2.10 : m: 2H; 2,88 : s: 3H; 3.00-3.10 : m: 2H; 4,05 : s: 3H; 4.75-4.85 : m: 2H; 7,08 : t : 1H; 7.50-7.60 : m: 3H; 7.80-8.00 : m: 3H.

EJEMPLO 5 : Compuesto N°33

3-(2,3-Diclorofenil)-1-[2-(etilsulfinil)etil]-8-metoxicinolin-4(1*H*)-ona. Se enfría a 5°C una disolución de 0,104 g del compuesto N° 32 en 3 ml de ácido acético, se añaden 0,03 ml de una disolución al 30% de H₂O₂ en agua y se deja 2 horas con agitación dejando que la temperatura suba a TA. Se concentra la mezcla de reacción en vacío, se extrae el resto con DCM, se lava la fase orgánica con una disolución de NaOH al 10%, con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente en vacío. Se obtienen 0,047 g del compuesto esperado después de cristalización en la mezcla DCM/éter, F = 128-130°C.

EJEMPLO 6 : Compuesto N°34

3-(2,3-Diclorofenil)-1-[2-(etilsulfonil)etil]-8-metoxicinolin-4(1*H*)-ona.

Se enfría a 5°C una disolución de 0,245 g de ácido 3-cloroperbenzoico en 5 ml de DCM, se añade gota a gota una disolución de 0,16 g del compuesto N° 32 en 10 ml de DCM y se deja 1 hora 30 minutos con agitación dejando que la temperatura suba a TA. Se lava la mezcla de reacción con una disolución de NaOH al 10%, con una disolución saturada de NaCl, se seca la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente en vacío. Se obtienen 0,15 g del compuesto, F = 127-129°C.

EJEMPLO 7 : Compuesto N°60

8-Fluoro-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(3-metoxi-3-metilbutil)cinolin-4(1*H*)-ona.

A una disolución de 0,4 g del compuesto de la Preparación 4.5 en 25 ml de una mezcla tolueno/MeOH (70/30 ; v/v), se añaden 0,25 g de ácido [2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]borónico y 1,5 ml de una disolución 2M de Na₂CO₃. Se hace burbujear nitrógeno en la mezcla de reacción durante 10 minutos, se añaden 0,24 g de Tetraquis y se calienta 65°C durante 1 hora y 30 minutos y se agita una noche a TA. Se filtra la mezcla de reacción sobre Celite® y se concentra el filtrado en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con el gradiente de la mezcla ciclohexano/AcOEt de (90/10 ; v/v) y luego (65/35; v/v) hasta (20/80; v/v). Se obtienen 0,24 g del compuesto esperado.

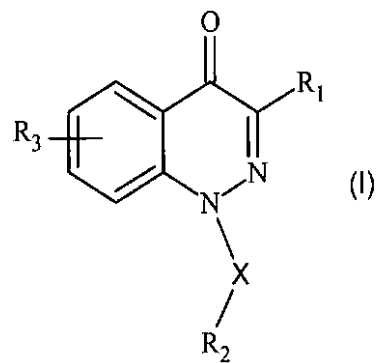
EJEMPLO 8 : Compuesto N°55

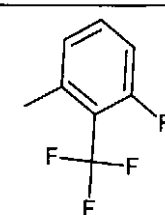
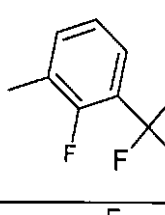
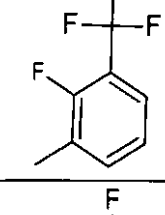
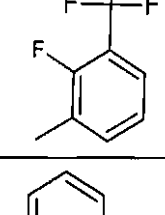
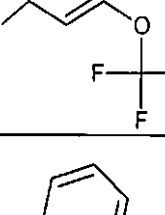
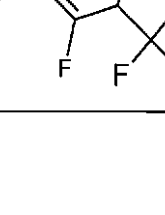
N-(2-{3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il}etil)metanosulfonamida.

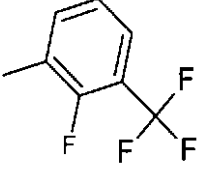
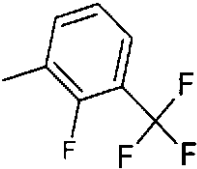
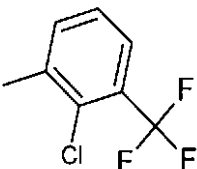
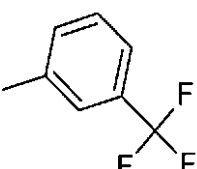
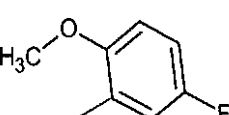
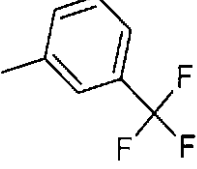
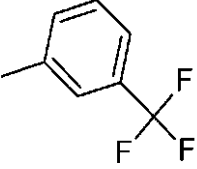
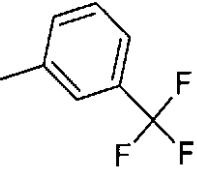
A una disolución de 0,21 g del compuesto de la Preparación 4.6 en 12 ml de una mezcla tolueno/MeOH (75/25; v/v), se añaden 0,124 g de ácido [2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]borónico y 0,74 ml de una disolución 2M de Na₂CO₃. Se hace burbujear nitrógeno en la mezcla de reacción durante 10 minutos, se añaden 0,115 g de Tetraquis y se calienta a 65°C durante 1 hora y 30 minutos. Se filtra la mezcla de reacción sobre Celite® y se concentra el filtrado en vacío. Se cromatografía el resto en gel de sílice eluyendo con la mezcla ciclohexano/AcOEt de (85/15; v/v) y con AcOEt. Se recoge el producto obtenido en una mezcla éter/DCM y se filtra con succión el precipitado formado. Se obtienen 0,045 g del compuesto esperado.

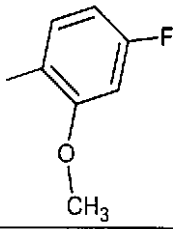
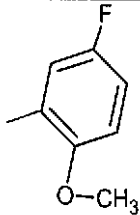
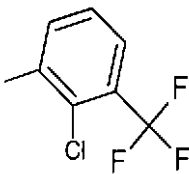
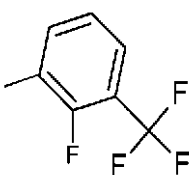
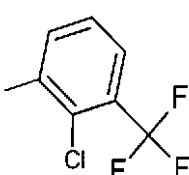
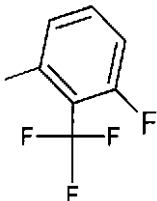
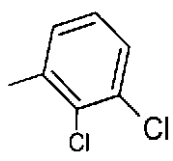
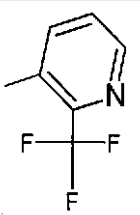
La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención, obtenidos según los modos de operación descritos en los Ejemplos anteriores.

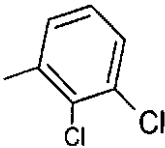
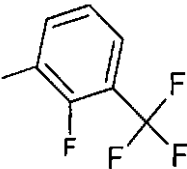
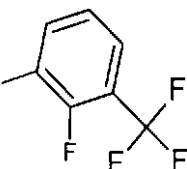
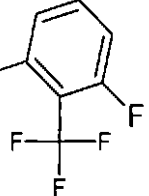
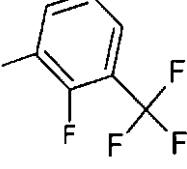
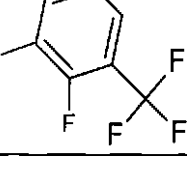
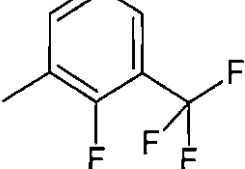
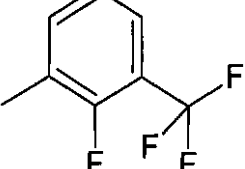
TABLA I

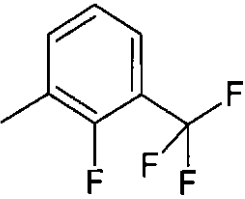
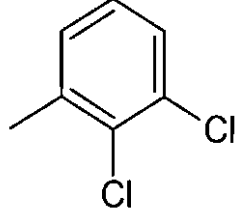
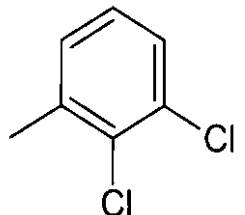
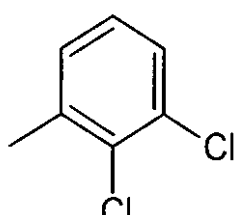
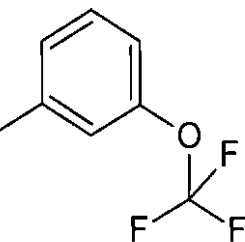
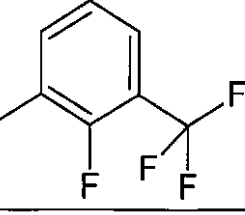
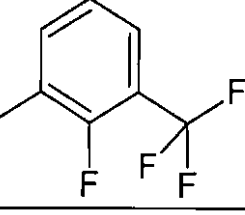


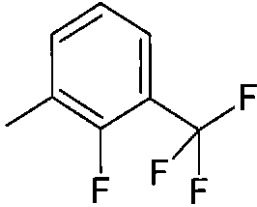
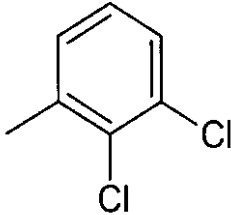
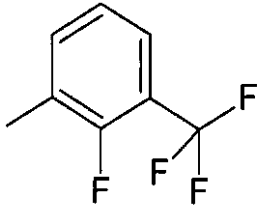
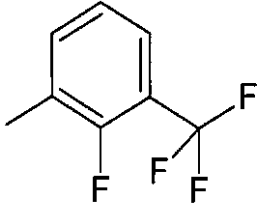
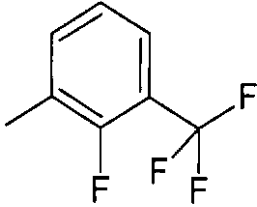
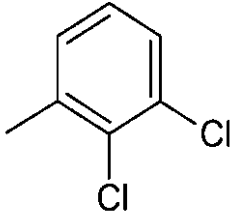
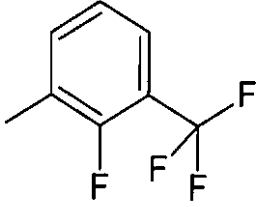
Compuesto No.	R ₁	-X-R ₂	R ₃	Sal F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) Condiciones
1		-(CH ₂) ₄ -CH ₃	8-OCH ₃	- - 409 ; 1,99 C
2		-(CH ₂) ₄ -CH ₃	8-OCH ₃	- 82-84°C 409 ; 11,07 B
3		-(CH ₂) ₄ -CH ₃	H	- 78-80°C 379 ; 11,01 A
4		-(CH ₂) ₄ -CF ₃	H	- 118-120°C 433 ; 10,47 A
5		-(CH ₂) ₄ -CH ₃	8-OCH ₃	- 50-52°C 407 ; 2,24 C
6		-(CH ₂) ₃ -CF ₃	H	- 96-99°C 419 ; 10,22 A

Compuesto No.	R ₁	-X-R ₂	R ₃	Sal F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) Condiciones
7		-(CH ₂) ₃ -S-CH ₃	H	- 80-83°C 397 ; 10,08 A
8		-(CH ₂) ₄ -F	H	- 91-93°C 383 ; 9,74 A
9		-(CH ₂) ₄ -CH ₃	H	- 90-91°C 425 ; 11,57 A
10		-(CH ₂) ₄ -CF ₃	H	- 80-81°C 415 ; 10,94 A
11		-(CH ₂) ₄ -CF ₃	H	- 97-98°C 395 ; 9,5 A
12		-(CH ₂) ₃ -Cl	H	- - 367 ; 10,45 A
13		-(CH ₂) ₄ -CH ₃	H	- 53-55°C 361 ; 18,48 A
14		-(CH ₂) ₃ -S-CH ₃	H	- - 379 ; 10,64 A

Compuesto No.	R ₁	-X-R ₂	R ₃	Sal F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) Condiciones
15		-(CH ₂) ₃ -CF ₃	H	- - 381 ; 9,25 A
16		-(CH ₂) ₃ -CF ₃	H	- 118-121°C 381 ; 9,24 A
17		-(CH ₂) ₄ -CF ₃	7-Cl	- 137-138°C 483 ; 1,96 C
18		-(CH ₂) ₃ -NHSO ₂ Me	8-OCH ₃	- 62-64°C 474 ; 1,41 C
19		-(CH ₂) ₃ -NHSO ₂ Me	8-OCH ₃	- 95-98°C 490 ; 1,42 C
20		-(CH ₂) ₃ -NHSO ₂ Me	8-OCH ₃	- 66-68°C 474 ; 1,31 C
21		-(CH ₂) ₃ -NHSO ₂ Me	8-OCH ₃	- 66-68°C 456 ; 1,35 C
22 A		-(CH ₂) ₃ -NHSO ₂ Me	8-OCH ₃	HCl 187-189°C 457 ; 1,23 C

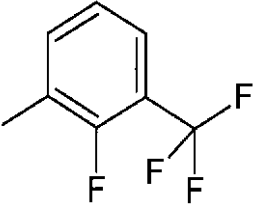
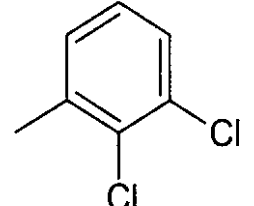
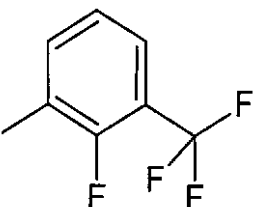
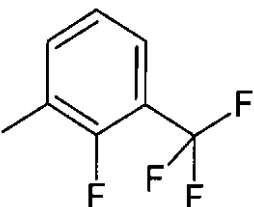
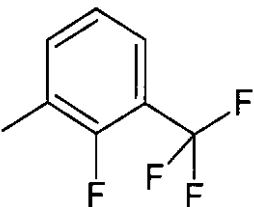
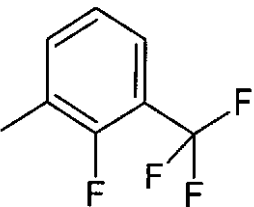
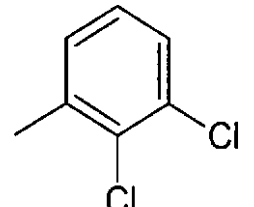
Compuesto No.	R ₁	-X-R ₂	R ₃	Sal F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) Condiciones
23		-(CH ₂) ₃ -NHSO ₂ Me	7-CF ₃	- 80-83°C 494 ; 1,52 C
24		-(CH ₂) ₃ -SO ₂ Me	8-OCH ₃	- 138-139 459 ; 1,41 C
25		-(CH ₂) ₃ -NHSO ₂ Me	7-CF ₃	- 128-130 512 ; 1,57 C
26		-(CH ₂) ₃ -NHSO ₂ Me	7-CF ₃	- - 512 ; 1,49 C
27		-(CH ₂) ₃ -NHSO ₂ Me	H	- 149-152 444 ; 1,32 C
28		-(CH ₂) ₃ -NHSO ₂ Me	7-OCH ₃	- 54-56
29		(CH ₂) ₂ -S-CH ₂ -CH ₃	8-OCH ₃	- 73-75 427 ; 1,92 C
30		(CH ₂) ₂ -SO-CH ₂ -CH ₃	8-OCH ₃	- 99-101 443 ; 1,33 C

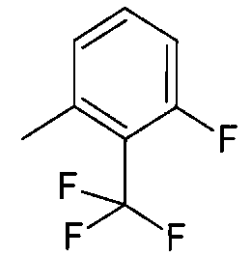
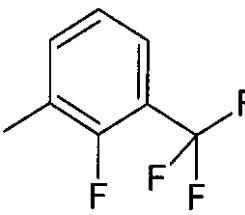
Compuesto No.	R ₁	-X-R ₂	R ₃	Sal F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) Condiciones
31		(CH ₂) ₂ -SO ₂ -CH ₂ -CH ₃	8-OCH ₃	- 138-139 459 ; 1,5 C
32		(CH ₂) ₂ -S-CH ₂ -CH ₃	8-OCH ₃	- - 409 ; 1,89 C
33		(CH ₂) ₂ -SO-CH ₂ -CH ₃	8-OCH ₃	- 128-130 425 ; 1,26 C
34		(CH ₂) ₂ -SO ₂ -CH ₂ -CH ₃	8-OCH ₃	- 127-129 441 ; 1,44 C
35		(CH ₂) ₃ -NH-SO ₂ -CH ₃	8-OCH ₃	- 98-101 472 ; 1,58 C
36		(CH ₂) ₃ -NH-SO ₂ -CF ₃	8-OCH ₃	- 127-130 528 ; 1,76 C
37		(CH ₂) ₃ -NH-CO-CF ₃	8-OCH ₃	- 51-53 492 ; 1,65 C

Compuesto No.	R ₁	-X-R ₂	R ₃	Sal F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) Condiciones
38		(CH ₂) ₃ -NH-SO ₂ -CH ₃	7-Cl	- 155-157 478 ; 1,5 C
39		(CH ₂) ₃ -N(CH ₃)-SO ₂ -CH ₃	8-OCH ₃	- 179-181 470 ; 1,51 C
40		(CH ₂) ₂ -S-CH ₂ -CH ₃	8-OCF ₃	- - 481 ; 2,1 C
41		(CH ₂) ₂ -S-CH ₂ -CH ₃	7-Cl	- 117-119 431 ; 2 C
42		(CH ₂) ₂ -SO ₂ -CH ₂ -CH ₃	7-Cl	- 183-184 469 ; 1,56 C
43		(CH ₂) ₂ -S-CH ₂ -CH ₃	7-Cl	- 75-77 413 ; 1,94 C
44		(CH ₂) ₃ -N(CH ₃)-CO-CF ₃	8-OCH ₃	- - 506 ; 1,77 C

25

Compuesto No.	R ₁	-X-R ₂	R ₃	Sal F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) Condiciones
45		(CH ₂) ₃ -NH-SO ₂ -CH ₃	7-Cl	- 177-179 478 ; 1,41 C
46		(CH ₂) ₂ -S-CH ₂ -CH ₃	7-Cl	- 66-68 429 ; 2,11 C
47		(CH ₂) ₂ -SO-CH ₂ -CH ₃	7-Cl	- 75-77 429 ; 1,34 C
48		(CH ₂) ₂ -SO ₂ -CH ₂ -CH ₃	7-Cl	- 76-79 445 ; 1,51 C
49		(CH ₂) ₂ -S-CH ₂ -CH ₃	8-OCH ₃	- 86-89 425 ; 2,07 C
50		(CH ₂) ₂ -SO ₂ -CH ₂ -CH ₃	8-OCH ₃	- 130-132 457 ; 1,64 C
51		(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	8-OCH ₃	- 134-135 393 ; 1,7 C

Compuesto No.	R ₁	-X-R ₂	R ₃	Sal F°C ; MH ⁺ ; tr (min.) Condiciones
52		(CH ₂) ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	8-OCH ₃	- 90-93 411 ; 1,75 C
53		(CH ₂) ₃ -NH-SO ₂ -N- (CH ₃) ₂	8-OCH ₃	- 62-65 485 ; 1,51 C
54		(CH ₂) ₃ -NH-SO ₂ -CHF ₂	8-OCH ₃	- - 510 ; 1,66 C
55		(CH ₂) ₂ -NH-SO ₂ -CH ₃	8-OCH ₃	145-146 460 ; 1,73 C
56		(CH ₂) ₂ -CO-N(CH ₃) ₂	8-OCH ₃	- - 438 ; 1,73 C
57		(CH ₂) ₂ -C(CH ₃) ₂ -OCH ₃	8-OCH ₃	- - 439 ; 2,17 C
58		(CH ₂) ₂ -C(CH ₃) ₂ -OCH ₃	8-OCH ₃	- - 421 ; 2,13 C

Compuesto No.	R ₁	-X-R ₂	R ₃	Sal F [°] C ; MH ⁺ ; tr (min.) Condiciones
59		(CH ₂) ₂ -C(CH ₃) ₂ -OCH ₃	8-OCH ₃	- - 439 ; 2,07 C
60		(CH ₂) ₂ -C(CH ₃) ₂ -OCH ₃	8-F	- - 427 ; 2,2 C

5

10

15

20

Los compuestos según la invención han mostrado una afinidad muy buena in vitro (CI50 < 500 nM) por los receptores CB₂ humano 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 bien de tejidos de roedor, bien de líneas celulares recombinantes en las que se han expresado los receptores CB₂ humanos (Munro et al., Nature 1993, 365, 61-65). La afinidad de los compuestos se expresa en forma de CI50 (concentración que causa una inhibición de 50% de la unión específica del ligando tritiado utilizado in vitro).

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

La naturaleza agonista de los compuestos según la invención se ha demostrado en los modelos de inhibición de la adenilato-ciclasa (estimulada por 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.

La naturaleza antagonista de los compuestos según la invención se ha demostrado en los modelos de reversión 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.

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

5 Los compuestos según la invención poseen igualmente una buena afinidad *in vivo* por los receptores CB₂ presentes a nivel del bazo de ratón cuando se administran por vía oral. Los ensayos se realizaron 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 en forma de DE50 (dosis que causa una inhibición de 50% de la unión específica del ligando tritiado utilizado *ex vivo*).

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

Según uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales, farmacéuticamente aceptable para la preparación de medicamentos destinados a prevenir o a tratar cualquier patología humana y/o para uso veterinario. Así, los compuestos según la invención pueden utilizarse en el hombre o en animales (principalmente en 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.

Se pueden citar por ejemplo las enfermedades o afecciones siguientes :

- Los trastornos del sistema inmunitario : principalmente las enfermedades auto-inmunes incluyendo de manera no exhaustiva : psoriasis, lupus eritematoso, enfermedades del tejido conjuntivo o conectivitis, síndrome de Sjögren, espondilartritis anquilosante, poliartritis reumatoide, artritis reactiva, espondilartritis indiferenciada, enfermedad de Charcot, enfermedad de Behcet, anemias auto-inmunes hemolíticas, esclerosis en placas, esclerosis lateral amiotrófica, amilosis, rechazo de injertos, y las enfermedades que afectan la línea plasmocitaria ;

- Las enfermedades alérgicas : principalmente hipersensibilidad retardada o inmediata, asma, rinitis alérgica, dermatitis de contacto y conjuntivitis alérgica ;

- Las enfermedades infecciosas parasitarias, virales o bacterianas incluyendo principalmente SIDA y meningitis ;

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

35 - Las enfermedades crónicas del hígado de origen alcohólico, cirrosis, viral y tóxica así como esteatohepatitis de origen no alcohólico y cáncer primario del hígado ;

- Las enfermedades inflamatorias : principalmente 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 colitis ulcerosa pancreatitis aguda

- Las enfermedades óseas y osteoporosis.

- El dolor : principalmente dolores crónicos de tipo inflamatorio, dolores neuropáticos y dolores agudos periféricos.

- Las afecciones oculares : principalmente hipertensión ocular y 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.

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

El compuesto de fórmula (I) según la invención puede utilizarse como medicamento para el tratamiento o la prevención de migraña, estrés, enfermedades de origen psicosomático, crisis de ataques de pánico, epilepsia, trastornos del movimiento, vértigos, vómitos, náuseas en particular las debidas a una quimioterapia.

- La migraña, estrés, enfermedades de origen psicosomático, crisis de pánico (ataque de pánico o crisis de angustia aguda), epilepsia, trastornos del movimiento, vértigos, vómitos, náuseas en particular las debidas a una quimioterapia.

- Las enfermedades cardiovasculares en particular hipertensión, arteriosclerosis, crisis cardiaca, isquemia cardiaca.

- La isquemia renal.

- Los cánceres : principalmente los tumores benignos de la piel, papilomas y tumores cancerosos, tumores de la próstata, tumores cerebrales (ejemplos: glioblastomas, médulo-epiteliomas, meduloblastomas, neuroblastomas, tumores de origen embrionario, astrocitomas, astroblastomas, ependimomas, oligodendrogliomas, tumor del plexo, neuro-epiteliomas, tumor de la epífisis, ependimoblastomas, neuroectodérmico, meningiomas malignos, sarcomatosis, melanomas malignos, schwannomas).

- Los trastornos gastro-intestinales, trastornos diarreicos, úlceras, trastornos vesicales y urinarios, nefritis, trastornos de origen endocrino, choque hemorrágico, choque séptico, enfermedad de Raynaud y trastornos de la fertilidad.

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

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

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.

Los compuestos de fórmula (I) anteriores, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse en dosis diarias de 0,01 a 100 mg por kg de peso corporal del mamífero que se va a tratar, preferentemente en dosis diarias de 0,1 a 50 mg/kg. En el ser humano, la dosis puede variar preferentemente de 0,1 a 4.000 mg al día, más particularmente de 0,5 a 1.000 mg, según la edad del sujeto que se va a tratar o del tipo de tratamiento : profiláctico o curativo.

Así, según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto de 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, mezclados con soportes farmacéuticos clásicos, a animales y seres humanos.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, 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, pueden utilizarse los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

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

	Compuesto según la invención	:	50,0 mg
	Manitol	:	223,75 mg
	Croscarmelosa sódica	:	6,0 mg
	Almidón de maíz	:	15,0 mg
5	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, preferentemente de 0,02 a 50 mg/kg.

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

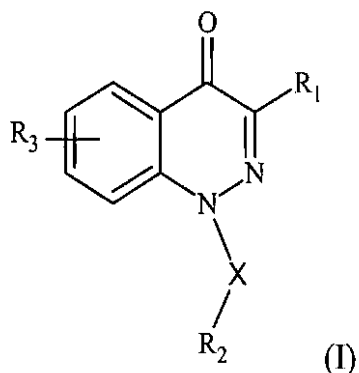
15 La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

20 Además, los compuestos según la invención, tal cual o en forma radiomarcada, pueden utilizarse como herramientas farmacológicas en el ser humano o en el animal, para la detección y el marcaje de los receptores de los cannabinoides CB₂.

REIVINDICACIONES

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



en la que :

- X representa un radical bivalente alquileno(C₂-C₅) no sustituido o sustituido una o varias veces con un grupo Alk ;

- R₁ representa :

. un fenilo 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 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 átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk o bien un grupo elegido entre -S-Alk, -SO-Alk, -SO₂-Alk, -CO-N(R₄)-Alk, -N(R₄)SO₂-Alk, -N(R₄)CO-Alk, -N(R₄)SO₂-N(Alk)₂;

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

- R₄ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₄) ;

- 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. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la que:

- X representa un radical bivalente alquileo(C₂-C₅) no sustituido o sustituido una o varias veces con un grupo Alk ;

- R₁ representa :

. un fenilo sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk;

. un piridilo sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo Alk ;

- R₂ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk, un grupo -S-Alk, un grupo -SO-Alk, un grupo -SO₂Alk, un grupo -CO-N(R₄)-Alk, un grupo -N(R₄)SO₂-Alk, un grupo -N(R₄)CO-Alk, un grupo -N(R₄)-SO₂-N(Alk)₂ ;

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

- R₄ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₄) ;

- 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. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la que :

- X representa un radical bivalente alquileo(C₂-C₅) no sustituido o sustituido una o varias veces con un metilo ;

- R₁ representa : 3-fluoro-2-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 2-cloro-3-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, 2,3-diclorofenilo, 2-trifluorometil)piridin-3-ilo ;

- R₂ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, de cloro, un radical trifluorometilo, un grupo -OCH₃, un grupo -OCH₂CH₃, un grupo -S-CH₃, un grupo -S-CH₂-CH₃, un grupo -SO-CH₂-CH₃, un grupo -SO₂CH₃, un grupo -SO₂CH₂CH₃, un grupo -NHSO₂CH₃, un grupo -NHSO₂-CF₃, un grupo -NHSO₂CHF₂, un grupo -N(CH₃)-SO₂CH₃, un grupo -NH-CO-CF₃, un grupo -N(CH₃)-CO-CF₃, un grupo -NH-SO₂-N(CH₃)₂, un grupo -CO-N(CH₃)₂, situados en posición terminal de la cadena alquilo ;

- R₃ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metilo, un grupo metoxi o un radical trifluorometilo ;

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

4. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (I) elegido entre :

- 3-[3-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-1-pentilcinolin-4(1H)-ona

- 3-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-1-pentilcinolin-4(1H)-ona ;

- 3-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-pentilcinolin-4(1*H*)-ona ;
- 3-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(5,5,5-trifluoropentil)cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 8-Metoxi-1-pentil-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 3-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(4,4,4-trifluorobutil)cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 5 - 3-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-[3-(metiltio)propil]cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 1-(4-Fluorobutil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 3-[2-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-1-pentilcinolin-4(1*H*)-ona ;
- 3-[3-(Trifluorometil)fenil]-1-(5,5,5-trifluoropentil)cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 3-[2-Metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-1-(5,5,5-trifluoropentil)cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 10 - 1-(3-Cloropropil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 1-Pentil-3-[3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 1-[3-(Metiltio)propil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 3-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 3-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-1-(4,4,4-trifluorobutil)cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 15 - 7-Cloro-3-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(5,5,5-trifluoropentil)-4a,8a-dihidrocinaolin-4(1*H*)-ona ;
- N-(3-[3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-4-oxocinaolin-1(4*H*)-il]propil)metanosulfonamida ;
- N-[3-[3-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-4-oxocinaolin-1(4*H*)-il]propil]metanosulfonamida ;
- 20 - N-[3-[3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-4-oxocinaolin-1(4*H*)-il]propil]metanosulfonamida ;
- N-[3-[3-(2,3-diclorofenil)-8-metoxi-4-oxocinaolin-1(4*H*)-il]propil]metanosulfonamida ;
- 25 - N-[3-[8-metoxi-4-oxo-3-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]cinolin-1(4*H*)-il]propil]metanosulfonamida ;
- N-[3-[3-(2,3-diclorofenil)-4-oxo-7-(trifluorometil)cinolin-1(4*H*)-il]propil]metanosulfonamida ;
- 3-[2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(3-metanosulfonil-propil)-8-metoxi-1*H*-
- 30 cinolin-4-ona ;
- N-{3-[3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil]-4-oxo-7-trifluorometil-4*H*-cinolin-1-il]-propil}-metanosulfonamida ;
- N-{3-[3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)-fenil]-4-oxo-7-trifluorometil-4*H*-cinolin-1-il]-propil}-metanosulfonamida ;
- 35 - N-{3-[3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)-fenil]-4-oxo-4*H*-cinolin-1-il]-propil}-metanosulfonamida ;
- N-{3-[3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-7-metoxi-4-oxo-4*H*-cinolin-1-il]-propil}-metanosulfonamida ;

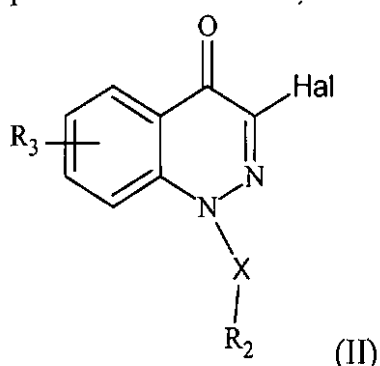
- 1-[2-(Etiltio)etil]-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxicinolin-4(1*H*)-ona ;
- 1-[2-(Etilsulfinil)etil]-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxicinolin-4(1*H*)-ona ;
- 1-[2-(Etilsulfonil)etil]-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxicinolin-4(1*H*)-ona ;
- 5 - 3-(2,3-Diclorofenil)-1-[2-(etiltio)etil]-8-metoxicinolin-4(1*H*)-ona ;
- 3-(2,3-Diclorofenil)-1-[2-(etilsulfinil)etil]-8-metoxicinolin-4(1*H*)-ona ;
- 3-(2,3-Diclorofenil)-1-[2-(etilsulfonil)etil]-8-metoxicinolin-4(1*H*)-ona ;
- N-(3-{8-metoksi-4-oxo-3-[3-(trifluorometoksi)fenil]cinolin-1(4*H*)-il}propil)metanosulfonamida ;
- 10 - 1,1,1-Trifluoro-N-(3-{3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoksi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il}propil)metanosulfonamida ;
- 2,2,2-Trifluoro-N-(3-{3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoksi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il}propil)acetamida ;
- 15 - N-(3-{7-cloro-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-4-oxocinolin-1(4*H*)-il}propil)metanosulfonamida ;
- N-{3-[3-(2,3-diclorofenil)-8-metoksi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il]propil}-N-metilmetanosulfonamida ;
- 1-[2-(Etiltio)etil]-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-(trifluorometoksi)cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 20 - 7-Cloro-1-[2-(etiltio)etil]-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 7-Cloro-1-[2-(etilsulfonil)etil]-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 7-Cloro-3-(2,3-diclorofenil)-1-[2-(etiltio)etil]cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 25 - 2,2,2-Trifluoro-N-(3-{3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoksi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il}propil)-N-metilacetamida ;
- N-(3-{7-cloro-3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-4-oxocinolin-1(4*H*)-il}propil)metanosulfonamida ;
- 7-cloro-1-[2-(etiltio)etil]-3-[3-(trifluorometoksi)fenil]cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 30 - 7-Cloro-3-(2,3-diclorofenil)-1-[2-(etilsulfinil)etil]cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 7-Cloro-3-(2,3-diclorofenil)-1-[2-(etilsulfonil)etil]cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 1-[2-(Etiltio)etil]-8-metoksi-3-[3-(trifluorometoksi)fenil]cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 1-[2-(etilsulfonil)etil]-8-metoksi-3-[3-(trifluorometoksi)fenil]cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 3-(2,3-diclorofenil)-1-(2-etoxietil)-8-metoxicinolin-4(1*H*)-ona ;
- 35 - 1-(2-etoxietil)-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxicinolin-4(1*H*)-ona ;
- N'-{3-[3-(2,3-diclorofenil)-8-metoksi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il]propil}-N,N-dimetilsulfamida ;

- 1,1-difluoro-N-(3-{3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il}propil)metanosulfonamida ;
- N-(2-{3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il}etil)metanosulfonamida ;
- 5 - 3-{3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-4-oxocinolin-1(4*H*)-il}-N,N-dimetilpropanamida ;
- 3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-1-(3-metoxi-3-metilbutil)cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 3-(2,3-diclorofenil)-8-metoxi-1-(3-metoxi-3-metilbutil)cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 10 - 3-[3-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-8-metoxi-1-(3-metoxi-3-metilbutil)cinolin-4(1*H*)-ona ;
- 8-fluoro-3-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(3-metoxi-3-metilbutil)cinolin-4(1*H*)-ona ;

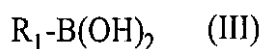
en el estado de base o de sal de adición a un ácido.

- 15 5. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque :

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



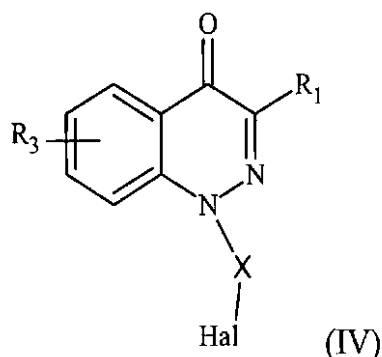
20 en la que X, R₂ y R₃ son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1, y Hal representa un átomo de halógeno con un compuesto de fórmula :



en la que R₁ es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1.

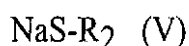
- 25 6. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) en la que R₂ representa un grupo -S-Alk, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque :

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



en la que X, R₁ y R₃ son tales como se han definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1 y Hal representa un átomo de halógeno, con un derivado de alcanotiolato de sodio de fórmula:

5



en la que R₂ es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) en la reivindicación 1.

10

7. Medicamento, caracterizado porque contiene un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o también una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I).

8. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de 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.

15

9. Utilización de un compuesto de 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.

20

10. Utilización según la reivindicación 9 para el tratamiento y la prevención del dolor, enfermedades inflamatorias, enfermedades auto-inmunes, enfermedades alérgicas, enfermedades infecciosas, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, cánceres, enfermedades gastro-intestinales, obesidad, diabetes de tipo II, resistencia a la insulina e inflamación del tejido adiposo.

25

30

Resumen:

La presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I) en la que X representa un radical bivalente alquilenos(C₂-C₅) no sustituido o sustituido una o varias veces con un grupo Alk ; R₁ representa un fenilo, naftilo, piridilo, 1-benzotienilo ó 1,3-benzodioxolilo ; R₂ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk o bien un grupo elegido entre -S-Alk, -SO-Alk, -SO₂-Alk, -CO-N(R₄)-Alk, -N(R₄)SO₂-Alk, -N(R₄)CO-Alk, -N(R₄)SO₂-N(Alk)₂ ; R₃ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo Alk, un grupo OAlk ; R₄ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₄) ; Alk representa un alquilo(C₁-C₄) no sustituido o sustituido. Procedimiento de preparación y aplicación en terapéutica.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2010/050657

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D237/28 A61K31/502 A61P29/00
ADD.

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STERN E 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, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 50, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 5471-5484, XP002515712 ISSN: 0022-2623 [retrieved on 2007-10-04] cited in the application paragraph [INTRODUCTION]; table 2; compound 76 ----- -/--	1-10

☒ 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.
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 July 2010

Date of mailing of the international search report

26/07/2010

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

Moriggi, J

60

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2010/050657

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A,P	WO 2009/053799 A1 (GLENMARK PHARMACEUTICALS SA [CH]; MUTHUPPLANIAPPAN MEYYAPPAN [IN]; MAR) 30 April 2009 (2009-04-30) page 1, paragraph 2; claims 1,54,57; examples 14-17 -----	1-10

61

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2010/050657

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009053799	A1	30-04-2009	NONE

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050657

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D237/28 A61K31/502 A61P29/00
ADD.

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

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	STERN E 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, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 50, 1 janvier 2007 (2007-01-01), pages 5471-5484, XP002515712 ISSN: 0022-2623 [extrait le 2007-10-04] cité dans la demande alinéa [INTRODUCTION]; tableau 2; composé 76 ----- -/--	1-10

☒ 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

9 juillet 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26/07/2010

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

Moriggi, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2010/050657

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A,P	WO 2009/053799 A1 (GLENMARK PHARMACEUTICALS SA [CH]; MUTHUPPLANIAPPAN MEYYAPPAN [IN]; MAR) 30 avril 2009 (2009-04-30) page 1, alinéa 2; revendications 1,54,57; exemples 14-17 -----	1-10

(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl:	C07D 237/028
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s)	SANOFI
(30) Prioridad	(31) Prioridad 0901696	(32) Fecha 07/04/2009	(33) País FR
		(72) Inventor(es)	ELODIE BARBAGALLO Y OTROS
		(74) Apoderado:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85)	Fecha limite inicio fase nacional:		07/11/2011
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		
	Fecha de presentación de la solicitud:		06/04/2010
	No. de solicitud PCT/FR2010/050657		
(87)	Publicación internacional		
	Fecha:		14/10/2010
	N° publicación:		WO 2010/116084
(54) Título: DERIVADOS DE 1-ALQUIL-CINOLIN-4(1H)-ONA SUSTITUIDOS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA			

SOBRE
CON ARTE

67

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

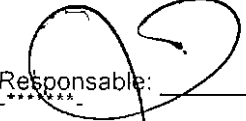
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0096327
		Bogotá D.C., Septiembre 30 de 2011 - 16:43:13

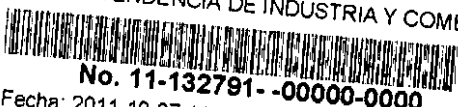
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431630006	30/09/2011	50.491.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-132791-00000-0000
Fecha: 2011-10-07 11:27:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

Colo: 00751-841-021-7



No. 11-132791- -00000-0000

Fecha: 2011-10-07 11:27:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 67

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

- ☐ 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 ☐