

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-17682

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO "DERIVADOS DE DIOXAN-2-ALQUILCARBAMATOS, SU PREPARACION Y SU
APLICACION EN TERAPEUTICA"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D, 319/06 _____

71. SOLICITANTE SANOFI-AVENTIS _____

DOMICILIO PARIS, FRANCIA _____

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215 _____

22. BOGOTÁ, D.C. 24 FEB. 2005 _____

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05817602 00000000

Folios: 111

Fecha (MVB): 2005-02-24 17:06:32

Trámite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTI

Dependencia: 2828 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

29-03-2005

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

S LICITANTE
(71)

Nombre: SANOFI-AVENTIS

Dirección: 174 avenue de France, FR-75013
Paris

Nacionalidad o Domicilio: Paris, Francia.

Lugar de Constitución: Francia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDICA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: ABOUABDELLAH, Ahmed; BAS, Michèle; DARGAZANLI, Ghad; HOORNAERT, Christian; LI, Adrien, Tak y MEDAISKO, Florence.

Dirección: 2 rue des Eglantiers, F-94320 Thiais; 3, rue Valdes Olmiers, F-34570 Pignan; 47, boulevard de la Vanne, F-94230 Cachan; 48, avenue Aristide Briand, F-92180 Antony; 14, rue Pierre Bonnard, F-92260 Fontenay aux Roses y 28, avenue Ronsard, F-94100 Saint Maur des Fosses.

Nacionalidad o Domicilio: FRANCIA

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2003/002590

Fecha: 27-08-2003

Publicación Internacional No. WO 2004/020430 A3

Fecha: 11-03-2004

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE DIOXAN-2-ALQUILCARBAMATOS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 319/06

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI



NO



FR

29-08-2002

02/10707

⑨

Comprobante de Pago No. 05-11.196

Fecha: Febrero 14 de 2005

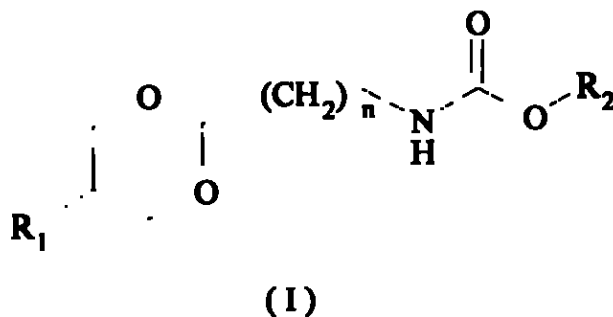
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ 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, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Anexos Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación con su traducción, Notificación de cambio de nombre del Solicitante con su traducción.

FIGURA CARACTERISTICA:

11



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LEGREDA RICAURTE

FIRMA

Alicia Legreda Ricaurte

C.C. 39.890.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 11,196
FECHA : FEBRERO 14 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05017602 00000000 Folios: 11.
Fecha (AMD): 2005-02-24 17:05:32
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NUCI 411 PRESENTI
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	30342372	14/02/2005	8,479,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.
		TOTAL :	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Los abajo firmados,
Sanofi-Aventis, una sociedad organizada y
existente bajo las leyes de Francia
con domicilio en
174 avenue de France
FR-75013 Paris

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No.
5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de
1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
designa, quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en todos los
trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
recursos y presentar desistimientos; formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones;
instaurar cancelaciones, renunciar total o
parcialmente a los registros, abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley; recibir todos los documentos
y valores, dando el descargo respectivo; llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas
las medidas que creyeren conducentes al resguardo
de nuestros intereses; y en caso de producirse
oposición, pasando los antecedentes a los
tribunales, quedan facultados para tomar
intervención como demandantes o demandados ante
los jueces que sean competentes, pudiendo transar,
someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con
todas las demás facultades que resulten necesarias,
y por el presente declaramos desde ahora válido y
bueno cuanto dichos representantes y/o los
apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren
en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para
solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre
nuestro.

Dado y firmado Paris

sanofi-aventis
174, avenue de France
75013 PARIS - FRANCE
335 030 844 RCS PARIS

Nous, soussignés
sanofi-aventis
domiciliés à
174 avenue de France
FR-75013 PARIS

par le présent document désignons ALICIA
LLOREDA et/ou GUSTAVO TAMAYO et/ou
IGNACIO SANTAMARIA et/ou ENRIQUE ALVAREZ,
domiciliés à Bogotá, Colombie, dont le cabinet est
situé dans cette ville, Calle 72 No. 5 - 83 (8^e piso)
comme nos représentants légaux et véritables à
Bogotá, habilités à recevoir des notifications et à
nommer des fondés de pouvoirs judiciaires ou
extrajudiciaires, aux fins d'exécution du paragraphe
1^{er} de l'article 543 du Décret 410 de 1971.

Maîtres ALICIA LLOREDA et/ou GUSTAVO
TAMAYO et/ou IGNACIO SANTAMARIA et/ou
ENRIQUE ALVAREZ ou tout fondé de pouvoirs
désigné par eux, seront spécialement autorisés à
nous représenter devant les autorités colombiennes
administratives, judiciaires ou policières, dans toutes
les démarches liées à la Propriété Industrielle. À cet
effet, nous les autorisons à effectuer devant ces
autorités toutes les démarches nécessaires en vue
de l'objet indiqué; déposer des sollicitudes, des
déclarations, des réclamations, des recours et
présenter des désistements; formuler des
descriptions, des amendements, limiter la portée des
sollicitudes, déposer des oppositions et interjeter des
appels; instaurer des radiations, renoncer totalement
ou partiellement aux enregistrements, payer toute
taxe et quote-part et effectuer tout autre paiement
établi par la loi; recevoir tous documents et valeurs,
en donnant la quittance respective; satisfaire à toute
autre condition requise et prendre, enfin, toutes les
mesures qu'ils jugeront nécessaires en défense de
nos intérêts; et en cas d'opposition, en produisant les
antécédents aux tribunaux, ils seront autorisés à
intervenir en qualité de demandeurs ou de
défendeurs devant les juges compétents, et pourront
effectuer des transactions, soumettre à arbitrage, se
désister, percevoir et faire appel, avec toutes les
autres facultés nécessaires, et par le présent
document nous déclarons dès maintenant valable et
bon tout ce que lesdits représentants et/ou fondés de
pouvoirs désignés par l'un d'entre eux feront en
notre profit.

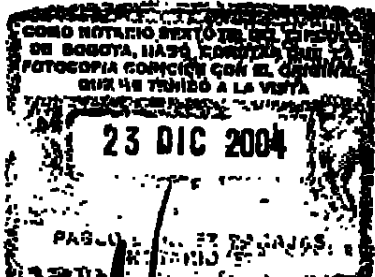
De même, nous autorisons Maîtres ALICIA
LLOREDA et/ou GUSTAVO TAMAYO et/ou
IGNACIO SANTAMARIA et/ou ENRIQUE ALVAREZ
à solliciter à l'Office de Propriété Industrielle, que le
présent document et tout pouvoir que l'un d'entre eux
concedera en notre nom, soit déposé au rang des
minutes.

Fait et signé à Paris

23 DEC 2004

le 29 novembre

Elisabeth THOURET-LEMAITRE
Directeur Brevets / Patent Director



(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par Y. P. Koenig

3. - en sa qualité de Notaire

4. - en la ville de Sancti Spiritus

ATTESTE

5. - à Paris le 28 DEC 2004

7. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel

8. - Sous N° 143338/2004

9. - Signature



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de Francia {ss
Condado de
Hoy 3 de Diciembre de 2004, compareció
, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Director de Patentes

de
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Francia, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Paris, Condado de

Estado de Francia, Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce su
objeto social; conforme a las leyes del Estado de
Francia, Estados Unidos de América;
que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Paris.

Estado de Francia, con fecha 16 Dic, 2004, y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICAT NOTARIAL (SOCIÉTÉ)

Etat de France

Comté de _____

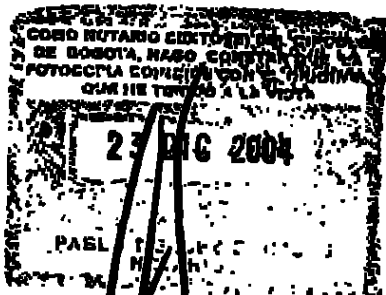
Aujourd'hui, 3 décembre 2004, a
comparu devant moi E. THOUART-LEPAGE,
dont je connais l'identité et dont je fais foi
qu'il s'agit de la personne ayant signé le document ci-
dessus et qui, dans une déclaration dûment faite
sous serment, a déclaré être le Patent Director
de la société nommée dans le document qui
précède, une société dûment organisée et existant
selon les lois de l'Etat de FRANCE,
Etats-Unis d'Amérique, domiciliée dans la
ville de Paris, comté de _____

Etat de France,
légalement constituée pour un durée n'ayant pas
encore terminé et exerçant son objet social;
conformément aux lois de l'Etat de France,
que le déclarant est
autorisé par cette société à conférer le présent
pouvoir; que le sceau apposé par lui au pied du
présent pouvoir, au nom et en représentation de la
société précitée, est bien le sceau officiel de cette
dernière; et que l'objet pour lequel est conféré le
présent instrument est compris dans celui de la
société.

Je, soussigné le Notaire, au vu des statuts de la
société signés à Paris, Etat de
France, en date du 16 septem-
bre, 2004, certifie que conformément à
la législation de cet Etat, la déclaration sous serment
ci-dessus est une preuve suffisante que les faits sur
lesquels elle porte sont certains et véritables, ce dont
je fais foi.

Notaire public

ESPESCE ET LE NOTAIRE CERTIFIE
COMME NOTAIRE SEUL DU CERCLE
DE NOTAIRE, N'EST CONSTATER QUE LA
PHOTOCOPIA CORRESPOND A L'ORIGINAL
DE LA TUNID A LA VISTA
23 DIC 2004



(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par M^r Koenig

3. - en qualité de NOTAIRE

4. - AM. ETUDE

A CTÉ

5. - le 8 DEC 2004

7. - Par le Procureur G^l près la Cour d'Appel

8. - Sous N° 143.339.12004

9. - St. au Le signature

6

TRADUCCIÓN OFICIAL No.437/04 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 21 DE DICIEMBRE DE 2004 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de poder conferido en francés y español por **SANOFI-AVENTIS**, domiciliada en 174, avenue de France, FR-75013 PARIS y otorgado a los Doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ÁLVAREZ**, todos domiciliados en Bogotá, Calle 72 No. 5 – 83, 6º piso.

Dado en Paris, el 29 de Noviembre de 2004. Firma ilegible de la Señora Elizabeth THOURET-LEMAITRE, Directora Patentes.

Sello: SANOFI-AVENTIS, 174, avenue de France, 75013 PARIS – FRANCIA – 395 030 844 RCS PARIS.

Legalización de la firma de la Señora Elizabeth THOURET-LEMAITRE por el Señor Alain KOENIG, Notario en Paris. Firma ilegible del Notario.

Sello seco: Alain Koenig - Notario en Paris – Tribunal Superior – República Francesa.

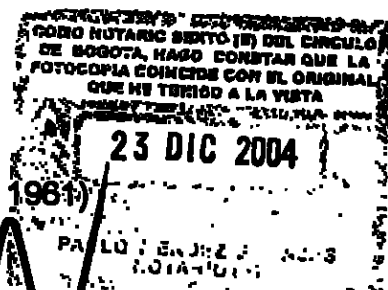
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - República Francesa

El presente documento público

2. - ha sido firmado por el Señor Alain Koenig



Traducción Oficial No. 437/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e intérprete Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Res. Ministerial No. 2680/91

3. - obrando en calidad de Notario
4. - con sello de su Notaria

CERTIFICADO

5. - En Paris
6. - El 08 de diciembre de 2004
7. - Por el Procurador General ante el Tribunal Superior
8. - Bajo el número 143338/2004
9. - Sello: Tribunal Superior de París – República Francesa.
10. - Firma ilegible.

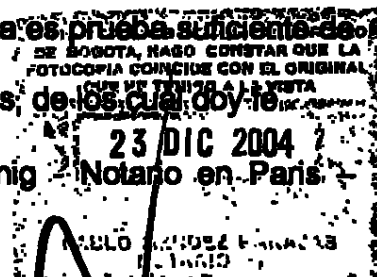
CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Legalización por parte del suscrito Notario de la firma de la Señora Elizabeth THOURET-LEMAITRE quien desempeña el cargo de Directora de Patentes de la compañía sanofi-aventis, una sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Francia, domiciliada en Paris, Francia. Además, dicho Notario certifica que el signatario, según las leyes de Francia, tiene facultad para otorgar el presente documento.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Paris, Francia, con fecha del 16 de septiembre de 2004 y certifica que, de conformidad con la legislación de dicho país, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de los cual doy fe.

Dado el 3 de diciembre de 2004. Sello seco: Alain Koenig

Tribunal Superior – República Francesa.



Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS - ESPAROL
Nº. Minuterie No. 2580/91

**NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO**

LA 010 : 2 A 10 39

608
AGENCIA DE LEGALIZACIONES
5007A D.C.

THE FUNCTIONALITY OF THE

NOTARIO EXTORJA DEL CIRCULO
VISITA, HAGO CONSTAR QUE LA
COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENDIDO A LA VISTA

23 DIC 2004

BLO MEXICA F. ALIAS
NOTARIO ()

8

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - República Francesa

El presente documento público

2. - ha sido firmado por el Señor Alain Koenig

3. - obrando en calidad de Notario

4. - con sello de su Notaria

CERTIFICADO

5. - En Paris

6. - El 08 de diciembre de 2004

7. - Por el Procurador General ante el Tribunal Superior

8. - Bajo el número 143337/2004

9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – República Francesa.

10. - Firma ilegible.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

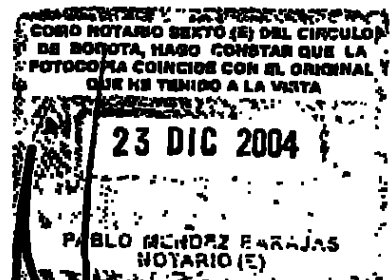
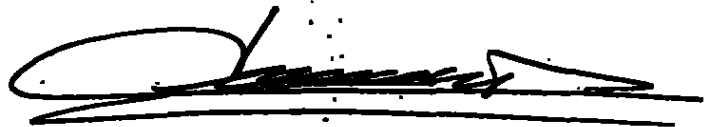
Traducción oficial No. 437/04.

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., 21 de diciembre de 2004.

437/04

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interprete Oficial
FRANCOES - ESPANOL
Ins. Min. Justicia No. 2680/91



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

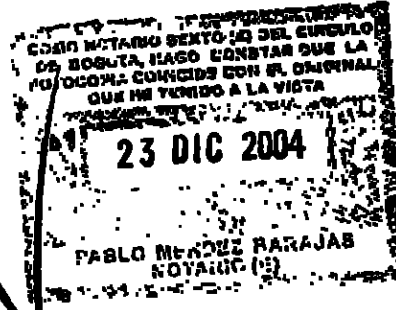
299743

Jean Turpio
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 DIC 22 A 10:39

CCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
CERDA U.C.



folios 12, 13 tarjetas
Σ!
Folio 10 extracto publicaciones
Folio 11 extracto u

Expediente No		05017682	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: arte final.

10

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente SSL0103/AB	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/FR 03/02590	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27/08/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 29/08/2002
Solicitante SANOFI-SYNTHELABO		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 3 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o aminoácido revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/FR 03/02590

11

A. CLASIFICACION DE MATERIA CIB 7 C07D319/06 C07D405/12 A61K31/335 A61P25/08 C07D413/06		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
CIB 7 C07D A61K A61P		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos unidos)		
CHEM ABS Dato		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	EP 0 461 958 A (SYNTHELABO) 18 de Diciembre de 1991 (1991-12-18) citado en la solicitud reivindicaciones; tablas	1,10-13
A	WO 97 20836 A (SYNTHELABO) 12 de Junio de 1997 (1997-06-12) reivindicaciones; tablas	1,10-13
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados:		
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular		
'B' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)		
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención		
'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo		
'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica		
'Z' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 8 de Marzo de 2004		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 19/03/2004
Nombre y dirección de correo de la Autoridad encargada de la Búsqueda Internacional Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL- 2280 HV Rijswijk Teléfono No. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Facsimil No. (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Francois, J

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1992)

15

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/FR 03/02590

12

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
EP	461958	A	18-12-1991	FR	2663330	A1	20-12-1991
				FR	2675143	A3	16-10-1992
				AT	111460	T	15-09-1994
				AU	643290	B2	11-11-1993
				AU	7843391	A	19-12-1991
				CA	2044699	A1	16-12-1991
				CS	9101837	A3	15-01-1992
				DE	69103968	D1	20-10-1994
				DE	69103968	T2	23-03-1995
				DK	461958	T3	20-02-1995
				EP	0461958	A1	18-12-1991
				ES	2064057	T3	16-01-1995
				FI	912888	A	16-12-1991
				HU	59124	A2	28-04-1992
				IE	912045	A1	18-12-1991
				IL	98454	A	23-07-1996
				JP	2109558	C	21-11-1996
				JP	4230277	A	19-08-1992
				JP	8013808	B	14-02-1996
				NO	912298	A,B,	16-12-1991
				NZ	238557	A	28-04-1992
				PL	290676	A1	16-12-1991
				PT	97991	A,B	31-03-1992
				SK	278142	B6	07-02-1996
				US	5192797	A	09-03-1993
				ZA	9104584	A	29-04-1992
WO	9720836	A	12-06-1997	FR	2742152	A1	13-06-1997
				AT	205841	T	15-10-2001
				AU	705747	B2	03-06-1999
				AU	1036097	A	27-06-1997
				BG	63392	B1	31-12-2001
				BG	102429	A	31-03-1999
				BR	9611895	A	20-07-1999
				CA	2236265	A1	12-06-1997
				CN	1203597	A	30-12-1998
				CZ	9801717	A3	16-09-1998
				DE	69615396	D1	25-10-2001
				DE	69615396	T2	13-06-2002
				DK	869952	T3	21-01-2002
				EE	9800153	A	15-12-1998
				EP	0869952	A1	14-10-1998
				ES	2163663	T3	01-02-2002
				WO	9720836	A1	12-06-1997
				HK	1016166	A1	08-03-2002
				HU	9903696	A2	28-07-2000
				JP	2000501409	T	08-02-2000
				NO	982549	A	06-08-1998
				NZ	323421	A	28-10-1998
				PL	327059	A1	23-11-1998
				PT	869952	T	28-02-2002
				RU	2163601	C2	27-02-2001
				SI	869952	T1	28-02-2002
				SK	74498	A3	04-11-1998
				TR	9800838	T2	21-09-1998
				TW	498073	B	11-08-2002
				US	5922739	A	13-07-1999
				ZA	9610251	A	23-06-1997

Forma PCT ISA 210 (anexo familia de patentes) (Julio 1992)

16

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

REÇU LE 19 MARS 2004
PCT

13
JUN 22-8-04

Expéditeur: L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
LA RECHERCHE INTERNATIONALE

Destinataire

SANOFI-SYNTHELABO
A l'att. de Kugel, Dominique
174 Avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
OU DE LA DECLARATION

(règle 44.1 du PCT)

Date d'expédition (jour/mois/année)	19/03/2004
Référence du dossier du déposant ou du mandataire SSL0103/AB	POUR SUITE A DONNER voir les paragraphes 1 et 4 ci-après
Demande internationale n° PCT/FR 03/02590	Date du dépôt international (jour/mois/année) 27/08/2003
Déposant SANOFI-SYNTHELABO	

R. de R.

- ☒ Il est notifié au déposant que le rapport de recherche internationale a été établi et lui est transmis ci-joint.
Dépôt de modifications et d'une déclaration selon l'article 19:
Le déposant peut, s'il le souhaite, modifier les revendications de la demande internationale (voir la règle 46):
NON NOTÉ MIS
Quand? Le délai dans lequel les modifications doivent être déposées est de deux mois à compter de la date de transmission du rapport de recherche internationale; pour plus de précisions, voir cependant les notes figurant sur la feuille d'accompagnement.
Où? Directement auprès du Bureau International de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse
n° de télécopieur: (41-22)740.14.35
Pour des instructions plus détaillées, voir les notes sur la feuille d'accompagnement.
- ☐ Il est notifié au déposant qu'il ne sera pas établi de rapport de recherche internationale et la déclaration à cet effet, prévue à l'article 17.2(a), est transmise ci-joint.
- ☐ En ce qui concerne la réserve pouvant être formulée, conformément à la règle 40.2, à l'égard du paiement d'une ou de plusieurs taxes additionnelles, il est notifié au déposant que
☐ la réserve ainsi que la décision y relative ont été transmises au Bureau International en même temps que la requête du déposant tendant à ce que le texte de la réserve et celui de la décision en question soient notifiés aux offices désignés.
☐ la réserve n'a encore fait l'objet d'aucune décision; dès qu'une décision aura été prise, le déposant en sera avisé.
- Mesure(s) corrective(s): il est rappelé au déposant ce qui suit:
Peu après l'expiration d'un délai de 18 mois à compter de la date de priorité, la demande internationale sera publiée par le Bureau International. Si le déposant souhaite éviter ou différer la publication, il doit faire parvenir au Bureau International une déclaration de retrait de la demande internationale, ou de la revendication de priorité, conformément aux règles 90bis.1 et 90bis.3, respectivement, avant l'achèvement de la préparation technique de la publication internationale.
Dans un délai de 18 mois à compter de la date de priorité, le déposant doit présenter la demande d'examen préliminaire international s'il souhaite que l'ouverture de la phase nationale soit reportée à 30 mois à compter de la date de priorité (ou même au-delà dans certains offices).
Dans un délai de 20 mois à compter de la date de priorité, le déposant doit accomplir les démarches prescrites pour l'ouverture de la phase nationale auprès de tous les offices désignés qui n'ont pas été élus dans la demande d'examen préliminaire international ou dans une election ultérieure avant l'expiration d'un délai de 18 mois à compter de la date de priorité ou qui ne pouvaient pas être élus parce qu'ils ne sont pas liés par le chapitre II.

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, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Fonctionnaire autorisé

Marthe Oldendorf

17

Les présentes notes sont destinées à donner les instructions essentielles concernant le dépôt de modifications selon l'article 19. Les notes sont fondées sur les exigences du Traité de coopération en matière de brevets (PCT), du règlement d'exécution et des instructions administratives du PCT. En cas de divergence entre les présentes notes et ces exigences, ce sont ces dernières qui priment. Pour de plus amples renseignements, on peut aussi consulter le Guide du déposant du PCT, qui est une publication de l'OMPI.

Dans les présentes notes, les termes "article", "règle" et "instruction" renvoient aux dispositions du traité, de son règlement d'exécution et des instructions administratives du PCT, respectivement.

INSTRUCTIONS CONCERNANT LES MODIFICATIONS SELON L'ARTICLE 19

Après réception du rapport de recherche internationale, le déposant a la possibilité de modifier une fois les revendications de la demande internationale. On notera cependant que, comme toutes les parties de la demande internationale (revendications, description et dessins) peuvent être modifiées au cours de la procédure d'examen préliminaire international, il n'est généralement pas nécessaire de déposer de modifications des revendications selon l'article 19 sauf, par exemple, au cas où le déposant souhaite que ces dernières soient publiées aux fins d'une protection provisoire ou à une autre raison de modifier les revendications avant la publication internationale. En outre, il convient de rappeler que l'obtention d'une protection provisoire n'est possible que dans certains Etats.

Quelles parties de la demande internationale peuvent être modifiées?

Selon l'article 19, les revendications exclusivement.

Durant la phase internationale, les revendications peuvent aussi être modifiées (ou modifiées à nouveau) selon l'article 34 auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international. La description et les dessins ne peuvent être modifiés que selon l'article 34 auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international.

Lors de l'ouverture de la phase nationale, toutes les parties de la demande internationale peuvent être modifiées selon l'article 28 ou, le cas échéant, selon l'article 41.

Quand?

Dans un délai de deux mois à compter de la date de transmission du rapport de recherche internationale ou de 16 mois à compter de la date de priorité, selon l'échéance la plus tardive. Il convient cependant de noter que les modifications seront réputées avoir été reçues en temps voulu si elles parviennent au Bureau International après l'expiration du délai applicable mais avant l'achèvement de la préparation technique de la publication internationale (règle 46.1).

Où ne pas déposer les modifications?

Les modifications ne peuvent être déposées qu'auprès du Bureau International; elles ne peuvent être déposées ni auprès de l'office récepteur ni auprès de l'administration chargée de la recherche internationale (règle 46.2).

Lorsqu'une demande d'examen préliminaire international a été/est déposée, voir plus loin.

Comment?

Soit en supprimant entièrement une ou plusieurs revendications, soit en ajoutant une ou plusieurs revendications nouvelles ou encore en modifiant le texte d'une ou de plusieurs des revendications telles que déposées.

Une feuille de remplacement doit être remise pour chaque feuille des revendications qui, en raison d'une ou de plusieurs modifications, diffère de la feuille initialement déposée.

Toutes les revendications figurant sur une feuille de remplacement doivent être numérotées en chiffres arabes. Si une revendication est supprimée, il n'est pas obligatoire de renuméroter les autres revendications. Chaque fois que des revendications sont renumérotées, elles doivent l'être de façon continue (instruction 205.b)).

Les modifications doivent être effectuées dans la langue dans laquelle la demande internationale est publiée.

Quels documents doivent/pourvent accompagner les modifications?

Lettre (instruction 205.b)):

Les modifications doivent être accompagnées d'une lettre.

La lettre ne sera pas publiée avec la demande internationale et les revendications modifiées. Elle ne doit pas être confondue avec la "déclaration selon l'article 19.1)" (voir plus loin sous "Déclaration selon l'article 19.1)").

La lettre doit être rédigée en anglais ou en français, au choix du déposant. Cependant, si la langue de la demande internationale est l'anglais, la lettre doit être rédigée en anglais; si la langue de la demande internationale est le français, la lettre doit être rédigée en français.

La lettre doit indiquer les différences existant entre les revendications telles que déposées et les revendications telles que modifiées. Elle doit indiquer en particulier, pour chaque revendication figurant dans la demande internationale (étant entendu que des indications identiques concernant plusieurs revendications peuvent être groupées), si

- i) la revendication n'est pas modifiée;
- ii) la revendication est supprimée;
- iii) la revendication est nouvelle;
- iv) la revendication remplace une ou plusieurs revendications telles que déposées;
- v) la revendication est le résultat de la division d'une revendication telle que déposée.

Les exemples suivants illustrant la manière dont les modifications doivent être expliquées dans la lettre d'accompagnement:

1. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 48 et qu'à la suite d'une modification de certaines revendications il s'élève à 51]:
"Revendications 1 à 15 remplacées par les revendications modifiées portant les mêmes numéros; revendications 30, 33 et 36 pas modifiées; nouvelles revendications 49 à 51 ajoutées."
2. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 15 et qu'à la suite d'une modification de toutes les revendications il s'élève à 11]:
"Revendications 1 à 15 remplacées par les revendications modifiées 1 à 11."
3. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 14 et que les modifications consistent à supprimer certaines revendications et à en ajouter de nouvelles]:
"Revendications 1 à 6 et 14 pas modifiées; revendications 7 à 13 supprimées; nouvelles revendications 15, 16 et 17 ajoutées." ou
"Revendications 7 à 13 supprimées; nouvelles revendications 15, 16 et 17 ajoutées; toutes les autres revendications pas modifiées."
4. [Lorsque plusieurs sortes de modifications sont faites]:
"Revendications 1-10 pas modifiées; revendications 11 à 13, 18 et 19 supprimées; revendications 14, 15 et 16 remplacées par la revendication modifiée 14; revendication 17 divisée en revendications modifiées 15, 16 et 17; nouvelles revendications 20 et 21 ajoutées."

"Déclaration selon l'article 19.1)" (Règle 48.4)

Les modifications peuvent être accompagnées d'une déclaration expliquant les modifications et précisant l'incidence que ces dernières peuvent avoir sur la description et sur les dessins (qui ne peuvent pas être modifiés selon l'article 19.1)).

La déclaration sera publiée avec la demande internationale et les revendications modifiées.

Elle doit être rédigée dans la langue dans laquelle la demande internationale est publiée.

Elle doit être succincte (ne pas dépasser 500 mots si elle est établie ou traduite en anglais).

Elle ne doit pas être confondue avec la lettre expliquant les différences existant entre les revendications telles que déposées et les revendications telles que modifiées, et ne la remplace pas. Elle doit figurer sur une feuille distincte et doit être munie d'un titre permettant de l'identifier comme telle, constitué de préférence des mots "Déclaration selon l'article 19.1)".

Elle ne doit contenir aucun commentaire dénigrant relatif au rapport de recherche internationale ou à la pertinence des citations que ce dernier contient. Elle ne peut se référer à des citations se rapportant à une revendication donnée et contenues dans le rapport de recherche internationale qu'en relation avec une modification de cette revendication.

Conséquences du fait qu'une demande d'examen préliminaire international ait déjà été présentée

Si, au moment du dépôt de modifications effectuées en vertu de l'article 19, une demande d'examen préliminaire international a déjà été présentée, le déposant doit de préférence, lors du dépôt des modifications auprès du Bureau international, déposer également une copie de ces modifications auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 62.2a), première phrase).

Conséquences au regard de la traduction de la demande internationale lors de l'ouverture de la phase nationale

L'attention du déposant est appelée sur le fait qu'il peut avoir à remettre aux offices désignés ou élus, lors de l'ouverture de la phase nationale, une traduction des revendications telles que modifiées en vertu de l'article 19 au lieu de la traduction des revendications telles que déposées ou en plus de celle-ci.

Pour plus de précision sur les exigences de chaque office désigné ou élu, voir le volume II du Guide du déposant du PCT.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire SSL0103/AB	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 03/02590	Date du dépôt international (jour/mois/année) 27/08/2003	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 29/08/2002
Déposant SANOFI-SYNTHELABO		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau International.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remise ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remise ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abrégé,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 35.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 03/02590

17

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D319/06 C07D405/12 A61K31/335 A61P25/08 C07D413/06

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)

CIB 7 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 réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 461 958 A (SYNTHELABO) 18 décembre 1991 (1991-12-18) cité dans la demande revendications; tableaux	1,10-13
A	WO 97 20836 A (SYNTHELABO) 12 juin 1997 (1997-06-12) revendications; tableaux	1,10-13

☐ 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

8 mars 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19/03/2004

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

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Palatinen 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Fonctionnaire autorisé

François, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/02590

18

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 461958	A	18-12-1991	FR 2663330 A1	20-12-1991
			FR 2675143 A3	16-10-1992
			AT 111460 T	15-09-1994
			AU 643290 B2	11-11-1993
			AU 7843391 A	19-12-1991
			CA 2044699 A1	16-12-1991
			CS 9101837 A3	15-01-1992
			DE 69103968 D1	20-10-1994
			DE 69103968 T2	23-03-1995
			DK 461958 T3	20-02-1995
			EP 0461958 A1	18-12-1991
			ES 2064057 T3	16-01-1995
			FI 912888 A	16-12-1991
			HU 59124 A2	28-04-1992
			IE 912045 A1	18-12-1991
			IL 98454 A	23-07-1996
			JP 2109558 C	21-11-1996
			JP 4230277 A	19-08-1992
			JP 8013808 B	14-02-1996
			NO 912298 A ,B,	16-12-1991
			NZ 238557 A	28-04-1992
			PL 290676 A1	16-12-1991
			PT 97991 A ,B	31-03-1992
			SK 278142 B6	07-02-1996
			US 5192797 A	09-03-1993
			ZA 9104584 A	29-04-1992
WO 9720836	A	12-06-1997	FR 2742152 A1	13-06-1997
			AT 205841 T	15-10-2001
			AU 705747 B2	03-06-1999
			AU 1036097 A	27-06-1997
			BG 63392 B1	31-12-2001
			BG 102429 A	31-03-1999
			BR 9611895 A	20-07-1999
			CA 2236265 A1	12-06-1997
			CN 1203597 A	30-12-1998
			CZ 9801717 A3	16-09-1998
			DE 69615396 D1	25-10-2001
			DE 69615396 T2	13-06-2002
			DK 869952 T3	21-01-2002
			EE 9800153 A	15-12-1998
			EP 0869952 A1	14-10-1998
			ES 2163663 T3	01-02-2002
			WO 9720836 A1	12-06-1997
			HK 1016166 A1	08-03-2002
			HU 9903696 A2	28-07-2000
			JP 2000501409 T	08-02-2000
			NO 982549 A	06-08-1998
			NZ 323421 A	28-10-1998
			PL 327059 A1	23-11-1998
			PT 869952 T	28-02-2002
			RU 2163601 C2	27-02-2001
			SI 869952 T1	28-02-2002
			SK 74498 A3	04-11-1998
			TR 9800838 T2	21-09-1998
			TW 498073 B	11-08-2002
			US 5922739 A	13-07-1999
			ZA 9610251 A	23-06-1997

**DOCUMENTOS ANEXOS AL REPORTE DE
BUSQUEDA INTERNACIONAL**

1. EP 0 461 958 A1
2. WO 97 20836 A1



(11) Numéro de publication : **0 461 958 A1**

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt : **91401481.8**

(51) Int. Cl.⁶ : **C07D 319/06, A61K 31/335**

(22) Date de dépôt : **05.08.91**

(30) Priorité : **15.08.90 FR 9007483**
15.04.91 FR 9104578

(43) Date de publication de la demande :
18.12.91 Bulletin 91/51

(84) Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

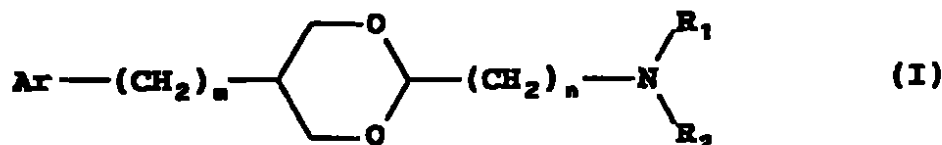
(71) Demandeur : **SYNTHELABO**
58 rue de la Glacière
F-75013 Paris (FR)

(72) Inventeur : **Ratzen, Bernard**
48, rue Gabriel Péri
F-91270 Vigneux (FR)
Inventeur : **Évanno, Yannick**
20, rue Oudry
F-75013 Paris (FR)
Inventeur : **Legalloudec, Odette**
1, rue au Comte
F-91150 Morigny (FR)

(74) Mandataire : **Ludwig, Jacques et al**
SYNTHELABO Service Brevets 22, avenue
Gallée
F-92352 LE PLESSIS ROBINSON CEDEX (FR)

(84) Dérivés de 2-(aminoalkyl)-6-(arylalkyl)-1,3-dioxanes, leur préparation et leur application en thérapeutique.

(87) Composés répondant à la formule générale (I)



dans laquelle m représente 0 ou 1, n représente 1, 2, 3 ou 4, R₁ représente soit un atome d'hydrogène soit un groupe méthyle, R₂ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe méthyle, soit un groupe alcanoyle de formule générale COR' dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄, linéaire ou ramifié, soit un groupe alcoxy carbonyle de formule générale COOR' dans laquelle R' représente un groupe alkyle en C₁-C₄, linéaire ou ramifié, et Ar représente soit un groupe phényle portant éventuellement un ou deux substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes alkyle en C₁-C₄, méthoxy et trifluorométhyle, soit un groupe naphthalén-1-yle ou naphthalén-2-yle portant éventuellement un substituant choisi parmi les atomes d'halogène et les groupes méthyle, méthoxy et cyclopropylméthoxy. Application en thérapeutique.

EP 0 461 958 A1

Jouve, 18, rue Saint-Denis, 75001 PARIS

La présente invention a pour objet des dérivés de 2-(Aminoalkyl)-5-(aryalkyl)-1,3-dioxanes, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I), donnée dans le schéma de réaction ci-après, formule dans laquelle

m représente 0 ou 1,

n représente 1, 2, 3 ou 4,

R₁ représente soit un atome d'hydrogène soit un groupe méthyle,

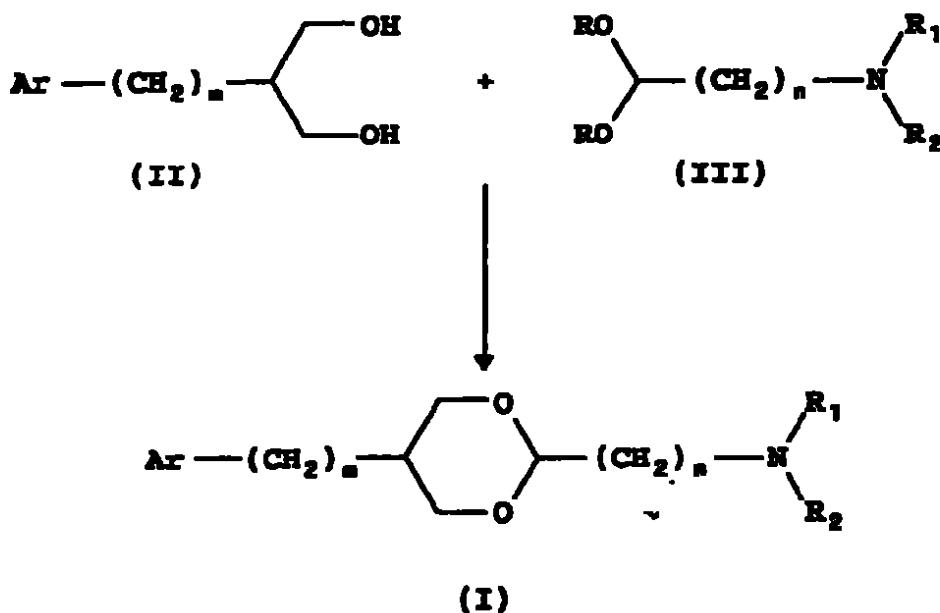
R₂ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe méthyle, soit un groupe alcanoyle de formule générale COR' dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄ linéaire ou ramifié, soit un groupe alcoxycarbonyle de formule générale COOR'' dans laquelle R'' représente un groupe alkyle en C₁-C₄ linéaire ou ramifié, et Ar représente soit un groupe phényle portant éventuellement un ou deux substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes alkyle en C₁-C₄, méthoxy et trifluorométhyle, soit un groupe naphthalén-1-yle ou naphthalén-2-yle portant éventuellement un substituant choisi parmi les atomes d'halogène et les groupes méthyle, méthoxy et cyclopropylméthoxy.

Les composés de formule générale (I) peuvent exister sous forme de stéréoisomères cis ou trans, et aussi sous forme de bases libres ou de sels d'addition à des acides ; ces diverses formes font partie de l'invention.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) par un procédé illustré par le schéma ci-après.

Il consiste à faire réagir un diol de formule générale (II) (dans laquelle m et Ar sont tels que définis ci-dessus) avec un acétal de formule générale (III) (dans laquelle n, R₁ et R₂ sont tels que définis ci-dessus et R représente un groupe alkyle en C₁-C₄), dans un solvant tel que l'éther diéthylique ou le benzène, à une température de 20 à 80°C, selon le solvant utilisé, et en présence d'acide paratoluènesulfonique et/ou d'éther chlorhydrique comme catalyseur.

Schéma



Les diols de formule générale (II) sont largement décrits dans la littérature et peuvent être préparés selon toutes méthodes connues.

Ainsi, lorsque m=0, on peut par exemple esterifier un acide de formule générale Ar-CH₂-COOH par l'éthanol en présence de chlorure de thionyle, faire réagir l'ester de formule générale Ar-CH₂-COOC₂H₅ avec le carbonate d'éthyle en présence d'éthylate de sodium, et finalement réduire le diester de formule générale ArCH(COOC₂H₅)₂ au moyen de borohydride de sodium. Lorsque Ar représente un groupe naphthalényl, l'ester de formule générale Ar-CH₂-COOC₂H₅ peut également être obtenu à partir de la 1,2,3,4-tétrahydronaphthalénone correspondante selon un procédé dont le détail est donné dans les exemples. Lorsque m=1, on peut par

21

exemple faire réagir un dérivé halogéné de formule générale ArCH_2Cl avec le malonate de diéthyle en présence d'éthylate de sodium, et finalement réduire le diester de formule générale $\text{ArCH}_2\text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$ au moyen d'hydruure de lithium et d'aluminium.

Les acétals de formule générale (III) sont également bien décrits dans la littérature, et peuvent aussi être préparés selon les méthodes connues ; ainsi, par exemple, ceux dans la formule générale desquels R_1 et/ou R_2 sont différents d'un atome d'hydrogène, peuvent être préparés à partir d'une amine de formule générale (III) dans laquelle R_1 et R_2 représentent chacun un atome d'hydrogène selon toutes méthodes connues d'alkylation ou de préparation d'amides ou de carbamates.

Ces mêmes méthodes peuvent d'ailleurs servir à transformer un composé de formule générale (I) dans laquelle R_1 et R_2 représentent chacun un atome d'hydrogène en un autre composé dans la formule duquel R_1 et/ou R_2 sont différents d'un atome d'hydrogène.

Les exemples suivants illustrent en détail la préparation de quelques composés selon l'invention. Les microanalyses élémentaires et les spectres IR et RMN confirment les structures des produits obtenus. Les numéros donnés entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux du tableau qui suit.

Exemple 1 (Composé N°58)

N-[5-(4-chlorophényl)méthyl-1,3-dioxan-2-yl]méthylacétamide.

1.1 2-(4-Chlorophényl)méthylpropanedioate de diéthyle. On ajoute une solution d'éthylate de sodium (2,88 g (124 mmole) de sodium dans 50 ml d'éthanol) à une solution de 20 g (124 mmole) de 1-chloro-4-(chlorométhyl)benzène et de 19,8 g (124 mmole) de malonate de diéthyle dans 50 ml d'éthanol. On chauffe au reflux pendant 4h, on évapore le solvant sous pression réduite, et on reprend le résidu avec 250 ml de chloroforme. On lave la phase organique avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, on la sèche sur sulfate de magnésium, on l'évapore, et on distille le résidu sous pression réduite (80-85°C, 4 Pa, soit 0,03 mmHg). On obtient 16,8 g (59 mmole) de produit.

1.2. 2-[(4-Chlorophényl)méthyl]propane-1,3-diol.

On ajoute, goutte à goutte, une solution de 16,8 g (59 mmole) de 2-(4-chlorophényl)méthylpropanedioate de diéthyle dans 50 ml de tétrahydrofurane à une suspension de 5 g (131 mmole) d'hydruure de lithium et d'aluminium dans 500 ml de tétrahydrofurane. Après chauffage au reflux pendant 8h on hydrolyse le mélange avec 5 g d'eau, 15 g d'hydroxyde de sodium à 10% puis 5 g d'eau, puis on l'évapore sous pression réduite. On reprend le résidu avec 200 ml de dichlorométhane, et on lave la solution trois fois avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre, on évapore le filtrat et on ajoute un peu d'éther diéthylique et de pentane au résidu. On filtre le précipité obtenu et on le sèche sous vide. On obtient 9,1 g (45 mmole) de produit. Point de fusion : 58-60°C.

1.3. *N*-(2,2-diméthoxyéth-1-yl)acétamide.

A une suspension, agitée et chauffée au reflux, de 40 g (290 mmole) de carbonate de potassium et de 30 g (285 mmole) d'aminocétaldéhyde diméthylacétal dans 200 ml de benzène on ajoute, goutte à goutte, une solution de 32 g (313 mmole) d'anhydride acétique dans 200 ml de benzène. On maintient le reflux pendant 30mn puis on refroidit le mélange, on le filtre, on lave le précipité avec du benzène, on évapore le filtrat, et on traite l'huile résiduelle avec du charbon végétal dans 300 ml d'éther diéthylique. Après filtration et évaporation on obtient 36,8 g (250 mmole) de produit. $n_D^{20}=1,4450$.

1.4. *N*-[5-(4-chlorophényl)méthyl-1,3-dioxan-2-yl]méthylacétamide.

A 180 ml d'éther diéthylique on ajoute 4 g (20 mmole) de 2-[(4-chlorophényl)méthyl]propane-1,3-diol, 2,94 g (20 mmole) de *N*-(2,2-diméthoxyéth-1-yl)acétamide, 0,3 g d'acide paratoluènesulfonique et 4 ml d'éther diéthylique saturé d'acide chlorhydrique. On évapore le mélange sous vide puis, à deux reprises, on ajoute au résidu 150 ml de benzène, on chauffe à 70-80°C sous un léger vide et on évapore le solvant. On refroidit le résidu, on ajoute 150 ml de dichlorométhane, on lave la solution avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec de l'eau et on la sèche sur sulfate de magnésium. On purifie le résidu deux fois par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du chloroforme, et finalement on le recristallise dans un mélange 70/4 de cyclohexane/acétate d'éthyle. On obtient 1,7 g (6 mmole) de produit. Point de fusion : 95°C.

Exemple 2 (Composé N°120)

5-(Naphthalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-propanamine, chlorhydrate.

A 4 g (25 mmole) de 4,4-diéthoxybutan-1-amine dans 500 ml de benzène on ajoute assez d'éther

25

diéthylique chlorhydrique pour précipiter tout le chlorhydrate. On ajoute alors 4 g (20 mmol) de 2-(naphthalén-1-yl)propane-1,3-diol dans 200 ml de benzène et 100 mg d'acide paratoluènesulfonique, et on évapore le mélange à sec dans un bain à 100°C. On ajoute encore 700 ml de benzène, on l'évapore dans les mêmes conditions, puis on place le résidu sous vide à 100°C pendant 4h. On le recristallise dans l'éther diéthylique, on le sèche à 60°C, on le recristallise deux fois dans l'éthanol en le traitant au charbon végétal lors de la première recristallisation, on le lave à l'éther diéthylique et on le sèche à 60°C. On obtient 3,2 g (10,4 mmol) de produit. Point de fusion : 191-192°C.

Exemple 3 (Composé N°121)

N-Méthyl-5-(naphthalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-propanamine, chlorhydrate.

3.1. *N*-[3-[5-(Naphthalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]-2,2,2-trifluoroacétamide.

On chauffe pendant 3h, dans un appareil de Dean-Stark, 20 g (85 mmol) de chlorhydrate de 5-(naphthalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-propanamine et 19,5 g (141 mmol) de carbonate de potassium dans 350 ml de benzène. Puis on introduit 14 g (67 mmol) d'anhydride trifluoroacétique et on chauffe encore pendant 3h. On refroidit le mélange, on le filtre et on évapore le filtrat à sec. Le résidu cristallise dans le pentane. On obtient 15 g (41 mmol) de produit brut. Point de fusion : 83-84°C.

3.2. *N*-Méthyl-5-(naphthalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-propanamine, chlorhydrate.

On dissout 12 g (33 mmol) du produit brut obtenu dans l'étape précédente dans 200 ml d'acétone et on ajoute, goutte à goutte et tout en agitant, 20,7 g (148 mmol) d'iodométhane, et on chauffe jusqu'au reflux. On ajoute alors 8,2 g (148 mmol) d'hydroxyde de potassium pulvérisé, et on maintient le reflux pendant 15mn. On évapore le solvant, on ajoute 80 ml d'eau au résidu, on le chauffe au reflux pendant 10mn, on refroidit le mélange, et on l'extraît trois fois à l'éther. On sèche la phase étherée sur sulfate de magnésium, on la filtre, et on ajoute au filtrat suffisamment d'éther diéthylique saturé d'acide chlorhydrique pour précipiter le chlorhydrate. On purifie ce dernier en le recristallisant deux fois dans un mélange 50/50 de méthanol/éther diéthylique. Après lavage à l'éther diéthylique et séchage à 70°C on isole finalement 8,9 g (21,4 mmol) de produit. Point de fusion : 142-144°C.

Exemple 4 (Composé N°123)

N-[3-[5-(Naphthalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]acétamide.

4.1. Naphthalène-1-acétate d'éthyle.

On chauffe à 60°C, tout en agitant, 100 g (637 mmol) d'acide naphthalène-1-acétique dans 200 ml d'éthanol absolu, et on ajoute lentement, de façon à obtenir le reflux, 80 ml de chlorure de thionyle. On maintient le reflux pendant 6h, puis on évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu avec 200 ml de dichlorométhane, on lave la solution avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 104 g (485 mmol) de produit sous forme d'huile. $n_D^{20}=1,5800$.

4.2. 2-(Naphthalén-1-yl)propanedioate de diéthyle.

On agite à 105°C un mélange de 103,9 g (485 mmol) de naphthalène-1-acétate d'éthyle et de 430 ml de carbonate d'éthyle, puis on ajoute une solution d'éthylate de sodium (11 g (478 mmol) de sodium dans 255 ml d'éthanol absolu) de façon à distiller l'éthanol au cours de l'introduction. On chauffe de nouveau pendant 15mn pour distiller le maximum d'éthanol, on refroidit rapidement le ballon et on verse le mélange sur 300 g de glace pilée et 20 ml d'acide chlorhydrique concentré. On l'extraît à l'éther diéthylique, on sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, on la filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient une huile qui cristallise à froid dans le pentane. On sépare les cristaux par filtration, on les traite au charbon végétal dans l'éther diéthylique, on filtre, on évapore le filtrat et on recristallise le résidu dans un mélange 25/75 d'éther diéthylique/pentane. On obtient 97 g (339 mmol) de cristaux.

Point de fusion : 57-59°C.

4.3. 2-(Naphthalén-1-yl)propane-1,3-diol.

On agite à température ambiante 50 g (175 mmol) de 2-(naphthalén-1-yl)propanedioate de diéthyle dans 310 ml de dioxane et 300 ml d'eau. Puis on ajoute, par portions, un excès (2,2 molaire, soit 84 g) de borohydrure de sodium. On agite pendant 8h, et on laisse les produits en contact pendant 2 jours. Puis on hydrolyse le mélange, sous agitation, en introduisant de la glace pilée et de l'acide chlorhydrique 3N jusqu'à obtenir un pH acide. On extrait le mélange à l'éther diéthylique, on évapore la phase organique, et on purifie l'huile résiduelle par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle. Après évaporation et séchage

22

à 40°C en présence d'anhydride phosphorique on isole 18,5 g (91 mmoles) de produit. Point de fusion : 58-60°C.

4.4. *N*-(4,4-Diéthoxybut-1-yl)acétamide.

A une suspension agitée de 32 g (198 mmoles) de 4,4-diéthoxybutan-1-amine et de 24 g (174 mmoles) de carbonate de potassium dans 600 ml de benzène on ajoute, goutte à goutte, au reflux, 20 g (198 mmoles) d'anhydride acétique dans 100 ml de benzène. On chauffe le mélange au reflux pendant 15mn, on le refroidit, on filtre le précipité et on évapore le filtrat à sec. On traite l'huile résiduelle avec du charbon végétal dans 300 ml d'éther diéthylique et, après filtration et évaporation du filtrat sous vide on obtient 37,3 g (183 mmoles) de produit huileux. $n_D^{20}=1,4472$.

4.5. *N*-[3-[5-(Naphthalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]acétamide.

A un mélange de 11,6 g (57 mmoles) de 2-(naphthalén-1-yl)propane-1,3-diol et de 11,85 g de *N*-(4,4-diéthoxybut-1-yl)acétamide dans 300 ml d'éther diéthylique on ajoute 10 ml d'éther chlorhydrique et 100 mg d'acide paratoluènesulfonique, et on évapore le mélange à sec dans un bain à 50°C. Puis, à deux reprises, on ajoute 300 ml de benzène et on évapore le mélange à sec dans un bain à 70°C. On place le résidu sous vide de la trompe à eau pendant 45mn, on reprend le résidu avec 300 ml de dichlorométhane, et on lave la solution avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec de l'eau. On la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on l'évapore à sec. On recristallise le résidu dans un mélange 80/20 d'acétate d'éthyle/dichlorométhane, en le traitant avec du charbon végétal. Après une deuxième recristallisation, lavage à l'éther diéthylique et séchage à 60°C on isole finalement 9 g (29 mmoles) de produit. Point de fusion : 158-160°C.

Exemple 5 (Composé N°125)

[3-[5-(Naphthalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]carbamate d'éthyle.

On agite à température ambiante, pendant 10mn, 4 g (13 mmoles) de chlorhydrate de 5-(naphthalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-propanamine avec 4 ml de triéthylamine dans 200 ml de dichlorométhane, puis on ajoute, goutte à goutte, 1,4 g (13 mmoles) de chloroformate d'éthyle dans 20 ml de dichlorométhane, et on agite le mélange pendant 3h à température ambiante. On ajoute de l'acide chlorhydrique dilué, on sépare la phase organique, on la lave avec de l'eau et avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on l'évapore à sec. On obtient une huile qui cristallise dans le pentane; On filtre le solide et on le purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle. On isole finalement 2,4 g (7 mmoles) de produit. Point de fusion : 83-84°C.

Exemple 6 (Composé N°126)

N-Méthyl-*N*-[3-[5-(naphthalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]acétamide.

On chauffe à 60°C, tout en agitant, un mélange de 3 g (9,3 mmoles) de chlorhydrate de *N*-méthyl-5-(naphthalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-propanamine avec 2,45 g (18 mmoles) de carbonate de potassium dans 100 ml de benzène. On ajoute 1 g (10 mmoles) d'anhydride acétique et on chauffe le mélange au reflux pendant 30mn; On le refroidit, on le filtre, on lave le filtrat à l'eau, on le sèche sur sulfate de magnésium, on le filtre et on évapore le filtrat à sec. On reprend le résidu avec de l'éther diéthylique, on le traite au charbon végétal, on filtre, on évapore le filtrat. Après séchage à 60°C on obtient 1,3 g (4 mmoles) de produit huileux. $n_D^{20}=1,5752$.

Exemple 7 (Composé N°136)

N-[5-(8-Méthoxynaphthalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]méthylacétamide.

7.1. 8-Méthoxynaphthalène-1-acétate d'éthyle.

Dans un réacteur de 2 l contenant 600 ml de tétrahydrofurane on place, sous argon, 50 g (284 mmoles) de 8-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphthalén-1-one, 62 g (371 mmoles) de bromoacétate d'éthyle, 5 g (39 mmoles) d'iode et 33 g (500 mmoles) de poudre de zinc, et on chauffe le mélange sur bain d'huile de façon à initier la réaction. Lorsque la température atteint 50°C environ, la réaction démarre et on augmente l'agitation pour détruire la mousse qui se forme. Le mélange prend une coloration verdâtre, et on le laisse au reflux pendant 1h.

On le refroidit, on ajoute une solution d'hydrogénosulfate de potassium pour ajuster le pH entre 1 et 2, on chauffe le mélange au reflux encore pendant 1h, puis on le filtre et on extrait le filtrat avec de l'éther diéthylique.

26

Après séchage et évaporation de la phase organique on obtient 72 g d'ester brut qui est un mélange de 6-méthoxy-3,4-dihydronaphthalène-1-acétate d'éthyle et de (6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphthalène-1,1-diy)acétate d'éthyle.

On en dissout 70 g (284 mmol) dans 500 ml de benzène, on ajoute 74 g (282 mmol) de 2,3-dichloro-6,6-dicyanocyclohexa-2,5-diène-1,4-dione et on chauffe le mélange pendant 6h au reflux. On filtre le mélange, on évapore le filtrat et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 95/5 d'hexane/acétate d'éthyle, et on isole 39,4 g d'ester (161 mmol).

7.2. 2-(6-Méthoxynaphthalén-1-yl)propanediolate de diéthyle.

On chauffe à 110°C, au bain d'huile, 14 g (57 mmol) de 6-méthoxynaphthalène-1-acétate d'éthyle en solution dans 48 ml de carbonate de diéthyle, on ajoute une solution fraîchement préparée d'éthylate de sodium (1,45 g de sodium dans 30 ml d'éthanol, soit 63 mmol) tout en distillant l'alcool, en 45 minutes.

On maintient le chauffage pendant 1h, puis on hydrolyse le mélange avec 100 ml d'eau et de l'acide chlorhydrique aqueux jusqu'à pH=1, on l'extrait deux fois avec 150 ml de dichlorométhane. Après séchage et évaporation de la phase organique on obtient 20 g de produit brut qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'hexane/éther diéthylique d'abord 95/5 puis 80/20. On isole 14,5 g de diester (48 mmol).

7.3. 2-(6-Méthoxynaphthalén-1-yl)propane-1,3-diol.

On dissout 31 g (98 mmol) de 2-(6-méthoxynaphthalén-1-yl)propanediolate de diéthyle dans 180 ml de tétrahydrofurane, et on ajoute la solution à 7,5 g (197 mmol) d'hydruure de lithium et d'aluminium en suspension dans 180 ml de tétrahydrofurane.

On chauffe le mélange au reflux pendant 6h, on le refroidit et on l'hydrolyse en ajoutant successivement 7,5 g d'eau, 21 g de soude à 10% et 7,5 g d'eau. On agite le mélange pendant 1h à environ 80°C, on le filtre, en lavant le solide avec du tétrahydrofurane chaud, on concentre le filtrat sous pression réduite, on reprend le résidu avec du chloroforme, on lave la solution deux fois à l'eau, on la sèche et on évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant d'abord avec un mélange 1/1 d'hexane/acétate d'éthyle, puis avec de l'acétate d'éthyle pur. On isole 9,5 g de diol (41 mmol).

7.4. N-[5-(6-Méthoxynaphthalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]méthylacétamide.

Dans un ballon contenant 200 ml de benzène on introduit 2,3 g (10 mmol) de 2-(6-méthoxynaphthalén-1-yl)propane-1,3-diol, 0,45 g d'acide paratoluènesulfonique et 1,8 g (11 mmol) de N-(2,2-diméthoxyéth-1-yl)acétamide.

On chauffe le mélange à 80°C pendant 1h, on évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu avec 200 ml de benzène, on chauffe de nouveau pendant 1h à 80°C et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 1/1 de chloroforme/acétate d'éthyle. Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle on isole finalement 1,2 g de composé (3,8 mmol).

Point de fusion : 158°C.

Exemple 8 (Composé N°137)

[5-(6-Méthoxynaphthalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]méthylcarbamate de méthyle.

On chauffe au reflux pendant 3h un mélange de 200 ml de benzène, 3 g (13 mmol) de 2-(6-méthoxynaphthalén-1-yl)propane-1,3-diol, 1,5 g (14 mmol) de 2,2-diméthoxyéthylamine et 50 ml d'éther diéthylique saturé d'acide chlorhydrique gazeux.

On évapore les solvants sous pression réduite, on reprend le résidu avec du chloroforme, on ajoute une solution de carbonate de potassium, on sépare la phase organique, on la sèche et on l'évapore. On reprend le résidu avec 100 ml de chloroforme, on ajoute 2,6 g (26 mmol) de triéthylamine puis, au goutte à goutte, 1,35 g (14 mmol) de chloroformate de méthyle, et on laisse le mélange sous agitation à température ambiante pendant plusieurs heures.

On lave la phase organique en milieu acide, puis en milieu basique, on la sèche et on l'évapore sous pression réduite. On purifie l'huile résiduelle par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 99/1 de chloroforme/éthanol. Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle on isole finalement 1,9 g de composé pur (5,7 mmol). Point de fusion : 142-144°C.

Exemple 9 (Composé N°138)

N-[3-[5-(6-Méthoxynaphthalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]acétamide (de conformation trans diéquatoriale).

9.1. N-(4,4-Diméthoxybut-1-yl)acétamide.

A une suspension agitée de 32 g (198 mmol) de 4,4-diméthoxybutan-1-amine et de 24 g (174 mmol)

de carbonate de potassium dans 600 ml de benzène on ajoute, goutte à goutte, au reflux, 20 g (196 mmoles) d'anhydride acétique dans 100 ml de benzène. On chauffe le mélange au reflux pendant 15 mn, on le refroidit, on filtre le précipité et on évapore le filtrat à sec. On traite l'huile résiduelle avec du charbon végétal dans 300 ml d'éther diéthylique et, après filtration et évaporation du filtrat sous vide on obtient 37,3 g de produit huileux.

$n_D^{20}=1,4472$.

9.2. N-[3-[5-(6-Méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]acétamide.

Dans un ballon contenant 300 ml de benzène on introduit 9,5 g (41 mmoles) de 2-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)propane-1,3-diol, 1 g d'acide paratoluènesulfonique et 9,2 g (45 mmoles) de N-(4,4-diéthoxybut-1-yl)acétamide.

On agite le mélange pendant 2h à 50°C, on l'évapore à sec, on ajoute 300 ml de benzène, et on renouvelle l'opération. On ajoute encore une fois 300 ml de benzène, ainsi que 1,4 g (7 mmoles) de N-(4,4-diéthoxybut-1-yl)acétamide et on chauffe le mélange de nouveau à 50°C pendant 1h.

On évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle. Après traitement au charbon végétal on obtient 11,6 g de produit qu'on recristallise deux fois dans l'acétate d'éthyle. On isole finalement 7,6 g de composé pur (22 mmoles).

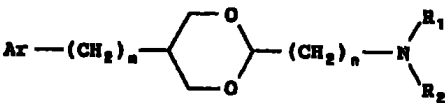
Point de fusion : 146°C.

Le tableau ci-après illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention. Dans la colonne "Ar", C_6H_5 désigne un groupe phényle portant 5-x substituants, $C_{10}H_7(1)$ et $C_{10}H_7(2)$ désignent des groupes naphthalén-1-yle et naphthalén-2-yle, respectivement, portant 7-x substituants, et cC_3H_5 désigne un groupe cyclopropyle.

Dans la colonne "R₂", C_2H_5 , iC_3H_7 , iC_4H_9 et tC_4H_9 désignent les groupes éthyle, isopropyle, isobutyle et tertibutyle, respectivement.

Dans la colonne "T/C" sont indiqués les rapports trans/cis des composés.

Tableau



N°	Ar	m	n	R ₁	R ₂	Sol	T/C	F (°C)
1	C ₆ H ₅ -	0	2	CH ₃	CH ₃	HCl	100/0	96-98
2	C ₆ H ₅ -	0	3	H	H	HCl	100/0	175-176
3	C ₆ H ₅ -	0	3	H	CH ₃	HCl	100/0	188-190
4	C ₆ H ₅ -	0	3	H	COCH ₃	base	100/0	103-104
5	C ₆ H ₅ -	0	3	H	COC ₂ H ₅	base	100/0	92-93
6	C ₆ H ₅ -	0	3	H	COC ₆ H ₅	base	100/0	114-115
7	C ₆ H ₅ -	1	1	H	COCH ₃	base	55/45	n _D ²⁰ = 1,5280
8	C ₆ H ₅ -	1	2	H	COCH ₃	base	85/15	96
9	C ₆ H ₅ -	1	3	H	COCH ₃	base	60/40	72
10	2-F-C ₆ H ₄ -	1	1	H	COCH ₃	base	60/40	84-86

Tableau (suite)

N°	Ar	m	n	R ₁	R ₂	Sol	T/C	F (°C)
11	2-F-C ₆ H ₄ -	1	2	H	COCH ₃	base	90/10	94-96
12	2-F-C ₆ H ₄ -	1	3	H	COCH ₃	base	90/10	83-85
13	2-F-C ₆ H ₄ -	1	3	H	COOC ₂ H ₅	base	100/0	96-98
14	3-F-C ₆ H ₄ -	1	1	H	COCH ₃	base	90/10	94-96
15	3-F-C ₆ H ₄ -	1	2	H	COCH ₃	base	85/15	90-91
16	3-F-C ₆ H ₄ -	1	3	H	COCH ₃	base	80/20	76-78
17	4-F-C ₆ H ₄ -	0	1	H	COCH ₃	base	100/0	93-95
18	4-F-C ₆ H ₄ -	0	1	H	COOCH ₃	base	100/0	87-89
19	4-F-C ₆ H ₄ -	0	1	CH ₃	COCH ₃	base	75/25	46-48
20	4-F-C ₆ H ₄ -	0	1	CH ₃	COOCH ₃	base	100/0	43-45
21	4-F-C ₆ H ₄ -	0	2	H	COCH ₃	base	100/0	142-143
22	4-F-C ₆ H ₄ -	0	2	H	COOCH ₃	base	100/0	92-94
23	4-F-C ₆ H ₄ -	0	3	H	COCH ₃	base	100/0	100-102
24	4-F-C ₆ H ₄ -	0	3	H	COOCH ₃	base	100/0	70-72
25	4-F-C ₆ H ₄ -	1	1	H	COCH ₃	base	90/10	119-120
26	4-F-C ₆ H ₄ -	1	2	H	COCH ₃	base	95/5	136-137

EP 0 481 858 A1

BR00002-457_000100001112

Tableau (suite)

N°	Ar	m	n	R ₁	R ₂	Sel	T/C	F (°C)
27	4-F-C ₆ H ₄ -	1	3	H	COCH ₃	base	90/10	118-120
28	2-Cl-C ₆ H ₄ -	0	1	H	COCH ₃	base	100/0	104-106
29	2-Cl-C ₆ H ₄ -	0	2	H	COCH ₃	base	100/0	100-102
30	2-Cl-C ₆ H ₄ -	0	3	H	COCH ₃	base	100/0	118-120
31	2-Cl-C ₆ H ₄ -	1	1	H	COCH ₃	base	90/10	110-111
32	2-Cl-C ₆ H ₄ -	1	2	H	COCH ₃	base	70/30	89-91
33	2-Cl-C ₆ H ₄ -	1	3	H	COCH ₃	base	60/40	62-64
34	3-Cl-C ₆ H ₄ -	0	1	H	COCH ₃	base	100/0	122-124
35	3-Cl-C ₆ H ₄ -	0	1	H	COOCH ₃	base	100/0	72-74
36	3-Cl-C ₆ H ₄ -	0	2	H	COCH ₃	base	100/0	112-114
37	3-Cl-C ₆ H ₄ -	0	2	H	COOCH ₃	base	100/0	88-90
38	3-Cl-C ₆ H ₄ -	0	3	H	COCH ₃	base	100/0	93-95
39	3-Cl-C ₆ H ₄ -	0	3	H	COOCH ₃	base	100/0	46-48
40	3-Cl-C ₆ H ₄ -	1	1	H	COCH ₃	base	90/10	121-122
41	3-Cl-C ₆ H ₄ -	1	2	H	COCH ₃	base	80/20	110-111
42	3-Cl-C ₆ H ₄ -	1	3	H	COCH ₃	base	85/15	80-82

EP 0 461 958 A1

Tableau (suite)

N°	Ar	m	n	R ₁	R ₂	Sel	T/C	F (°C)
43	4-Cl-C ₆ H ₄ -	0	1	H	H	HCl	100/0	270-272
44	4-Cl-C ₆ H ₄ -	0	1	H	CHO	base	100/0	112-114
45	4-Cl-C ₆ H ₄ -	0	1	H	COCH ₃	base	100/0	112-114
46	4-Cl-C ₆ H ₄ -	0	1	H	COOCH ₃	base	100/0	102-103
47	4-Cl-C ₆ H ₄ -	0	1	CH ₃	CH ₃	HCl	100/0	238-240
48	4-Cl-C ₆ H ₄ -	0	1	CH ₃	COOCH ₃	base	100/0	60-62
49	4-Cl-C ₆ H ₄ -	0	2	H	COCH ₃	base	100/0	162-163
50	4-Cl-C ₆ H ₄ -	0	2	H	COOCH ₃	base	100/0	118-120
51	4-Cl-C ₆ H ₄ -	0	3	H	CH ₃	HCl	100/0	136-138
52	4-Cl-C ₆ H ₄ -	0	3	H	CHO	base	100/0	114-116
53	4-Cl-C ₆ H ₄ -	0	3	H	COCH ₃	base	100/0	103-105
54	4-Cl-C ₆ H ₄ -	0	3	H	COOCH ₃	base	100/0	88-90
55	4-Cl-C ₆ H ₄ -	0	3	CH ₃	COCH ₃	base	100/0	56-58
56	4-Cl-C ₆ H ₄ -	0	4	H	COCH ₃	base	100/0	144-145
57	4-Cl-C ₆ H ₄ -	0	4	CH ₃	CH ₃	HCl	100/0	195-196
58	4-Cl-C ₆ H ₄ -	1	1	H	COCH ₃	base	60/40	95

EP 0 401 058 A1

BR000002-02-04188A1.J2

Tableau (suite)

N°	Ar	m	n	R ₁	R ₂	Sal	T/C	F (°C)
59	4-Cl-C ₆ H ₄ -	1	2	H	COOCH ₃	base	85/15	84-86
60	4-Cl-C ₆ H ₄ -	1	3	H	COCH ₃	base	60/40	100
61	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	0	1	H	COCH ₃	base	100/0	136-137
62	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	0	3	H	COCH ₃	base	100/0	131-132
63	4-Br-C ₆ H ₄ -	0	2	H	COCH ₃	base	100/0	162-163
64	4-Br-C ₆ H ₄ -	0	3	H	COCH ₃	base	100/0	112-114
65	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	0	1	H	COCH ₃	base	100/0	129-130
66	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	0	3	H	COCH ₃	base	100/0	118-120
67	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	0	3	CH ₃	COCH ₃	base	100/0	n _D ²⁵ = 1,529
68	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	1	3	H	COCH ₃	base	80/20	52-54
69	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	0	1	H	COCH ₃	base	100/0	120-121
70	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	0	3	H	COCH ₃	base	100/0	72-73
71	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	1	1	H	COCH ₃	base	90/10	92-93
72	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	1	2	H	COCH ₃	base	100/0	99-100
73	3-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	1	3	H	COCH ₃	base	100/0	86-87
74	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	0	1	H	COCH ₃	base	100/0	134-135

EP 0 461 958 A1

REPRODUCTION PROHIBEE

Tableau (suite)

N°	Ar	m	n	R ₁	R ₂	Sol	T/C	F (°C)
75	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	0	1	CH ₃	CH ₃	HCl	100/0	234-235
76	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	0	3	H	COCH ₃	base	100/0	124-125
77	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	1	1	H	COCH ₃	base	50/50	89-90
78	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	1	2	H	COCH ₃	base	100/0	137-138
79	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	1	3	H	COCH ₃	base	100/0	122-123
80	4-tC ₄ H ₉ -C ₆ H ₄ -	1	1	H	COCH ₃	base	50/50	n _D ²⁵ = 1,5040
81	4-tC ₄ H ₉ -C ₆ H ₄ -	1	3	H	COCH ₃	base	60/40	46-48
82	2,3-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	1	1	H	COCH ₃	base	80/20	114-116
83	2,3-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	1	2	H	COCH ₃	base	100/0	120-121
84	2,3-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	1	3	H	COCH ₃	base	90/10	89-90
85	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	1	1	H	COCH ₃	base	100/0	107-108
86	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	1	1	H	COOCH ₃	base	100/0	84-85
87	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	1	2	H	COCH ₃	base	85/15	97-98
88	2,5-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -	1	3	H	COCH ₃	base	100/0	95-96
89	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	0	1	H	COCH ₃	base	90/10	96-98
90	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	0	2	H	COCH ₃	base	90/10	88-90

EP 0 461 958 A1

20 20 20 20 20 20 20 20 20 20

Tableau (suite)

N°	Ar	m	n	R ₁	R ₂	Sol	T/C	F (°C)
91	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	0	3	H	COCH ₃	base	100/0	98-100
92	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1	1	H	COCH ₃	base	60/40	82-83
93	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1	2	H	COCH ₃	base	90/10	87-89
94	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1	3	H	COCH ₃	base	95/5	96-98
95	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	0	1	H	COCH ₃	base	90/10	90-92
96	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	0	2	H	COCH ₃	base	90/10	88-90
97	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	0	3	H	COCH ₃	base	85/15	88-90
98	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1	2	H	COCH ₃	base	90/10	108-110
99	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1	3	H	COCH ₃	base	75/25	100-102
100	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	0	1	H	H	HCl	100/0	247-248
101	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	0	1	H	COCH ₃	base	100/0	117,5-118
102	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	0	1	CH ₃	CH ₃	HCl	100/0	210
103	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	0	2	CH ₃	CH ₃	HCl	100/0	168-170
104	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	0	3	H	COCH ₃	base	100/0	99-99,5
105	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	0	3	H	COC ₂ H ₅	base	100/0	79-80
106	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	0	4	CH ₃	CH ₃	HCl	100/0	175-178

EP 0 461 838 A1

Tableau (suite)

N°	Ar	m	n	R ₁	R ₂	Sel	T/C	F (°C)
107	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1	1	H	COCH ₃	base	90/10	85-86
108	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1	2	H	COCH ₃	base	65/35	89-90
109	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	1	3	H	COCH ₃	base	50/50	63-66
110	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ -	0	1	H	COCH ₃	base	100/0	134-136
111	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ -	0	3	H	COCH ₃	base	100/0	115-116
112	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	0	3	H	COCH ₃	base	100/0	72-74
113	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	1	1	H	COCH ₃	base	70/30	117-118
114	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	1	1	H	COOCH ₃	base	65/35	58-60
115	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	1	3	H	COCH ₃	base	100/0	89-90
116	3-CF ₃ -4-F-C ₆ H ₃ -	1	2	H	COCH ₃	base	60/40	58-60
117	3-CF ₃ -4-F-C ₆ H ₃ -	1	3	H	COCH ₃	base	55/45	39-43
118	C ₁₀ H ₇ -(1)-	0	1	H	COCH ₃	base	100/0	140-142
119	C ₁₀ H ₇ -(1)-	0	2	H	COCH ₃	base	80/20	136-139
120	C ₁₀ H ₇ -(1)-	0	3	H	H	HCl	100/0	191-192
121	C ₁₀ H ₇ -(1)-	0	3	H	CH ₃	HCl	100/0	142-144
122	C ₁₀ H ₇ -(1)-	0	3	H	CHO	base	100/0	108-110

EP 0 461 888 A1

Tableau (suite)

N°	Ar	m	n	R ₁	R ₂	Sol	T/C	F (°C)
123	C ₁₀ H ₇ -(1)-	0	3	H	COCH ₃	base	100/0	158-160
124	C ₁₀ H ₇ -(1)-	0	3	H	COOCH ₃	base	100/0	80-82
125	C ₁₀ H ₇ -(1)-	0	3	H	COOC ₂ H ₅	base	100/0	93-94
126	C ₁₀ H ₇ -(1)-	0	3	H	COO1C ₃ H ₇	base	100/0	118-120
127	C ₁₀ H ₇ -(1)-	0	3	H	COO1C ₄ H ₉	base	100/0	78-80
128	C ₁₀ H ₇ -(1)-	0	3	CH ₃	COCH ₃	base	100/0	n _D ²⁰ = 1,5752
129	C ₁₀ H ₇ -(1)-	1	1	H	COCH ₃	base	60/40	136
130	C ₁₀ H ₇ -(1)-	1	2	H	COOCH ₃	base	100/0	86
131	C ₁₀ H ₇ -(1)-	1	3	H	COCH ₃	base	60/40	105
132	4-Cl-C ₁₀ H ₆ -(1)-	0	1	H	COCH ₃	base	100/0	188-190
133	4-Cl-C ₁₀ H ₆ -(1)-	0	3	H	COCH ₃	base	100/0	140-142
134	6-Cl-C ₁₀ H ₆ -(1)-	0	1	H	COCH ₃	base	100/0	166-168
135	6-Cl-C ₁₀ H ₆ -(1)-	0	3	H	COCH ₃	base	100/0	160-162
136	6-CH ₃ O-C ₁₀ H ₆ -(1)-	0	1	H	COCH ₃	base	100/0	158
137	6-CH ₃ O-C ₁₀ H ₆ -(1)-	0	1	H	COOCH ₃	base	100/0	142-144
138	6-CH ₃ O-C ₁₀ H ₆ -(1)-	0	3	H	COCH ₃	base	100/0	146

EP 0 461 888 A1

BR000000-EP-040188A1,1,2

17

32

28

Tableau (suite et fin)

N°	Ar	m	n	R ₁	R ₂	Sel	T/C	F (°C)
139	7-CH ₃ O-C ₁₀ H ₆ -(1)-	0	1	H	COCH ₃	base	90/10	138-140
140	7-CH ₃ O-C ₁₀ H ₆ -(1)-	0	3	H	COCH ₃	base	100/0	132-134
141	6-CC ₃ H ₅ CH ₂ O-C ₁₀ H ₆ -(1)-	0	3	H	COCH ₃	base	90/10	124-126
142	C ₁₀ H ₇ -(2)-	0	1	H	COCH ₃	base	100/0	138-140
143	C ₁₀ H ₇ -(2)-	0	3	H	COCH ₃	base	100/0	135-136
144	C ₁₀ H ₇ -(2)-	1	1	H	COCH ₃	base	60/40	116
145	C ₁₀ H ₇ -(2)-	1	3	H	COCH ₃	base	100/0	106
146	6-CH ₃ -C ₁₀ H ₆ -(2)-	0	1	H	COCH ₃	base	100/0	180-182
147	6-CH ₃ -C ₁₀ H ₆ -(2)-	0	3	H	COCH ₃	base	85/15	140-142
148	6-CH ₃ O-C ₁₀ H ₆ -(2)-	0	1	H	COCH ₃	base	90/10	132-134
149	6-CH ₃ O-C ₁₀ H ₆ -(2)-	0	3	H	COCH ₃	base	95/5	126-128
150	6-CC ₃ H ₅ CH ₂ O-C ₁₀ H ₆ -(2)-	0	3	H	COCH ₃	base	100/0	188-120

EP 0 461 888 A1

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leurs propriétés thérapeutiques.

Ainsi leur activité anticonvulsivante potentielle a été testée dans différents modèles expérimentaux chez la souris (convulsions provoquées par électrochoc maximal et mortalité induite soit par la bicuculline, soit par la strychnine), selon les protocoles décrits par E. A. Swinyard et J. H. Woodhead dans "Experimental detection, quantification and evaluation of anticonvulsants", in *Antiepileptic Drugs*, D. M. Woodbury, J. K. Penry and C. E. Pippenger (Eds), Raven Press, New York, pp. 111-125 (1982).

Dans ces modèles, les composés les plus actifs ont une DA_{50} (dose active qui inhibe de 50% les convulsions ou la mortalité induites par les différents agents convulsivants) de l'ordre de 20 mg/kg par la voie intrapéritonéale, et de l'ordre de 40 mg/kg par la voie orale.

Les composés ont également fait l'objet d'un autre essai, décrit par C. Fleury dans "Nouvelle technique pour mesurer l'effort musculaire de la souris, dite test de l'agrippement", in *Arch. Sci. (Geneva)*, 10, 107-113 (1957). Les composés les plus actifs sont, dans cet essai, sans effets à la dose maximale testée de 600 mg/kg par voie orale.

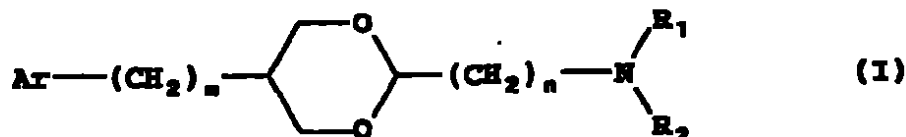
Enfin un autre essai, dit test du rota rod, décrit par N. W. Dunham et T. S. Miya dans "A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice", in *J. Am. Pharm. Assoc.*, 46, 206-209 (1957), a montré que les composés de l'invention ne présentent pas de signes neurotoxiques à la dose maximale testée de 400 mg/kg par voie orale.

Les résultats des essais montrent que les composés de l'invention, par leurs propriétés anticonvulsivantes, peuvent être utilisés pour le traitement de l'épilepsie. Le traitement d'autres affections, telles que la spasticité, les dyskinésies, la dépression, peut également être envisagé.

A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes galéniques permettant leur administration entérale ou parentérale, en association avec des excipients appropriés, telles que comprimés, dragées, capsules, gélules, suppositoires, solutions et suspensions buvables ou injectables, dosées pour permettre une posologie de 5 à 15 mg/kg de substance active par jour.

Revendications

1. Composé répondant à la formule générale (I)



dans laquelle

m représente 0 ou 1,

n représente 1, 2, 3 ou 4,

R_1 représente soit un atome d'hydrogène soit un groupe méthyle,

R_2 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe méthyle, soit un groupe alcanoylé de formule générale COR' dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$ linéaire ou ramifié, soit un groupe alcoxy carbonyle de formule générale COOR'' dans laquelle R'' représente un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$ linéaire ou ramifié, et Ar représente soit un groupe phényle portant éventuellement un ou deux substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, méthoxy et trifluorométhyle, soit un groupe naphthalén-1-yle ou naphthalén-2-yle portant éventuellement un substituant choisi parmi les atomes d'halogène et les groupes méthyle, méthoxy et cyclopropylméthoxy, sous forme de stéréoisomères cis ou trans, et sous forme de bases libres ou de sels d'addition à des acides.

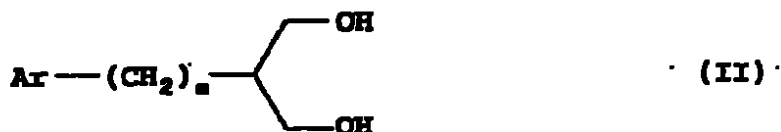
2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que Ar représente un groupe naphthalén-1-yle ou naphthalén-2-yle éventuellement substitué.

3. Composé selon la revendication 1, en l'espèce le N-[3-[5-(naphthalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]acétamide.

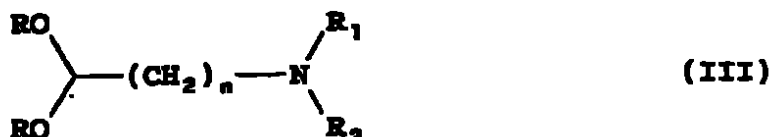
4. Composé selon la revendication 1, en l'espèce le N-[3-[5-(6-méthoxynaphthalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]pro-

pyl]acétamide.

5. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'on fait réagir un diol de formule générale (II)



(dans laquelle m et Ar sont tels que définis dans la revendication 1) avec un acétal de formule générale (III)

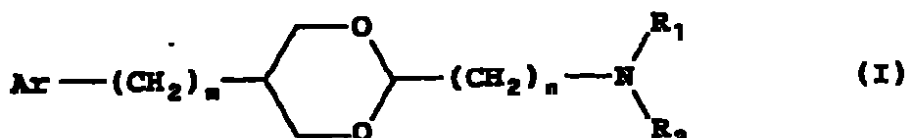


(dans laquelle n, R₁ et R₂ sont tels que définis dans la revendication 1 et R représente un groupe alkyle en C₁-C₄).

6. Médicament, caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon l'une des revendications 1 à 4.
7. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une des revendications 1 à 4, associé à un excipient pharmaceutique.

Revendications pour les Etats Contractants suivants : ES, GR

1. Procédé de préparation d'un composé répondant à la formule générale (I)



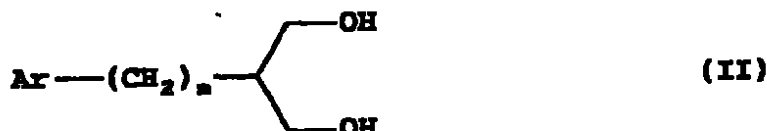
dans laquelle

m représente 0 ou 1,

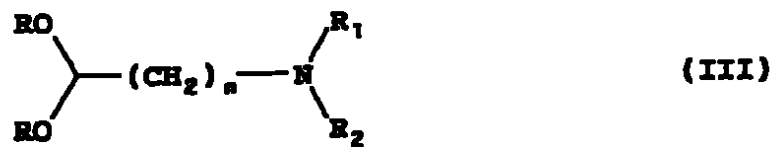
n représente 1, 2, 3 ou 4,

R₁ représente soit un atome d'hydrogène soit un groupe méthyle,

R₂ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe méthyle, soit un groupe alcanoyle de formule générale COR' dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄ linéaire ou ramifié, soit un groupe alcoxy carbonyle de formule générale COOR'' dans laquelle R'' représente un groupe alkyle en C₁-C₄ linéaire ou ramifié, et Ar représente soit un groupe phényle portant éventuellement un ou deux substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les groupes alkyle en C₁-C₄, méthoxy et trifluorométhyle, soit un groupe naphthalén-1-yle ou naphthalén-2-yle portant éventuellement un substituant choisi parmi les atomes d'halogène et les groupes méthyle, méthoxy et cyclopropylméthoxy, procédé caractérisé en ce qu'on fait réagir un diol de formule générale (II)



(dans laquelle m et Ar sont tels que définis ci-dessus) avec un acétal de formule générale (III)



(dans laquelle n , R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus et R représente un groupe alkyle en C_1 - C_6).

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que Ar représente un groupe naphthalén-1-yle ou naphthalén-2-yle éventuellement substitué.
3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare le *N*-[3-[5-(naphthalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]acétamide.
4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare le *N*-[3-[5-(6-méthoxynaphthalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]acétamide.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

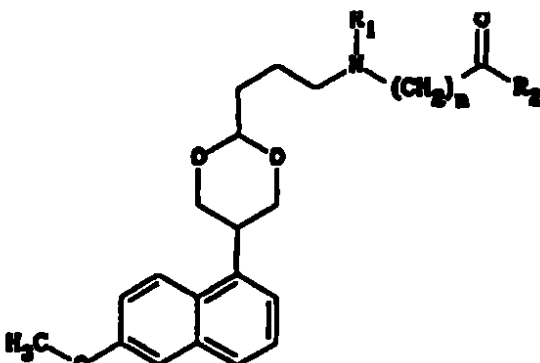
Numéro de la demande

EP 91 40 1461

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concurrencée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 6)
A	US-A-4116670 (LEONARD J. STACH) * colonne 1 *	1	C07D319/06 A61K31/335
A	US-A-4097491 (ROGER D. HOTZ) * colonne 1 *	1	
A	FR-A-1554878 (SOCIETE INDUSTRIELLE POUR LA FABRICATION DES ANTIBIOTIQUES) * page 1, colonne 1, alinéa 1 *	1	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, no. 21, 26 mai 1986 Columbus, Ohio, USA Swinyard, Ewart A. et al.: "Comparative anticonvulsant activity and neurotoxicity of felbamate and four prototype antiepileptic drugs in mice and rats." & Epilepsia <N.Y> 1986, 27<1>, 27-34 page 50; colonne 2; ref. no. 180056V & en liaison avec CA vol. 71 Registry Number Index, page 1139N. * abrégé *	1, 6	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 6)
			C07D319/00 A61K31/00
Lieu de la recherche BERLIN		Date d'achèvement de la recherche 23 JUILLET 1991	Examinateur KYRIAKAKOU, G.
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : art de l'état de la technique O : divulgation non écrite P : document prioritaire T : théorie en principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

EP 0 481 958 A1 (P)

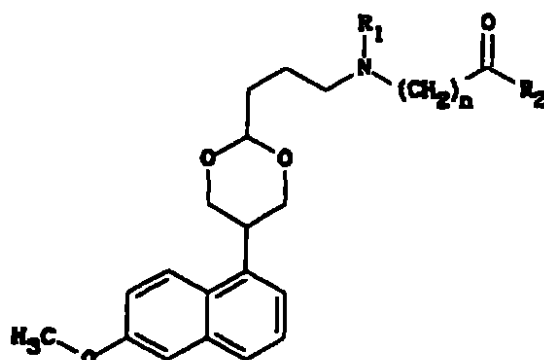
DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 319/06, 405/12	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/20836 (43) Date de publication internationale: 12 juin 1997 (12.06.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01926 (22) Date de dépôt international: 4 décembre 1996 (04.12.96) (30) Données relatives à la priorité: 95/14394 6 décembre 1995 (06.12.95) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SYNTHELABO [FR/FR]; 22, avenue Gallée, F-92350 Le Plessis-Robinson (FR). (72) Inventeurs; et (73) Inventeurs/Déposants (US seulement): DARGAZANLI, Gihad [FR/FR]; 134, rue de Chevilly-Corolle, F-94240 L'Hay-les-Roses (FR). EVANNO, Yannick [FR/FR]; 5, domaine des Aulnes, F-78830 Bullion (FR). FROST, Jonathan [GB/FR]; 12, rue du Parc, F-91320 Wissous (FR). LARDENOIS, Patrick [FR/FR]; 18, rue Varcugue, F-92340 Bourg-la-Reine (FR). SEVRIN, Mireille [BE/FR]; 73, rue Raymond-Losserand, F-75014 Paris (FR). GEORGE, Pascal [BE/FR]; 19, rue des Quatre-Vents, F-78730 Saint-Arnoult-en-Yvelines (FR). (74) Mandataire: LUDWIG, Jacques, Synthelabo, 22, avenue Gallée, F-92350 Le Plessis-Robinson (FR).	(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(54) Title: 5-NAPHTHALEN-1-YL-1,3-DIOXANE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTICAL USE THEREOF		
(54) Titre: DERIVES DE 5-NAPHTALEN-1-YL-1,3-DIOXANES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE		
 (I)		
(57) Abstract Compounds of general formula (I), wherein R₁ is a hydrogen atom or a (C₁₋₄) alkyl, (C₃₋₆) cycloalkylmethyl or phenyl (C₁₋₃) alkyl group optionally substituted on the phenyl ring by one or more atoms or groups selected from halogens and methyl, trifluoromethyl, methoxy and cyano groups, R₂ is a hydroxy or alkoxy group or a group of general formula NR₃R₄ where each of R₃ and R₄ is a hydrogen atom, an alkyl group, a cycloalkyl group, a cycloalkylmethyl group, a phenyl group, a phenylmethyl group or a pyridinyl group, or R₃ and R₄, taken together with the nitrogen atom, form a pyrrolidine or piperidine ring, and n is 1, 2 or 3. The compounds are for therapeutic use.		
(57) Abrégé Composés de formule générale (I), dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁₋₄)alkyle, (C₃₋₆)cycloalkylméthyle ou phényle (C₁₋₃)alkyle éventuellement substitué sur le noyau phényle par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les halogènes et les groupes méthyle, trifluorométhyle, méthoxy et cyano, R₂ représente un groupe hydroxy ou alcoxy ou un groupe de formule générale NR₃R₄ dans laquelle R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe cycloalkyle, un groupe cycloalkylméthyle, un groupe phényle, un groupe phénylméthyle ou un groupe pyridinyle, ou bien R₃ et R₄ forment ensemble, avec l'atome d'azote, un cycle pyrrolidine ou pipéridine, et n représente le nombre 1, 2 ou 3. Application en thérapeutique.		

Dérivés de 5-naphtalén-1-yl-1,3-dioxanes, leur préparation et leur application en thérapeutique.

La présente invention a pour objet des composés de formule générale (I)

10



(I)

dans laquelle

- 15 R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)-alkyle, (C₃-C₆)cycloalkylméthyle ou phényl(C₁-C₃)alkyle éventuellement substitué sur le noyau phényle par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les halogènes et les groupes méthyle, trifluorométhyle, méthoxy et cyano,
- 20 R₂ représente un groupe hydroxy ou (C₁-C₄)alcoxy ou un groupe de formule générale NR₃R₄ dans laquelle R₃ et R₄, indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle linéaire ou éventuellement ramifié, un groupe (C₃-C₆)cycloalkyle, un groupe (C₃-C₆)cycloalkylméthyle, un groupe phényle, un groupe phénylméthyle ou
- 25 un groupe pyridinyle, ou bien encore R₃ et R₄ forment ensemble, et avec l'atome d'azote qui les porte, un cycle pyrrolidine ou pipéridine, et n représente le nombre 1, 2 ou 3.

30

Les composés de l'invention peuvent exister sous forme de stéréoisomères cis ou trans ou de mélanges de tels isomères ; il peuvent également exister à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides.

35

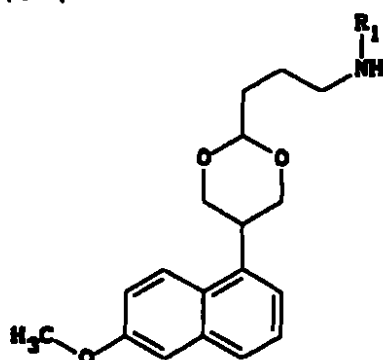
Les composés préférés sont ceux dans la formule générale (I) desquels R₁ représente un groupe méthyle, éthyle ou phénylméthyle éventuellement substitué sur le noyau phényle, R₂ représente un groupe amino ou (C₁-C₄)alkylamino, et n est

égal à 1 ; parmi ces derniers, le composé dans la formule duquel R_1 représente un groupe phénylméthyle et R_2 représente un groupe amino est particulièrement intéressant.

- 5 Les composés selon l'invention peuvent être préparés par divers procédés.

Selon une première variante, on peut faire réagir une amine de formule générale (II)

10

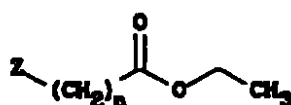


(II)

15

dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, avec un alcanolate ω -halogéné de formule générale

20 (III)



(III)

- 25 dans laquelle Z représente un atome de chlore ou de brome et n est tel que défini ci-dessus ; on obtient ainsi un composé de formule générale (I) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle et R_2 représente un groupe éthoxy. Si on le désire, on peut ensuite saponifier le
- 30 composé ainsi obtenu, pour le transformer en l'acide correspondant, ou bien on peut le faire réagir avec une amine de formule générale HNR_3R_4 , dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis ci-dessus, pour le transformer en amide. Les conditions de ces réaction sont classiques et sont bien connues de
- 35 l'homme du métier.

Selon une deuxième variante, on peut obtenir les amides de formule générale (I) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en faisant réagir directement

33

l'amine de formule générale (II) avec un alcanamide
ω-halogéné de formule générale (IV)

5



dans laquelle X représente un atome de chlore ou de brome et
R₃, R₄ et n sont tels que définis ci-dessus. Les conditions
10 de cette réaction sont bien connues de l'homme du métier.

Selon une troisième variante, on peut obtenir les amides de
formule générale (I) dans laquelle R₁ représente un atome
d'hydrogène ou un groupe alkyle et n=2 en faisant réagir
15 l'amine de formule générale (II) avec un propénamide de
formule générale (V)

20



dans laquelle R₃ et R₄ sont tels que définis ci-dessus. Les
conditions de cette réaction de Michael sont bien connues.

25 Enfin, et selon une quatrième variante, on peut préparer les
composés de formule générale (I) dans laquelle R₁ ne repré-
sente pas un atome d'hydrogène par alkylation du composé
correspondant dans la formule duquel R₁ représente un atome
d'hydrogène, dans un solvant polaire aprotique, par exemple
30 l'acétonitrile, en présence d'une base, par exemple de
carbonate de potassium.

Les amines de départ de formule générale (II) dans laquelle
R₁ représente un groupe alkyle peuvent être obtenues par
35 réduction des alcanamides correspondants, décrits dans la
demande de brevet EP-461958 ; les amines de départ de formule
générale (II) dans laquelle R₁ représente un atome d'hydro-
gène peuvent être obtenues par réaction du 2-(6-méthoxynaph-
talén-1-yl)propane-1,3-diol avec la 4,4-diéthoxybutanamine,

37

comme décrit dans ladite demande de brevet.

Les composés de départ de formules générales (III), (IV) et (V) sont disponibles dans le commerce ou bien peuvent être
5 obtenus par des méthodes connues.

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I.R. et R.M.N. confirment les structures des composés obtenus.
10

Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau 1 donné plus loin.

Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du nom, et le tiret "_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ;
15 il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1 (Composé N°1).

20 2-[[3-[5-(6-Méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acétamide.

1.1. Chlorhydrate de 5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxane-2-propanamine.

25 Dans un ballon de 1 l contenant 300 ml de toluène on introduit 7,56 g (32,5 mmoles) de 2-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)propane-1,3-diol, 6,8 g (42,1 mmoles) de 4,4-diéthoxybutanamine, puis 70 ml d'éther chlorhydrique, et on chauffe le mélange au reflux pendant 2 h.

30 On le refroidit, on collecte le précipité par filtration, et on le rince à l'éther diéthylique.

On obtient 10,2 g de chlorhydrate brut sous forme de solide beige.

Point de fusion : 224-226°C.

35

1.2. 2-[[3-[5-(6-Méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acétamide.

Dans un ballon de 100 ml contenant 30 ml d'acétonitrile on introduit 1,2 g (4 mmoles) de 5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-

1,3-dioxane-2-propanamine, 0,8 g (5,8 mmoles) de carbonate de potassium et 0,4 g (4,2 mmoles) de chloroacétamide, et on chauffe le mélange à 80°C pendant 3 h.

On le laisse refroidir, on ajoute 50 ml d'eau, et on extrait avec deux fois 50 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 95/5 de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 0,4 g (1,1 mmole) de solide blanc qu'on recristallise dans l'éthanol.

Point de fusion : 148-150°C.

15 Exemple 2 (Composé N°6).

2-[Ethyl[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acétamide.

20 2.1. Chlorhydrate de N-éthyl-5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxane-2-propanamine.

Dans un ballon de 500 ml contenant une suspension de 1,66 g (43,6 mmoles) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 50 ml de tétrahydrofurane, chauffée au reflux, on ajoute une suspension de 10 g (29,1 mmoles) de N-[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]acétamide dans 75 ml de tétrahydrofurane, et on maintient le reflux et l'agitation pendant 3 h.

On refroidit le mélange, on l'hydrolyse en ajoutant 10,5 ml d'une solution 1 M de tartrate de sodium et de potassium, on l'agite pendant 12 h, on sépare le solide par filtration, en lavant ce dernier avec du tétrahydrofurane, et on concentre le filtrat à sec sous pression réduite.

On obtient 10,27 g de produit huileux dont on prélève 0,5 g pour former le chlorhydrate dans l'éthanol.

35 Point de fusion : 165°C (décomposition).

2.2. 2-[Ethyl[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acétamide.

Dans un ballon de 100 ml contenant 40 ml de N,N-diméthyl-

formamide on introduit 3 g (8,2 mmoles) de chlorhydrate de N-éthyl-5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxane-2-propanamine, 5,6 g (40,5 mmoles) de carbonate de potassium et 0,9 g (9,6 mmoles) de chloroacétamide, et on chauffe le mélange à 80°C pendant 4 h.

On le laisse refroidir, on ajoute 70 ml d'eau et on l'extrait avec deux fois 100 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre, on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol 98/2.

On obtient 2,6 g (6,7 mmoles) de solide blanc qu'on recristallise dans un mélange d'éther isopropylique et de dichlorométhane.

Point de fusion : 120-121°C.

Exemple 3 (Composé N°10).

(E)-But-2-enedioate de 2-[éthyl{3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]-N-pyridin-2-ylacétamide (1:1).

Dans un ballon de 100 ml contenant 25 ml d'acétonitrile on introduit 1,4 g (4,24 mmoles) de N-éthyl-5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxane-2-propanamine, 0,6 g (4,3 mmoles) de carbonate de potassium et 0,72 g (4,2 mmoles) de 2-chloro-N-pyridin-2-ylacétamide, et on agite le mélange à 25°C pendant 12 h.

On ajoute 50 ml d'eau et on extrait avec deux fois 50 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre, on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate d'éthyle 70/30.

On obtient 1,46 g (3,15 mmoles) de composé qu'on cristallise sous forme de fumarate dans l'éther isopropylique.

Point de fusion : 60-67°C.

Exemple 4 (Composé N°17).

Ethanedioate de 3-[éthyl[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]propanamide (1:1).

- 5 Dans un ballon de 100 ml contenant 20 ml d'acétonitrile on introduit 1,3 g (4 mmoles) de N-éthyl-5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxane-2-propanamine et 0,43 g (6 mmoles) d'acrylamide, et on chauffe le mélange au reflux pendant 8 h. On ajoute à nouveau 0,3 g (4 mmoles) d'acrylamide et on
- 10 maintient le reflux pendant 8 h supplémentaires. On refroidit le mélange, on le concentre à sec sous pression réduite, on reprend le résidu avec 50 ml d'eau et on l'extrait avec deux fois 50 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre, on évapore le solvant sous pression
- 15 réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol 97/3. On obtient 0,98 g de composé que l'on fait cristalliser sous
- 20 forme d'oxalate dans le propan-2-ol. Point de fusion : 125°C (décomposition).

Exemple 5 (Composé N°7).

- Ethanedioate de 2-[éthyl[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]-N-méthylacétamide (1:1).
- 25

5.1. 2-[Ethyl[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acétate d'éthyle.

- Dans un ballon de 100 ml contenant 21 ml d'acétonitrile on introduit 1,4 g (4,24 mmoles) de N-éthyl-5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxane-2-propanamine, 1,75 g (12,7 mmoles) de carbonate de potassium et 0,5 ml (4,45 mmoles) de bromoacétate d'éthyle, et on chauffe le mélange au reflux pendant 2 h.
- 30
- 35 On le refroidit, on le concentre à sec sous pression réduite, on reprend le résidu avec 50 ml d'eau et on extrait avec deux fois 50 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le

résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol 99/1 et on obtient 1,17 g (3 mmoles) de composé sous forme d'huile incolore. On en prépare l'oxalate de manière classique;

5 Point de fusion : 124-127°C.

5.2. Ethanedioate de 2-[éthyl{3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]-N-méthylacétamide (1:1).

- 10 Dans un réacteur de 250 ml contenant 11 ml d'une solution de méthylamine à 33% dans l'éthanol on introduit 1,15 g (3 mmoles) de 2-[éthyl{3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acétate d'éthyle et on chauffe le mélange à 50°C sous scellé pendant 5 j.
- 15 On le refroidit, on le concentre à sec sous pression réduite, on reprend le résidu avec 50 ml d'eau et on l'extraît avec deux fois 50 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On
- 20 obtient 1,16 g (2,89 mmoles) de composé sous forme d'huile jaune que l'on cristallise sous forme d'oxalate dans le propan-2-ol.
- Point de fusion : 140°C (décomposition).

25 Exemple 6 (Composé N°18).

Ethanedioate de 4-[éthyl{3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]butanoate d'éthyle (1:1).

- Dans un ballon de 100 ml contenant 50 ml de N,N-diméthyl-
- 30 formamide on introduit 7,31 g (20 mmoles) de chlorhydrate de N-éthyl-5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxane-2-propan-amine, 2,76 g (20 mmoles) de carbonate de potassium et 3,9 g (20 mmoles) de bromobutanoate d'éthyle, et on chauffe le mélange à 80°C pendant 7 h.
- 35 On le laisse refroidir, on le concentre à sec sous pression réduite, on reprend le résidu avec 70 ml d'eau, on extrait avec deux fois 100 ml d'acétate d'éthyle, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre, on évapore le solvant sous pression réduite et on

purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 90/10 de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 6,1 g (13,7 mmol) de composé huileux que l'on cristallise sous forme d'oxalate dans l'acétate d'éthyle.
Point de fusion : 132-135°C.

Exemple 7 (Composé N°15).

Chlorhydrate de 2-[[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl](phénylméthyl)amino]acétamide.

Dans un ballon de 25 ml contenant 8 ml d'acétonitrile on introduit 0,5 g (1,39 mmol) de 2-[[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acétamide, 0,29 g (2,1 mmol) de carbonate de potassium et 0,18 ml (1,5 mmol) de bromure de benzyle, et on chauffe le mélange au reflux pendant 2 h.

On le laisse refroidir, on ajoute 15 ml d'eau, on extrait avec deux fois 15 ml d'acétate d'éthyle, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre, on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 98/2 de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 0,24 g (0,53 mmol) de composé sous forme d'huile que l'on cristallise sous forme de chlorhydrate dans l'éther isopropylique.

Point de fusion : 218-220°C.

Exemple 8 (Composé N°21).

Ethanedioate de 2-[éthyl[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]-N-(1-méthyléthyl)acétamide (1:1).

Dans un ballon de 250 ml contenant 20 ml de dioxane on introduit, sous atmosphère inerte, 0,23 ml (2,73 mmol) de 1-méthyléthylamine, 0,38 ml (2,73 mmol) de triéthylamine puis une solution de 0,22 ml (2,73 mmol) de chlorure de chloroacétyle dans 10 ml de dioxane, et on laisse le mélange sous agitation pendant 15 h.

On ajoute 30 ml d'eau, puis 1 g (7,23 mmoles) de carbonate de potassium, puis 1 g (2,73 mmoles) de chlorhydrate de *N*-éthyl-5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxane-2-propanamine et on chauffe le mélange à 80°C pendant 7 h.

- 5 On le refroidit, on ajoute 80 ml d'eau, on extrait avec deux fois 50 ml d'acétate d'éthyle, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le produit obtenu par chromatographie sur colonne de gel de
10 silice en éluant avec un mélange 95/5 de dichlorométhane et de méthanol et on obtient 0,8 g (1,86 mmole) de composé sous forme d'huile incolore.

On en prépare l'oxalate de manière classique.

Point de fusion : 130-131°C.

15

Exemple 9 (Composé N°37).

Chlorhydrate de 2-[[[(2-fluorophényl)méthyl][3-[5-(6-méthoxy-naphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acétamide (1:1).

- 20 Dans un ballon de 100 ml contenant 20 ml d'acétonitrile on introduit 1 g (2,79 mmoles) de 2-[[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acétamide, 0,8 g (5,78 mmoles) de carbonate de potassium et 0,5 ml (4,2 mmoles) de 1-(chlorométhyl)-2-fluorobenzène, et on chauffe le mélange au
25 reflux pendant 6 h.

- On le laisse refroidir, on ajoute 30 ml d'eau, et on extrait avec deux fois 20 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On
30 purifie le produit obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 98/2 de dichlorométhane et de méthanol.

- On obtient 0,34 g (0,73 mmole) de composé sous forme d'huile incolore, que l'on fait cristalliser sous forme de
35 chlorhydrate dans le propan-2-ol.

Point de fusion : 200-202°C.

37

Exemple 10 (Composé N°30).

(E)-2-butènedioate de 2-[(cyclopropylméthyl)[3-[5-(6-méthoxy-naphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acétamide (1:1).

- 5 Dans un ballon de 250 ml contenant 15 ml de *N,N*-diméthylformamide on introduit 1 g (2,79 mmoles) de 2-[[3-[5-(6-méthoxy-naphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acétamide, 0,8 g (5,78 mmoles) de carbonate de potassium, 0,38 g (4,2 mmoles) de (chlorométhyl)cyclopropane et une quantité catalytique
10 d'iodure de sodium, et on chauffe le mélange à 100°C pendant 20 h.

- On le laisse refroidir, on évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu avec du dichlorométhane, on sépare l'insoluble par filtration, on concentre le filtrat à
15 sec sous pression réduite, et on purifie le produit obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 9/1 de dichlorométhane et de méthanol.

- On obtient 0,60 g (1,45 mmole) de composé sous forme d'huile incolore, que l'on fait cristalliser sous forme de fumarate
20 dans le propan-2-ol.

Point de fusion : 149-150°C.

Exemple 11 (Composé N°41).

- 2-[[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]-
25 (phénylméthyl)amino]acétate d'éthyle.

11.1 2-[[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acétate d'éthyle.

- Dans un ballon de 500 ml contenant 110 ml de *N,N*-diméthylformamide on introduit 6,64 g (22 mmoles) de 5-(6-méthoxy-naphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-propanamine, 3 g (22 mmoles) de carbonate de potassium et 3,54 ml (33 mmoles) de chloroacétate d'éthyle, et on chauffe le mélange à 80°C pendant
30 20 min.

- 35 On le laisse refroidir, on évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu avec 50 ml d'eau et on extrait avec deux fois 50 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre, on concentre le filtrat à sec sous pression

41

réduite et on purifie le produit obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 98/2 de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 3,52 g (9,08 mmoles) de composé sous forme d'huile incolore qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

11.2. 2-[[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl](phénylméthyl)amino]acétate d'éthyle.

Dans un ballon de 250 ml contenant 45 ml d'acétonitrile on introduit 3,52 g (9,08 mmoles) de 2-[[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl]amino]acétate d'éthyle, 1,2 g de carbonate de potassium et 1,05 ml (9,12 mmoles) de (chlorométhyl)benzène, et on chauffe le mélange à 80°C pendant 6 h.

On le laisse refroidir, on le concentre à sec sous pression réduite, on reprend le résidu avec 50 ml d'eau, on extrait avec deux fois 50 ml d'acétate d'éthyle, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 3,7 g de produit huileux dont on purifie 1 g par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 99/1 de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 0,5 (2,09 mmoles) de composé sous forme d'huile incolore qui cristallise dans l'éther diisopropylique.

Point de fusion : 58-60°C.

Exemple 12 (Composé N°39).

Chlorhydrate de 2-[[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl](phénylméthyl)amino]-N-méthylacétamide (1:1).

Dans un réacteur de 250 ml contenant 8 ml d'une solution de méthylamine à 33% dans l'éthanol on introduit 1 g (2,15 mmoles) de 2-[[3-[5-(6-méthoxynaphtalén-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propyl](phénylméthyl)amino]acétate d'éthyle et on chauffe le mélange à 50°C sous scellé pendant 3 j.

On le laisse refroidir, on le concentre à sec sous pression réduite, on reprend le résidu avec 50 ml d'eau, on l'extrait avec deux fois 50 ml d'acétate d'éthyle, on lave la phase

38

organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre, on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le produit obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 98/2 de dichloro_

5 méthane et de méthanol.

On obtient 0,51 g (1,1 mmole) de composé sous forme d'une huile incolore qu'on fait cristalliser sous forme de chlorhydrate dans l'éther diisopropylique.

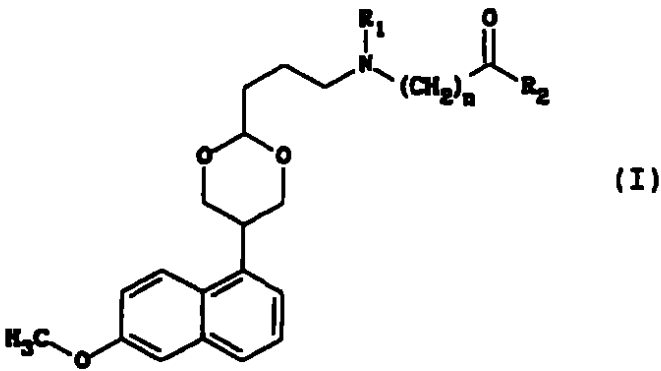
Point de fusion : 98-100°C.

10

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

42

Tableau



N°	R ₁	R ₂	n	Sel	F (°C) ou n _D ²⁰
1	H	NH ₂	1	-	148-150
2	CH ₃	OCH ₂ CH ₃	1	ox. (1:1)	127-128
3	CH ₃	NH ₂	1	-	146-147
4	CH ₃	NHCH ₃	1	- ox. (1:1)	106-107 169-170
5	CH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	1	ox. (1:1)	124-127
6	CH ₂ CH ₃	NH ₂	1	-	120-121
7	CH ₂ CH ₃	NHCH ₃	1	ox. (1:1)	140 (d)
8	CH ₂ CH ₃	NHC ₆ H ₅	1	ox. (1:1) fum. (1:1)	168-169 70-72
9	CH ₂ CH ₃	NHCH ₂ C ₆ H ₅	1	ox. (1:1)	145-146
10	CH ₂ CH ₃	NH-2-NC ₅ H ₄	1	fum. (1:1)	60-67
11	CH ₂ CH ₃	NHC ₆ H ₁₁	1	-	102-103
12	CH ₂ CH ₃	NC ₅ H ₁₀	1	-	n _D ²⁰ =1, 571
13	CH ₂ CH ₃	NC ₄ H ₈	1	-	n _D ²⁰ =1, 573
14	CH ₂ CH ₃	NHCH ₂ CH (CH ₃) ₂	1	ox. (1:1)	136-137

39

N°	R ₁	R ₂	n	Sel	F(°C) ou n _D ²⁰
15	CH ₂ C ₆ H ₅	NH ₂	1	HCl (1:1)	218-220
16	H	NH ₂	2	-	122 (d)
17	CH ₂ CH ₃	NH ₂	2	ox. (1:1)	125 (d)
18	CH ₂ CH ₃	OCH ₂ CH ₃	3	ox. (1:1)	132-135
19	CH ₂ CH ₃	NH ₂	3	-	89-90
20	CH ₂ CH ₃	NHCH ₃	3	-	n _D ²⁰ =1,571
21	CH ₂ CH ₃	NHCH(CH ₃) ₂	1	ox. (1:1)	130-131
22	CH ₂ CH ₃	NHCH ₂ C ₃ H ₅	1	ox. (1:1)	126-127
23	CH ₃	NH ₂	2	ox. (1:1)	137 (d)
24	CH ₂ CH ₃	OH	3	-	50-60
25	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-CH ₃	NH ₂	1	HCl (1:1)	194 (d)
26	CH ₂ C ₆ H ₄ -3-CH ₃	NH ₂	1	-	132-133
27	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	NH ₂	1	HCl (1,1:1)	160 (d)
28	CH ₂ C ₆ H ₄ -3-Cl	NH ₂	1	HCl (1:1)	178 (d)
29	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-Br	NH ₂	1	HCl (1,2:1)	189-191
30	CH ₂ C ₃ H ₅	NH ₂	1	fum. (1:1)	149-150
31	CH ₂ C ₆ H ₄ -3-CF ₃	NH ₂	1	fum. (1:1)	168-169
32	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-Cl	NH ₂	1	HCl (1,1:1)	160-162
33	CH ₂ C ₆ H ₁₁	NH ₂	1	HCl (1:1)	163-165
34	CH ₂ C ₆ H ₄ -2-Cl	NH ₂	1	-	117-118
35	CH ₂ C ₆ H ₄ -3-OCH ₃	NH ₂	1	-	107-108
36	CH ₂ C ₆ H ₄ -3-F	NH ₂	1	HCl (1:1)	160-162

43

N°	R ₁	R ₂	n	Sel	F(°C) ou n _D ²⁰
37	CH ₂ C ₆ H ₄ -2-F	NH ₂	1	HCl (1:1)	200-202
38	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	NH ₂	1	HCl (1:1)	55 (d)
39	CH ₂ C ₆ H ₅	NHCH ₃	1	HCl (1:1)	98-100
40	CH ₂ C ₆ H ₄ -2-CH ₃	NH ₂	1	HCl (0,7:1)	187-189
41	CH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₂ CH ₃	1	-	58-60
42	CH ₂ C ₆ H ₄ -4-F	NH ₂	1	HCl (1:1)	138-140
43	CH ₂ C ₆ H ₅	NHCH ₂ CH ₃	1	HCl (1:1)	70-72
44	CH ₂ C ₆ H ₄ -2-OCH ₃	NH ₂	1	fum. (1:1)	173-174
45	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	NH ₂	1	HCl (1,1:1)	150 (d)
46	CH ₂ C ₆ H ₄ -3-CN	NH ₂	1	fum. (1,1:1)	163-165

Dans les colonnes "R₁" et "R₂", C₃H₅ représente un groupe cyclopropyle, C₆H₁₁ représente un groupe cyclohexyle, C₆H₅ représente un groupe phényle, C₆H₄-p-Y représente un groupe phényle portant un substituant Y en position p, 2-NC₅H₄ représente un groupe pyridin-2-yle, NC₄H₉ représente un groupe pyrrolidin-1-yle, NC₅H₁₀ représente un groupe pipéridin-1-yle.

Dans la colonne "Sel", "-" désigne un composé à l'état de base, "ox." désigne un oxalate (ou éthanedioate), "fum." désigne un fumarate (ou (E)-2-butènedioate) et "HCl" désigne un chlorhydrate ; le rapport molaire acide:base est indiqué entre parenthèses.

Dans la dernière colonne sont indiqués les points de fusion F(°C) ou les indices de réfraction n_D²⁰ ; "(d)" désigne un point de fusion avec décomposition.

Tous les composés sont des stéréoisomères trans (¹H RMN), excepté le composé N°24 qui est un mélange de stéréoisomères cis et trans à majorité trans.

40

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances thérapeutiques.

5 Activité neuroprotectrice vis-à-vis de l'ischémie focale chez le rat.

L'activité neuroprotectrice des composés selon l'invention a été démontrée dans un modèle d'ischémie focale permanente provoquée par occlusion intraluminale de l'artère cérébrale moyenne chez le rat, selon une méthode analogue à celle
10 décrite dans *Stroke* (1989) 20 84-91.

Sous anesthésie au methohexital sodique on ligature l'artère ptérygopalatine, l'artère carotidienne commune et l'artère carotidienne externe gauche et on introduit un fil de poly-
15 amide dans l'artère carotidienne interne sur une longueur d'environ 18 mm correspondant à la distance qui sépare la naissance de l'artère carotidienne interne de celle de l'artère cérébrale moyenne.

Les composés à étudier sont administrés après l'occlusion par
20 voie intraveineuse.

24 h après l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne on sacrifie les animaux et on prélève le cerveau.

On évalue le volume de l'infarctus cérébral à partir de la mesure de la surface de la nécrose sur 6 coupes coronales
25 colorées par le chlorure de 2,3,5-triphényltétrazolium.

A titre d'exemple, les composés N°6 et N°15 du tableau qui précède réduisent significativement le volume de l'infarctus d'environ 31% et 50%, respectivement, à la dose de 3 mg/kg administrée par voie intraveineuse aux temps 10 min,

30 1 h 30 min, 3 h et 6 h après l'occlusion.

Activité vis-à-vis des convulsions toniques induites chez la souris par électrochoc supramaximal.

Le protocole de cet essai est décrit par E. A. Swinyard et
35 J. H. Woodhead dans *Antiepileptic Drugs*, Raven Press, New York, 111-126 (1982).

10 min après administration intraveineuse du composé à tester, on note le nombre de souris présentant des convulsions toniques (extensions des pattes antérieures et postérieures),

44

immédiatement après application d'un courant électrique (0,4 s, 60 mA, 50 Hz) à l'aide d'un appareil Apelex ETC UNIT 7801™. Les résultats sont exprimés par la DA₅₀, dose qui protège 50% des animaux, calculée selon la méthode de J. T.

- 5 Lichtfield et F. Wilcoxon (*J. Pharm. Exp. Ther.*, 96, 99-113 (1949)), à l'aide du logiciel Probit™, à partir de 3 ou 4 doses administrées chacune à un groupe de 8 souris. Les DA₅₀ des composés de l'invention se situent, dans cet essai, entre 0,5 et 10 mg/kg.

10

- Les résultats des essais montrent que les composés selon l'invention ont des propriétés neuroprotectrices, et qu'ils peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments utiles dans le traitement ou la prévention des désordres
- 15 cérébrovasculaires d'origine ischémique ou hypoxique (infarctus cérébral, traumatisme crânien ou médullaires, arrêt cardiaque ou respiratoire, attaque ischémique transitoire, asphyxie périnatale), du glaucome, des maladies neurodégénératives progressives (démences séniles comme la maladie
- 20 d'Alzheimer, démences vasculaires, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, atrophie olivo-ponto-cérébelleuse, sclérose latérale amyotrophique, maladies neurodégénératives d'origine virale, etc), et dans la prévention des accidents ischémiques cérébraux associés à la chirurgie cardiaque et
- 25 vasculaire et à la thérapie endovasculaire. Du fait de leurs propriétés anticonvulsivantes ils peuvent également être utilisés dans le traitement de l'épilepsie. Enfin, le traitement d'autres affections, telles que les neuropathies, les douleurs neurogènes (par exemple liées aux
- 30 neuropathies ou à la crise migraineuse), la spasticité neurologique et les dyskinésies, peut également être envisagé.

- A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes de compositions pharmaceutiques appropriées à l'administration
- 35 entérale ou parentérale, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions ou solutions buvables ou injectables telles que sirops, ampoules, etc, associés à des excipients convenables, et dosés pour permettre une administration journalière de 0 à 1000 mg de substance active.

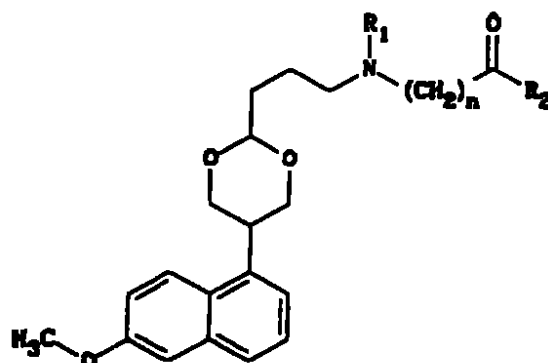
41

Revendications

1. Composé, sous forme de stéréoisomère pur ou de mélange de stéréoisomères, répondant à la formule générale (I)

5

10



(I)

dans laquelle

- 15 R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) -alkyle, (C_3-C_6) cycloalkylméthyle ou phényl (C_1-C_3) alkyle éventuellement substitué sur le noyau phényle par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi les halogènes et les groupes méthyle, trifluorométhyle, méthoxy et cyano,
- 20 R_2 représente un groupe hydroxy ou (C_1-C_4) alcoxy ou un groupe de formule générale NR_3R_4 dans laquelle R_3 et R_4 , indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle linéaire ou éventuellement ramifié, un groupe (C_3-C_6) cycloalkyle, un groupe (C_3-C_6) cyclo-
- 25 alkylméthyle, un groupe phényle, un groupe phénylméthyle ou un groupe pyridinyle, ou bien encore R_3 et R_4 forment ensemble, et avec l'atome d'azote qui les porte, un cycle pyrrolidine ou piperidine, et
- n représente le nombre 1, 2 ou 3,
- 30 à l'état de base libre ou de sel d'addition à un acide.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 représente un groupe méthyle, éthyle ou phénylméthyle éventuellement substitué sur le noyau phényle, R_2 représente

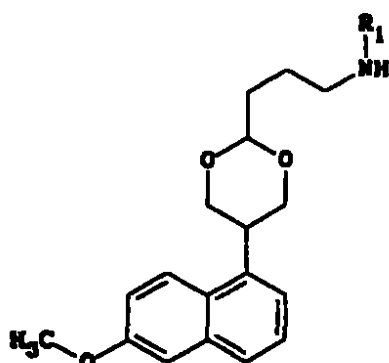
35 un groupe amino ou (C_1-C_4) alkylamino, et n est égal à 1.

3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 représente un groupe phénylméthyle, R_2 représente un groupe amino et n est égal à 1.

48

4. Procédé de préparation de composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir une amine de formule générale (II)

5

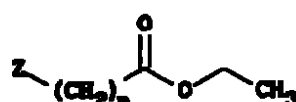


(II)

10

dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, avec un alcanolate ω -halogéné de formule générale (III)

15

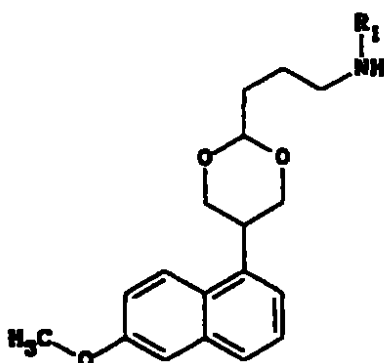


(III)

dans laquelle Z représente un atome de chlore ou de brome et n est tel que défini dans la revendication 1, pour obtenir un composé de formule générale (I) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle et R_2 représente un groupe éthoxy, puis, si on le désire, on saponifie le composé ainsi obtenu, pour le transformer en l'acide correspondant, ou bien on le fait réagir avec une amine de formule générale HNR_3R_4 , dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis dans la revendication 1, pour le transformer en amide.

5. Procédé de préparation de composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir une amine de formule générale (II)

35



(II)

42

dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, avec un alcanamide ω -halogéné de formule générale (IV)

5

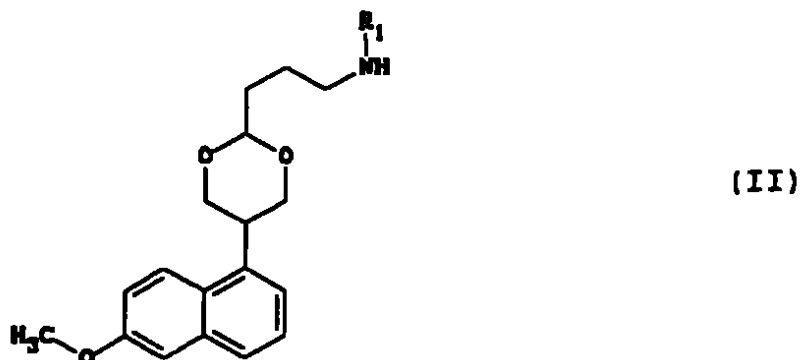


dans laquelle X représente un atome de chlore ou de brome et R_3 , R_4 et n sont tels que définis dans la revendication 1.

10

6. Procédé de préparation de composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir une amine de formule générale (II)

15



20

dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, avec un propénamide de formule générale (V)

25



dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis dans la revendication 1.

30

7. Procédé de préparation de composés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on effectue une alkylation d'un composé de formule générale (I) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène.

35

8. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon l'une des revendications 1 à 3.

46

9. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une des revendications 1 à 3, associé à un excipient.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.
PCT/FR 96/01926

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D319/06 C07D405/12

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)
IPC 6 C07D

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 461 958 A (SYNTHELABO) 18 December 1991 see the whole document -----	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubt 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 undermine 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.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 February 1997

Date of mailing of the international search report

06.03.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zervas, B

Form PCT/ISA/210 (revised sheet) (July 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No
PCT/FR 96/01926

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D319/06 C07D405/12

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)
CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation originale 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)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 461 958 A (SYNTHELABO) 18 Décembre 1991 voir le document en entier -----	1-9

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

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- * "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- * "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- * "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- * "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tout autre moyen
- * "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 27 Février 1997	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 06.03.97
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 3818 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Zervas, B

Formulaire PCT/ISA/210 (4e édition (feuille) (juillet 1993))

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Marzo 11 de 2004 (11.03.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2004/020430 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:

C07D 319/06, 405/12,
A61K 31/335, A61P 25/08, C07D 413/06

Briand, F-92160 Antony (FR). LI, Adrien, Tak [FR/FR]; 14, rue Pierre
Bonnard, F-92260 Fontenay aux Roses (FR). MEDAISKI, Florence [FR/FR];
28, avenue Roussard, F-94100 Saint Maur des Fosses (FR).

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/FR2003/002590

(74) Agente: KUGEL, Dominique; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(22) Fecha de Registro Internacional: Agosto 27 de 2003 (27.08.2003)

(25) Idioma de registro:

Frances

(26) Idioma de Publicación:

Frances

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

(30) Información de Prioridad:

02/10707

Agosto 29 de 2002 (29.08.2002)

FR

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados
Unidos de América): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR)

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eursiatica (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente):
ABOUABDELLAH, Ahmed [FR/FR]; 2 rue des Eglantiers, F-94320 Thiais
(FR) BAS, Miebèle [FR/FR]; 3, rue Valdes Oliviera, F34570 Pignan (FR).
DARGAZANLI, Ghad [FR/FR]; 47, boulevard de la Vienne, F-94230
Cachan (FR). HOORNAERT, Christian [BE/FR]; 49, avenue Aristide

Publicado:

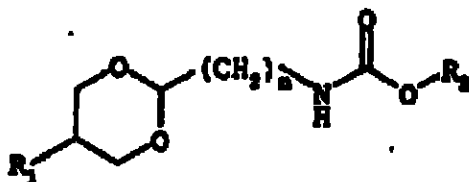
- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda
internacional: Abril 22 de 2004

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a
"Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen
al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título:

"DERIVADOS DE DIOXAN-2-ALQUILCARBAMATOS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN
TERAPÉUTICA"



(I)

(57) Resumen: La invención se refiere a un compuesto
que responde a la fórmula general (I); en la cual R₁
representa un grupo fenilo o naftalenilo eventualmente
sustituido por uno o varios átomos de halógeno o grupos
hidroxi, ciano, nitro alquilo-C₁₋₃, alcoxi-C₁₋₃,
trifluorometilo, trifluorometoxi, benciloxi, cicloalquilo-
C₃₋₆-O- o cicloalquilo-C₃₋₆-alcoxi-C₁₋₃; R₂ representa o
bien un grupo de fórmula general CHR₃CONHR₄ en la
cual R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo
metilo y R₄ representa un átomo de hidrógeno o un

grupo alquilo-C₁₋₃, cicloalquilo-C₃₋₆ o (piridin-4-il)metilo; o bien un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, o bien un grupo
(imidazol-2-il)metilo; o bien un grupo (benzimidazol-2-il)metilo; o bien un grupo fenilo eventualmente sustituido por
uno o varios átomos de halógeno o grupos ciano, nitro, alquilo-C₁₋₃, alcoxi-C₁₋₃, trifluorometilo o trifluorometoxi; y n
representa un número que va de 1 a 3; en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato.
Aplicación en terapéutica.

(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
11 mars 2004 (11.03.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/020430 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 319/06, 405/12,
A61K 31/335, A61P 25/08, C07D 413/06

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/002590

(22) Date de dépôt international : 27 août 2003 (27.08.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/10707 29 août 2002 (29.08.2002) FR

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : ABOUAB-
DELLAH, Ahmed [FR/FR]; 2, rue des Eglantiers,
F-94320 Thiais (FR). BAS, Michèle [FR/FR]; 3, rue Val
des Oliviers, F-34570 Pignan (FR). DARGAZANLI, Gi-
had [FR/FR]; 47, boulevard de la Vanna, F-94230 Cachan
(FR). HOORNAERT, Christian [BE/FR]; 49, avenue

Aristide Briand, F-92160 Antony (FR). LI, Adrien, Tak
[FR/FR]; 14, rue Pierre Bonnard, F-92260 Fontenay aux
Roses (FR). MEDAISKI, Florence [FR/FR]; 28, avenue
Ronsard, F-94100 Saint Maur des Fosses (FR).

(74) Mandataire : KUGEL, Dominique; Sanofi-Synthelabo,
174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
euréen (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

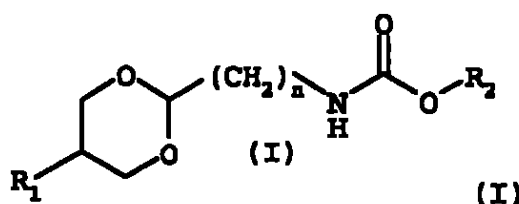
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: DERIVATIVES OF DIOXANE-2-ALKYL CARBAMATES, PREPARATION METHOD THEREOF AND APPLICATION OF SAME IN THERAPEUTICS

(54) Titre : DERIVES DE DIOXANE-2-ALKYL CARBAMATES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract: The invention relates to a compound having general formula (I), wherein R₁ denotes a phenyl or naphthalenyl group which is optionally substituted by one or more halogen atoms or groups hydroxy, cyano, nitro, C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, benzyloxy, C₃₋₆-cycloalkyl-0- or C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₃-alkoxy; R₂ denotes (i) a group having general formula CHR₃CONHR₄, wherein R₃ denotes a hydrogen atom or a methyl group and R₄ denotes a hydrogen atom or group C₁₋₃-alkyl, C₃₋₆-cycloalkyl or (pyridin-4-yl)methyl, (ii) a 2,2,2-trifluoroethyl group, (iii) a (imidazol-2-yl)methyl group, (iv) a (benzimidazol-2-yl)methyl group or (v) a phenyl group which is optionally substituted by one or more halogen atoms or groups cyano, nitro, C₁₋₃-alkyl, C₁₋₃-alkoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy; and n denotes a number between 1 and 3, said compound taking the form of a base, an acid addition salt, a hydrate or a solvate. The invention can be used in therapeutics.

(57) Abrégé : Composé répondant à la Formule générale (I): dans laquelle R₁ représente un groupe phényle ou naphthalényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes hydroxy, cyano, nitro, C₁₋₃-alkyle, C₁₋₃-alkoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, benzyloxy, C₃₋₆-cycloalkyl-0- ou C₃₋₆-cycloalkyl-C₁₋₃-alkoxy; R₂ représente soit un groupe de formule générale CHR₃CONHR₄, dans laquelle R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle et R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₃-alkyle, C₃₋₆-cycloalkyle ou (pyridin-4-yl)méthyle; soit un groupe 2,2,2-trifluoroéthyle; soit un groupe (imidazol-2-yl)méthyle; soit un groupe (benzimidazol-2-yl)méthyle; soit un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes cyano, nitro, C₁₋₃-alkyle, C₁₋₃-alkoxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy; et n représente un nombre allant de 1 à 3; à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat. Application en thérapeutique.

WO 2004/020430 A3



47

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

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

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 22 avril 2004

48

PCT

De la OFICINA INTERNACIONAL

**NOTIFICACION DEL REGISTRO
DE UN CAMBIO**

(Regla 92 bis. 1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

KUGEL, Dominique
Sanofi-Aventis
174, avenue de France
F-75013 Paris
FRANCIA

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
08 de Octubre de 2004 (08.10.2004)

Archivo de referencia del solicitante o agente
SSL0103/AB

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/FR2003/002590

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
27 de Agosto de 2003 (27.08.2003)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☐ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección
SANOFI-SYNTHELABO
174, avenue de France
F-75013 Paris
FRANCIA

País de Nacionalidad
FR

País de Residencia
FR

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☒ el nombre ☐ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

SANOFI-AVENTIS
174, avenue de France
F-75013 Paris
FRANCIA

País de Nacionalidad
FR

País de Residencia
FR

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☐ las Oficinas designadas relacionadas
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

The International Bureau of WIP
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímile No.: (41-22) 338.71.40

Funcionario autorizado
Peggy Steunenberg

Teléfono No.: (41-22) 338 9482

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

49 si

PCT

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et
Instruction administrative 422 du PCT)

Destinataire:

KUGEL, Dominique
Sanofi-Aventis
174, avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

BD 5K

Date d'expédition (jour/mois/année) 08 octobre 2004 (08.10.2004)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire SSL0103/AB	
Demande internationale no PCT/FR2003/002590	Date du dépôt international (jour/mois/année) 27 août 2003 (27.08.2003)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:

☒ le déposant ☐ l'inventeur ☐ le mandataire ☐ le représentant commun

Nom et adresse SANOFI-SYNTHELABO 174, avenue de France F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	no de téléphone	
	no de télécopieur	
	no de téléimprimeur	

2. Le Bureau International notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:

☐ la personne ☒ le nom ☐ l'adresse ☐ la nationalité ☐ le domicile

Nom et adresse SANOFI-AVENTIS 174, avenue de France F-75013 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat) FR	Domicile (nom de l'Etat) FR
	no de téléphone	
	no de télécopieur	
	no de téléimprimeur	

CP

3. Observations complémentaires, le cas échéant:

4. Une copie de cette notification a été envoyée:

☒ à l'office récepteur	☐ aux offices désignés concernés
☐ à l'administration chargée de la recherche internationale	☒ aux offices élus concernés
☐ à l'administration chargée de l'examen préliminaire international	☐ autre destinataire:

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 338.71.40	Fonctionnaire autorisé: Peggy Steunenberg no de téléphone: (41-22) 338 9482
--	---

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

50

Registro de referencia del solicitante o agente	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/FR 03/02590	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 27.08.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 29.08.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D319/06		
Solicitante SANOFI-SYNTHELABO et al.		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 5 páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
--

Fecha de presentación de la demanda 17.03.2004	Fecha de terminación de este reporte 17.05.2004
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 eprmu d Fax: +49 89 2399 -4465	Funcionario autorizado Fazzi, R Teléfono No. +49 89 2399-8510

Forma PCT/IPEA/409 (carátula) (Enero 2004)

59

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/FR 03/02590

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas

1-27 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.

1-13 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	St:	Reivindicaciones 1-13
	No:	Reivindicaciones

Nivel inventivo (IS)	St:	Reivindicaciones 1-13
	No:	Reivindicaciones

Aplicabilidad industrial (IA)	St:	Reivindicaciones 1-13
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones

Ver hoja separada

1) Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: EP-A-0 461 958

D2: WO 97 20836 A

2) La presente solicitud de patente tiene por objeto derivados de 1,3-dioxan-2-ilalquilcarbarnatos, su preparaci3n y aplicaci3n en terap3utica para tratar patolog3as en las cuales los cannabinoides end3genos y/o cualquier otro sustrato metabolizado por la enzima FAAH est3n involucrados.

3) **Nueviedad (Referencia a la secci3n V)**

D1 describe derivados de 2-(aminoalquil)-5-(arilalquil)-1,3-dioxanos, los cuales difieren del tema de la presente reivindicaci3n 1 en la definici3n del grupo R₂ (la sustituci3n -COO-alquilo no est3 contemplada en la definici3n del grupo R₂ de la presente solicitud).

D2 describe derivados de 5-naftalen-1-il-1,3-dioxanos, los cuales contienen una cadena -(CH₂)_m-C(=O)-R₂ la cual no est3 presente en la reivindicaci3n 1 de esta solicitud de patente.

Por consiguiente, el objeto de las reivindicaciones 1-13 cumple con los requisitos enunciados en el art3culo 33(2) PCT.

4) **Actividad Inventiva (Referencia a la secci3n V)**

El Documento 1, el cual se considera como el estado de la t3cnica m3s cercano, describe compuestos que tienen propiedades anticonvulsivantes y por consiguiente pueden ser utilizados en el tratamiento de la epilepsia.

Tal y como se mencion3 en el p3rrafo 3, difieren del objeto de la presente solicitud en la definici3n del grupo R₂.

En cuanto a la enseanza de D2, no se encontr3 en este documento ninguna indicaci3n que pudiese incitar la persona versada en la materia a una combinaci3n con los compuestos de D1 para llegar a los derivados de la presente f3rmula (I).

La amplitud de las reivindicaciones tambi3n representa una generalizaci3n razonable de los ejemplos mostrados y se fundamenta en la descripci3n.

Por consiguiente, la Demandante solucion3 el problema antes mencionado y, ya que el estado de

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL-**HOJA SEPARADA**Solicitud internacional No.PCT/FR03/02590

la técnica en su conjunto no contiene ninguna información que podría incitar la persona versada en la materia a adoptarla para llegar al objeto de la presente solicitud, las reivindicaciones 1-13 son conformes a los criterios definidos por el Artículo 33(3) PCT.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

REÇU LE 19 MAI 2004 PCT

Destinataire :

KUGEL, Dominique
SANOFI-SYNTHELABO
174 avenue de France
75013 PARIS
FRANCE

VnJH 24-5-04
WAG 01-6-04

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE
INTERNATIONAL
(règle 71.1 du PCT)

Date d'expédition
(jour/mois/année)

17.05.2004

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
SSL 0103/AG

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale No.
PCT/FR 0302590

Date du dépôt international (jour/mois/année)
27.08.2003

Date de priorité (jour/mois/année)
29.08.2002

Déposant

SANOFI-SYNTHELABO et al.

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.
2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.
3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

4. NOTIFICATION IMPORTANTE

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCTAB301).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Il est signalé au déposant que l'article 33(5) stipule que les critères de nouveauté, d'activité inventive et d'application industrielle tels que définis à l'article 33(2) à (4) ne servent qu'aux fins de l'examen préliminaire international et que "tout État contractant peut appliquer des critères additionnels ou différents afin de décider si, dans cet État, l'invention est brevetable ou non" (voir également l'article 27(5)). De tels critères additionnels peuvent par exemple avoir rapport à des exceptions à la brevetabilité ainsi qu'à des exigences concernant l'exposé suffisant de l'invention, la clarté des revendications et leur fondement sur la description.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen
préliminaire international



Office européen des brevets
D-80298 Munich
Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4485

Fonctionnaire autorisé

Ullrich, J

Tel. +49 89 2399-8048



RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL
(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA/18)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/02590	Date du dépôt international (jour/mois/année) 27.08.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 29.08.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D319/08		
Déposant SANOFI-SYNTHELABO et al.		
1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36. 2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture. ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 807 des Instructions administratives du PCT). Ces annexes comprennent feuilles.		
3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants : I ☒ Base de l'opinion II ☐ Priorité III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle IV ☐ Absence d'unité de l'invention V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration VI ☐ Certains documents cités VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale		
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 17.03.2004	Date d'achèvement du présent rapport 17.05.2004	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80289 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tlx: 523658 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Fonctionnaire autorisé Fazzi, R N° de téléphone +49 89 2399-8510 	

58

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration			
Nouveauté	Oui:	Revendications	1-13
	Non:	Revendications	
Activité inventive	Oui:	Revendications	1-13
	Non:	Revendications	
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-13
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications

voir feuille séparée

1) Il est fait référence aux documents suivants:

D1: EP-A-0 461 958

D2: WO 97 20836 A

2) La présente demande de brevet a pour objet des dérivés de 1,3-dioxan-2-ylalkylcarbarnates, leur préparation et leur application en thérapeutique pour traiter des pathologies dans lesquelles les cannabinoïdes endogènes et/ou tout autre substrat métabolisé par l'enzyme FAAH sont impliqués.

3) Nouveauté (Référence à la section V)

D1 décrit des dérivés de 2-(aminoalkyl)-5-(arylalkyl)-1,3-dioxanes qui diffèrent du sujet de la présente revendication 1 dans la définition du groupe R_2 (la substitution -COO-alkyle n'est pas prévue dans la définition du groupe R_2 de la présente demande).

D2 décrit des dérivés de 5-naphtalén-1-yl-1,3-dioxanes contenant une chaîne $-(CH_2)_n-C(=O)-R_2$ qui n'est pas présente dans la revendication 1 de cette demande de brevet.

Donc, l'objet des revendications 1-13 remplit les conditions énoncées dans l'Article 33(2) PCT.

4) Activité inventive (Référence à la section V)

Le document D1, qui est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche, décrit des composés qui ont des propriétés anticonvulsivantes et peuvent être donc utilisés pour le traitement de l'épilepsie.

Comme déjà énoncé dans le paragraphe 3, ils diffèrent de l'objet de la présente demande dans la définition du groupe R_2 .

Pour ce qui concerne l'enseignement de D2, on n'a trouvé dans ce document aucune indication qui pouvait inciter l'homme du métier à une combinaison avec les composés de D1 pour arriver aux dérivés de la présente formule (I).

L'amplitude des revendications représente aussi une généralisation raisonnable des exemples montrés et se fonde sur la description.

Donc la Demanderesse a résolu le problème susmentionné et, puisque l'état de la

RAPPORT D'EXAMEN

Demande internationale n° PCT/FR03/02590

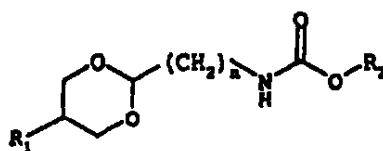
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPARÉE

technique dans son ensemble ne contient pas d'enseignement qui inciteraient l'homme du métier à l'adapter pour arriver à l'objet de la présente demande, les revendications 1-13 sont conformes aux critères définis par l'Article 33(3) PCT.

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

DERIVADOS DE DIOXAN-2-ALQUILCARBAMATOS. SU PREPARACION Y SU
APLICACION EN TERAPÉUTICA

Compuesto que responde a la fórmula general (I):



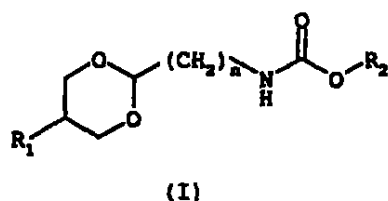
(I)

en la cual R_1 representa un grupo fenilo o naftalenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o grupos hidroxilo, ciano, nitro, alquilo- C_{1-3} , alcoxilo- C_{1-3} , trifluorometilo, trifluorometoxi, benciloxi, cicloalquilo- C_{3-6} -O- o cicloalquilo- C_{3-6} -alcoxilo- C_{1-3} ; R_2 representa o bien un grupo de fórmula general CHR_3CONHR_4 en la cual R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-3} , cicloalquilo- C_{3-6} o (piridin-4-il)metilo; o bien un grupo 2,2,2-trifluoroetilo; o bien un grupo (imidazol-2-il)metilo; o bien un grupo (benzimidazol-2-il)metilo; o bien un grupo fenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o grupos ciano, nitro, alquilo- C_{1-3} , alcoxilo- C_{1-3} , trifluorometilo o trifluorometoxi; y n representa un número que va de 1 a 3; en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato. Aplicación en terapéutica.

b2

La invención tiene por objeto derivados de 1,3-dioxan-2-ilalquilcarbamatos, su preparación y su aplicación en terapéutica.

Los compuestos de la invención responden a la fórmula general (I)



en la cual

R_1 representa un grupo fenilo o naftalenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o grupos hidroxilo, ciano, nitro, alquilo- C_{1-3} , alcoxi- C_{1-3} , trifluorometilo, trifluorometoxi, benciloxi, cicloalquilo- C_{3-6} -O- o cicloalquilo- C_{3-6} -alcoxi- C_{1-3} ;

R_2 representa

o bien un grupo de fórmula general CHR_3CONHR_4 en la cual

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo
y

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-3} , cicloalquilo- C_{3-6} o (piridin-4-il)metilo,
o bien un grupo 2,2,2-trifluoroetilo,
o bien un grupo (imidazol-2-il)metilo,
o bien un grupo (benzimidazol-2-il)metilo,

6.6

o bien un grupo fenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o grupos ciano, nitro, alquilo-C₁₋₃, alcoxi-C₁₋₃, trifluorometilo o trifluorometoxi; y n representa un número que va de 1 a 3.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden comprender uno o varios carbonos asimétricos. Pueden existir en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Los compuestos de fórmula general (I) pueden también existir en forma de estereoisómeros cis o trans. Esos enantiómeros, diaestereoisómeros y estereoisómeros, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

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

Esas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o la aislación de los compuestos de fórmula (I), también forman parte de la invención. Los compuestos de fórmula general (I) pueden encontrarse en forma de hidratos o de solvatos, a saber, en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un solvente. Dichos hidratos y solvatos también forman parte de la invención.

Se han descripto como anticonvulsivos compuestos análogos a aquellos de la invención, para los cuales R_2 representa un grupo alquilo- C_{1-4} , lineal o ramificado, en los documentos EP 0461958 y FR 2714056.

En el marco de la invención, se entiende por:

- C_{t-z} , donde t y z pueden tomar los valores de 1 a 6, una cadena carbonada que puede tener de t a z átomos de carbono, por ejemplo C_{1-3} , una cadena carbonada que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono;
- alquilo, un grupo alifático saturado, lineal o ramificado; por ejemplo, un grupo alquilo- C_{1-3} representa una cadena carbonada de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente un metilo, etilo, propilo, isopropilo;
- cicloalquilo, un grupo alquilo cíclico, por ejemplo, un grupo cicloalquilo- C_{3-5} representa una cadena carbonada cíclica de 3 a 5 átomos de carbono, más particularmente un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo;
- alcoxi, un grupo alquiloxi de cadena alifática saturada, lineal o ramificada;
- átomo de halógeno, un flúor, un cloro, un bromo o un yodo.

Entre los compuestos de fórmula general (I), se pueden citar los compuestos preferidos que se definen tal como sigue:

R_1 representa un grupo naftalenilo, eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o grupos hidroxilo, ciano, nitro, alquilo- C_{1-3} , alcoxi- C_{1-3} , trifluorometilo, trifluorometoxi, benciloxi, cicloalquilo- C_{3-6} -O- o cicloalquilo- C_{3-6} -alcoxi- C_{1-3} ; y/o

R_2 representa

o bien un grupo de fórmula general CHR_3CONHR_4 en la cual

R_3 representa un átomo de hidrógeno y

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-3} , preferentemente un metilo o un etilo, o (piridin-4-il)metilo,

o bien un grupo 2,2,2-trifluoroetilo,

o bien un grupo fenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o grupos ciano, nitro, alquilo- C_{1-3} , alcoxi- C_{1-3} , trifluorometilo o trifluorometoxi; y/o

n representa 2 o 3.

Se prefieren particularmente los compuestos para los cuales simultáneamente R_1 , R_2 y n son tal como se han definido anteriormente.

A título de ejemplo de compuestos preferidos, se pueden citar los compuestos siguientes:

trans-3-[5-(naftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo.

trans-2-[5-(naftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(naftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

trans-2-[5-(naftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]etilcarbamato de 2,2,2-trifluoroetilo.

trans-3-[5-(naftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2, 2, 2-trifluoroetilo.

trans-2-[5-(naftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]etilcarbamato de fenilo.

trans-3-[5-(naftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de fenilo.

trans-3-[5-(4-cloronaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(4-cloronaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(6-cloronaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo.

cis-3-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo.

trans-2-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

trans-2-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]etilcarbamato de 4-clorofenilo.

trans-2-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]etilcarbamato de 2,2,2-trifluoroetilo.

trans-3-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-(etilamino)-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-(etilamino)-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-[(piridin-4-il)etilamino]-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2,2,2-trifluoroetilo.

trans-3-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de fenilo.

trans-3-[5-(6-ciclopropilmetoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(6-ciclopropilmetoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 4-clorofenilo.

trans-3-[5-(6-ciclopropilmetoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2, 2, 2-trifluoroetilo.

trans-3-[5-(6-fenilmetoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(6-hidroxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(6-hidroxi-naftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(7-metoxi-naftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(7-metoxi-naftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(7-metoxi-naftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2,2,2-trifluoroetilo.

trans-3-[5-(7-metoxi-naftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de fenilo.

trans-3-[5-(naftalen-2-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de fenilo.

trans-3-[5-(naftalen-2-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

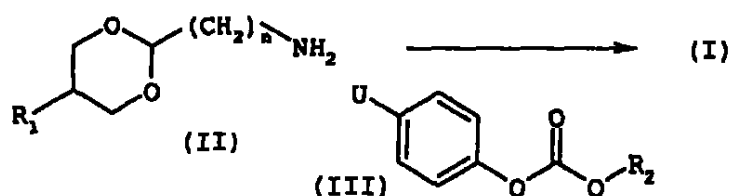
trans-3-[5-(naftalen-2-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2,2,2-trifluoroetilo.

Los compuestos de la invención pueden prepararse de acuerdo con diferentes métodos, ilustrados por medio de los siguientes esquemas.

Por lo tanto, un método de preparación (esquema 1) consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula general (II), en la cual R_1 y n son tal como se han definido en la fórmula general (I), con un carbonato de fórmula general (III), en la cual U representa un átomo de hidrógeno o un

grupo nitro y R_2 es tal como se ha definido en la fórmula general (I), en un solvente tal como tolueno o dicloroetano, a una temperatura comprendida entre 0 y 80 °C.

Esquema 1

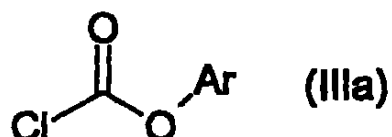


Los carbonatos de fórmula general (III) pueden prepararse de acuerdo con cualquier métodos descrito en la literatura, por ejemplo por reacción de un alcohol de fórmula general HOR_2 con cloroformiato de fenilo o de 4-nitrofenilo, en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina.

Los compuestos de fórmula general (I) para los cuales R_2 representa más particularmente un grupo fenilo eventualmente sustituido (Ar) pueden prepararse haciendo reaccionar una amina de fórmula general (II), tal como se ha definido anteriormente, con un cloroformiato de arilo de fórmula general (IIIa) en un solvente tal como diclorometano o dicloroetano en presencia de una base tal

70

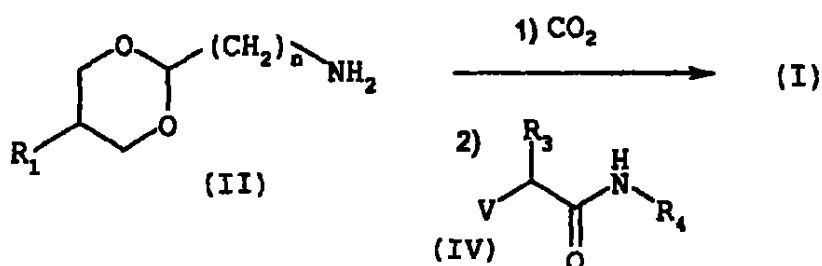
como trietilamina o diisopropiletilamina; a una temperatura comprendida entre 0 °C y la temperatura de reflujo del solvente.



De acuerdo con el esquema 2, los compuestos de fórmula general (I) para los cuales R_2 representa más particularmente un grupo de fórmula general $\text{CHR}_3\text{CONHR}_4$, pueden prepararse haciendo reaccionar una amina de fórmula general (II), tal como se ha definido anteriormente, con dióxido de carbono en presencia de una base tal como carbonato de cesio y de un agente de transferencia de fase tal como yoduro de tetra-n-butilamonio, en un solvente tal como N, N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona, luego con una haloacetamida de fórmula general (IV) en la cual V representa un átomo de cloro, bromo o yodo y R_3 y R_4 son tal como se han definido en la fórmula general (I).

74

Esquema 2

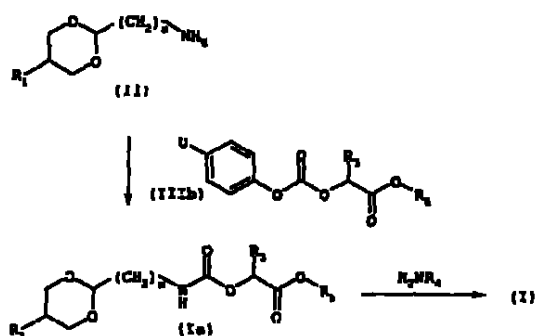


Una variante (esquema 3) para obtener los compuestos de fórmula general (I) en la cual R_2 representa más particularmente un grupo de fórmula general $\text{CHR}_3\text{CONHR}_4$, consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula general (II), tal como se ha definido anteriormente, con un carbonato de fórmula general (IIIb) en la cual U representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro, R_3 es tal como se ha definido en la fórmula general (I) y R_5 representa un grupo metilo o etilo. El carbamato-éster de fórmula general (Ia) así obtenido se transforma luego en compuesto de fórmula general (I), o bien por aminólisis directa por medio de una amina de fórmula general $R_4\text{NH}_2$ en la cual R_4 es tal como se ha definido en la fórmula general (I), o bien por hidrólisis en ácido de fórmula general (Ia), en la cual R_3 representa un átomo de hidrógeno, seguida de un acoplamiento con una amina de fórmula general $R_4\text{NH}_2$ en la cual R_4 es tal como se ha definido en la fórmula general

72

(I). La reacción de aminólisis puede realizarse en un solvente tal como metanol o una mezcla de solventes tales como metanol y tetrahidrofurano. La reacción de acoplamiento puede realizarse de acuerdo con cualquier método conocido en la literatura, por ejemplo por utilización de cloroformiato de isobutilo, en presencia de una base tal como diisopropiletilamina.

Esquema 3



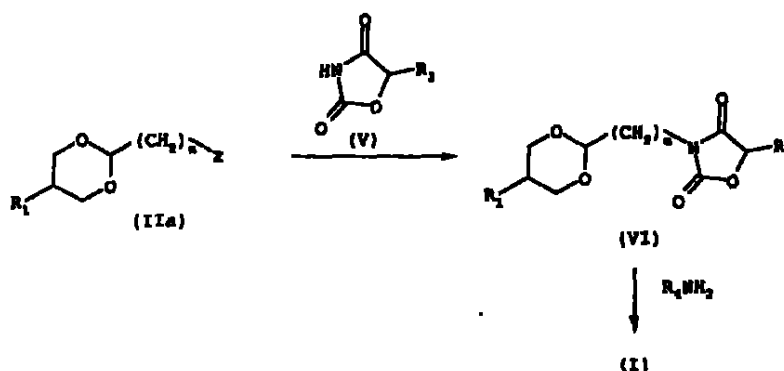
Los carbonatos de fórmula general (IIIb) pueden prepararse en forma análoga a los carbonatos de fórmula (III).

Otra variante (esquema 4) para obtener los compuestos de fórmula general (I) en la cual R_2 representa más particularmente un grupo de fórmula general CHR_3CONHR_4 , consiste en hacer reaccionar un derivado de fórmula general (IIa) en la cual Z representa un grupo hidroxilo, mesilato,

76

tosilato, o un átomo de cloro, de bromo o de yodo, R_1 y n son tal como se han definido en la fórmula general (I), con una oxazolidindiona de estructura general (V) en la cual R_2 es tal como se ha definido en la fórmula general (I), para dar el derivado oxazolidindiona de estructura general (VI). En el caso en el cual Z representa un grupo hidroxilo, la reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con las condiciones de Mitsunobu (*Synthesis*, 1981, 1-28), por ejemplo, por acción de azodicarboxilato de dietilo o de diisopropilo en presencia de trifenilfosfina. En el caso en el cual Z representa un átomo de cloro, de bromo, o de yodo, o un grupo mesilato o tosilato, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como 1,1,3,3-tetrametilguanidina, hidruro de sodio o terbutóxido de sodio en un solvente tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 0 °C y la temperatura de reflujo del solvente. El derivado oxazolidindiona de fórmula general (VI) así obtenido se transforma luego, en compuesto de fórmula general (I), por aminólisis por medio de una amina de fórmula general R_4NH_2 , donde R_4 es tal como se ha definido en la fórmula general (I).

Esquema 4



Las aminas de fórmula general (II) pueden prepararse de acuerdo con los métodos de preparación descriptos en las solicitudes de patente EP 0461958, WO 97/20836, WO 98/55474, eventualmente adaptados, de acuerdo con técnicas conocidas por el hombre de oficio.

Los compuestos de fórmulas generales (IIa), (III), (IV) y (V), así como las aminas R_4NH_2 , cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles en el comercio o se describen en la literatura, o bien pueden prepararse de acuerdo con métodos que se describen en esta o que son conocidos por el hombre de oficio.

Los compuestos de fórmula general (Ia), en la cual R_1 , R_3 y n son tal como se han definido en la fórmula general (I) y R_5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metil o etilo, y los compuestos de fórmula general (VI), en la cual

75

R₁, R₂ y n son tal como se han definido en la fórmula general (I), son nuevos y también forman parte de la invención. Estos son útiles como intermediarios de síntesis para la preparación de los compuestos de fórmula general (I).

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de algunos compuestos de la invención. Esos ejemplos no son limitativos y sólo ilustran la invención. Los microanálisis, los espectros I.R. y R.M.N. y/o la LC-MS (Liquid Chromatography coupled to Mass Spectroscopy) confirman las estructuras y las purezas de los compuestos obtenidos.

Los números indicados entre paréntesis en los títulos de los ejemplos corresponden a los de la 1era. columna del cuadro que sigue a continuación.

Ejemplo 1 (Compuesto N° 61).

trans-3-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-(ciclopropilamino)-2-oxoetilo.

1.1. [(fenoxicarbonil)oxi]acetato de etilo.

Se agrega gota a gota y a temperatura ambiente a una solución de 10 g (96,15 mmoles) de glicolato de etilo y 27 ml (192,3 mmoles) de trietilamina en 20 ml de tolueno, 13,5 ml (105,6 mmoles) de cloroformiato de fenilo y se agita la

79

76

mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se separa la sal formada y se concentra el filtrado bajo presión reducida.

Se obtienen 20 g de producto aceitoso que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

1.2. trans-[[[3-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propil]amino]carbonil]oxi]acetato de etilo.

Se calienta a 50 °C durante 12 h una solución de 10 g (33 mmoles) de trans-3-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propanamina y 8,9 g (39,8 mmoles) de [(fenoxicarbonil)oxi]acetato de etilo, obtenido en la etapa 1.1, en 500 ml de tolueno. Se deja que vuelva a temperatura ambiente, se separa el insoluble por filtración y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se retoma el residuo por medio de diclorometano y agua, se separa la fase acuosa y se la extrae tres veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se las seca sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del solvente, se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice, y se procede a la elución con una mezcla 20/80 de acetato de etilo y de ciclohexano. Se obtienen finalmente 7 g de producto puro en forma de aceite que cristaliza.

Punto de fusión: 74-76 °C.

80

1.3. Ácido *trans*-[[[3-[S-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propil]amino]carbonil]oxi]acético.

Se agrega, gota a gota a una solución de 4 g (9,27 mmoles) de *trans*-[[[3-[S-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propil]amino]carbonil]oxi] acetato de etilo, obtenido en la etapa 1.2, en 40 ml de dimetoxietano, 40 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentra bajo presión reducida, se disuelve el residuo en un mínimo de agua, se agrega ácido clorhídrico 1N hasta la obtención de un pH igual a 4, se extrae la fase acuosa tres veces con diclorometano, se separa la fase orgánica, se la seca sobre sulfato de sodio, se concentra bajo presión reducida.

Se obtienen 3 g de ácido.

Punto de fusión: 114-116 °C.

1.4. *trans*-3-[S-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-(ciclopropilamino)-2-oxoetilo.

Se agrega a gota a gota bajo atmósfera inerte a una solución de 0,5 g (1,24 mmoles) de ácido *trans*-[[[3-[S-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propil]amino]carbonil]oxi]acético, obtenido en la etapa 1.3, y 0,65 ml (3,70 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina en 10 ml de tetrahydrofurano, enfriada aproximadamente a -20 °C, una solución de 0,169 g (1,24 mmoles) de cloroformiato de isobutilo en 5 ml de tetrahydrofurano, manteniendo al mismo

tiempo la temperatura del medio reaccionante inferior a -15 °C. Se mantiene la agitación a esta temperatura durante 1 h, luego se agrega lentamente una solución de 0,078 g (1,36 mmoles) de ciclopropilamina en 5 ml de tetrahidrofurano, y la agitación continua a -15 °C durante 1 h, luego a 20 °C durante 10 h. Se concentra bajo presión reducida, se retoma el residuo con acetato de etilo y agua, se separa la fase orgánica, se la lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se la seca sobre sulfato de sodio, se concentra bajo presión reducida y se recristaliza el sólido en etanol.

Se obtienen finalmente 0,258 g de producto puro.

Punto de fusión: 176 °C.

RMN ¹H: (CDCl₃) δ (ppm) 8,10 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,35 (dd, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,15 (dd, 1H); 7,05 (d, 1H); 6,20 (m ancho 1H); 5,05 (m ancho, 1H); 4,70 (t, 1H); 4,55 (s, 2H); 4,35 (m, 2H); 3,95-3,90 (m, 6H); 3,30 (m, 2H); (m, 4H); 0,80 (m, 2H); 0,55 (m, 2H).

Ejemplo 2 (Compuesto N° 49).

trans-3-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo.

Se introduce en un balón de tres cuellos de 1 l colocado bajo atmósfera inerte 20 g (66 mmoles) de *trans*-3-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propanamina, 64 g

(198 mmoles) de carbonato de cesio y 73,14 g (198 mmoles) de yoduro de tetra-n-butilamonio en suspensión en 400 ml de N,N-dimetilformamida. Se hace pasar una corriente de dióxido de carbono por la suspensión, bajo fuerte agitación, durante 2 h. Luego, se agrega gota a gota, 18,5 g (198 mmoles) de cloroacetamida en solución en 70 ml de N,N-dimetilformamida, y se mantiene la corriente de dióxido de carbono durante 5 h, la agitación continua a temperatura ambiente durante una noche. Se separan las sales por filtración, se concentra el filtrado bajo presión reducida, se retoma el residuo con acetato de etilo y agua, se separa la fase orgánica, se la lava con una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,1N, luego con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, y se concentra el filtrado bajo presión reducida, se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice, y se procede a la elución con una mezcla 95/5 de acetato de etilo y de metanol, y se recristaliza el sólido obtenido en acetato de etilo.

Se obtienen 6,5 g de producto puro.

Punto de fusión: 148-150 °C.

RMN ^1H : (DMSO) δ (ppm) 8,15 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,4 (dd, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,25 (m, 4H); 7,15 (m ancho 1H);

4,75 (t, 1H); 4,35 (s, 2H); 4,25 (dd, 2H); 3,95 (dd, 2H); 3,90 (s+m, 4H); 3,05 (m, 2H); 1,60 (m, 4H).

Ejemplo 3 (Compuesto N° 3).

trans-2-(5-fenil-1,3-dioxan-2-il)etilcarbamato (metilamino)-2-oxoetilo.

3.1. *trans*-[[[2-(5-fenil-1,3-dioxan-2-il)etil]amino] carbonil]oxi]acetato de etilo.

Se utiliza el método del ejemplo 1.2. A partir de 1 g (4,8 mmoles) de *trans*-2-(5-fenil-1,3-dioxan-2-il)etanamina y 1,1 g (4,8 mmoles) de [(fenoxicarbonil)oxi]acetato de etilo, se obtiene 0,740 g de éster en forma de aceite.

3.2. *trans*-2-(5-fenil-1,3-dioxan-2-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

Se agrega gota a gota a una solución de 0,70 g (2,1 mmoles) de *trans*-[[[2-(5-fenil-1, 3-dioxan-2-il) etil] amino] carbonil] oxi] acetato de etilo, obtenido en la etapa 3.1, en 4 ml de metanol, 3,3 ml (6,7 mmoles) de una solución de metilamina (2M en tetrahidrofurano) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Se concentra bajo presión reducida, y se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice y se procede a la elución con una mezcla 90/10 de diclorometano y de metanol. Se

tritura el aceite obtenido en diisopropiléter y se obtiene 0,450 g de producto puro.

Punto de fusión: 89 °C.

RMN ¹H : (CDCl₃) δ (ppm) 7,35-7,20 (m, 3H); 7,15 (dd, 2H); 6,15 (m ancho, 1H); 5,45 (m ancho, 1H); 4,75 (t, 1H); 4,60 (s, 2H); 4,20 (dd, 2H); 3,80 (dd, 2H); 3,40 (m, 2H); 3,20 (m, 1H); 2,85 (d, 3H); 1,90 (m, 2H).

Ejemplo 4 (Compuesto N° 63).

trans-3-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 1*H*-imidazol-2-ilmetilo.

4.1. (1-trifenilmetil-1*H*-imidazol-2-il)metilcarbonato de fenilo.

Se opera tal como se ha descrito en el ejemplo 1.1. A partir de 3 g (8,80 mmoles) de 1-trifenilmetil-1*H*-imidazol-2-metanol (*J. Het. Chem.*, (1995), 32, 903-906) y 1,1 ml (8,80 mmoles) de cloroformiato de fenilo, se obtienen 3,9 g de producto que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

4.2. *trans*-3-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de (1-trifenilmetil-1*H*-imidazol-2-il)metilo.

Se opera tal como se ha descrito en el ejemplo 1.2. A partir de 2,5 g (8,28 mmoles) de *trans*-3-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propanamina y 3,8 g

(8,28 mmoles) de (1-trifenilmetil-1*H*-imidazol-2-il)metilcarbonato de fenilo, obtenido en la etapa 4.1, se obtienen 3,2 g de un sólido en forma amorfa.

4.3. *trans*-3-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 1*H*-imidazol-2-ilmetilo.

Se agrega gota a gota, a temperatura ambiente a una solución de 1,9 g (2,83 mmoles) de *trans*-3-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de (1-trifenilmetil-1*H*-imidazol-2-il)metilo, obtenido en la etapa 4.2, en 150 ml de diclorometano, una solución de 0,6 ml (2,83 mmoles) de ácido trifluoroacético en 2 ml de diclorometano y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Se concentra bajo presión reducida, se retoma el residuo con diclorometano y con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se separa la fase orgánica, se la lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se la seca sobre sulfato de sodio, se concentra bajo presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice, y se procede a la elución con una mezcla 98/2/0,2 de diclorometano, metanol y amoníaco. Después de la recristalización en acetato de etilo, se obtiene finalmente 0,820 g de producto puro.

Punto de fusión: 130-132 °C.

RMN ¹H : (CDCl₃) δ (ppm) 10,0 (m ancho, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,35 (dd, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,15 (dd, 1H);

7,05 (dd, 1H); 7,00 (s, 2H); 5,15 (m+s, 3H); 4,70 (t, 1H); 4,30 (m, 2H); 3,95-3,90 (m, 6H); 3,30 (m, 2H); 1,85 (m, 4H).

Ejemplo 5 (Compuesto N° 46):

trans-3-[5-(4-cloronaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo.

5.1 *trans*-3-[5-(4-cloronaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il)-1-propanol.

Se agrega a una solución de 1,18 g (5 mmoles) de 2-(4-cloronaftalen-1-il)-1,3-propanediol en 10 ml de dioxano, 0,75 ml (10 mmoles) de 2,3-dihidrofurano, luego 0,25 ml de una solución de ácido clorhídrico acuosa concentrada (37%). Se deja reaccionar una noche a temperatura ambiente, luego se agregan 5 ml de agua. Se agita la mezcla durante 5 horas luego se la diluye en 25 ml de agua y 50 ml de diclorometano. Se decanta y se extrae la fase acuosa por medio de 50 ml de diclorometano. Se lavan las fases orgánicas con 25 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice y se procede a la elución por medio de una mezcla 70/30, luego 60/40 de ciclohexano y de acetato de etilo. Después de la recristalización en

84

diisopropiléter se obtiene 0,557 g de producto En forma de cristales blancos.

Punto de fusión: 127-129 °C.

5.2 Metanosulfonato de *trans*-3-[5-(4-cloronaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilo.

Se agrega gota a gota a una solución de 0,530 g (1,72 mmoles) de *trans*-3-[5-(4-cloronaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]-1-propanol preparada en la etapa 5.1 y de 0,48 ml (3,45 mmoles) de trietilamina en 8 ml de diclorometano enfriada a 0 °C bajo atmósfera inerte, una solución de 0,256 g (2,23 mmoles) de cloruro de mesilo en 2 ml de diclorometano. Se agita la mezcla reaccionante a 0 °C durante 1 hora. Se agregan 25 ml de agua y 50 ml de diclorometano. Se decanta y se extrae la fase acuosa por medio de 50 ml de diclorometano. Se lavan las fases orgánicas con 25 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de magnesio y se concentra al vacío para obtener 0,66 g de producto En forma de sólido blanco utilizado tal cual en la etapa siguiente.

5.3 *trans*-3-[3-(5-(4-cloronaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il)propil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona.

Se calienta a reflujo durante una noche bajo atmósfera inerte, una mezcla de 0,660 g (1,71 mmoles) de metanosulfonato de *trans*-3-[5-(4-cloronaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilo obtenido en la etapa 5.2, de 0,208 g

88

45

(2,05 mmoles) de 1,3-oxazolidin-2,4-diona (*J. Med. Chem.*, 1991, 34, 1542-1543) y de 0,396 g (3,43 mmoles) de 1,1,3,3-tetrametilguanidina en 10 ml de tetrahidrofurano. Se retoma con 100 ml de acetato de etilo y 25 ml de agua. Se decanta. Se lava la fase orgánica con 25 ml de agua, luego con 25 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se vuelven a extraer las fases acuosas con 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice y se procede a la elución por medio de una mezcla 70/30, luego 60/40 de ciclohexano y de acetato de etilo para obtener 0,483 g de producto en forma de sólido blanco.

Punto de fusión: 125-127 °C.

5.4 trans - 3 - [5 - (4-cloronaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo

Se disuelve 0,470 g (1,20 mmoles) de trans-3-[3-(5-(4-cloronaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il)propil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona obtenido en la etapa 5.3 en 3,5 ml de tetrahidrofurano y se agregan 7 ml de una solución de amoníaco 7N en metanol. Se deja reaccionar una noche a temperatura ambiente, luego se evapora a seco y se recristaliza en una mezcla de isopropanol y de diisopropiléter para obtener 0,388 g de producto en forma de cristales blancos.

89

96

Punto de fusión: 176-178 °C.

LC-MS: M+H = 407

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm): 8,35 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 7,8 (m, 3H); 7,4 (d, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,15 (s, 1H); 4,75 (t, 1H); 4,3 (s, 2H); 4,2 (m, 2H); 4,0-3,9 (m, 3H); 3,05 (t, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,6 (m, 2H).

Ejemplo 6 (Compuesto N ° 67)

trans-3-[5-(6-ciclopropilmetoxi-naftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 4-clorofenilo.

Se agrega en una pequeña porción y a temperatura ambiente a una solución de 0,110 ml (0,78 mmoles) de cloroformiato de 4-clorofenilo y de 0,205 ml (1,2 mmoles) de N, N-diisopropiletilamina en 6 ml de diclorometano, 0,205 g (0,60 mmoles) de trans-3-[5-(6-ciclopropilmetoxi-naftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilamina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se lava con 5 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se separan las fases y se filtra la fase orgánica a través de un fritado hidrófobo. Se concentra el filtrado bajo presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice y se procede a la elución por medio de una mezcla 80/20 de ciclohexano y de acetato de etilo. Después de lavar en 5 ml de diisopropiléter, se obtiene 0,176 g de sólido blanco.

9p

LC-MS: M+H= 496

Punto de fusión: 159-162 °C

RMN ¹H : (CDCl₃) δ (ppm): 8,10 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,45-7,20 (m, 4H); 7,20-7,00 (m, 4H); 5,30 (m ancho, 1H); 4,75 (t, 1H); 4,35 (dd, 2H); 4,10-3,80 (m, 5H); 3,50-3,25 (m, 2H); 1,95-1,70 (m, 4H); 1,45-1,20 (m, 1H); 0,80-0,65 (m, 2H); 0,50-0,30 (m, 2H).

Ejemplo 7 (Compuesto N ° 68)

trans-3-[5-(6-ciclopropilmetoxi-naftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]-propilcarbamato de 2,2,2-trifluoroetilo.

Se agrega gota a gota y a temperatura ambiente a una suspensión de 0,205 g (1,01 mmoles) de cloroformiato de 4-nitrofenilo y de 0,555 g (2,02 mmoles) de *N,N*-diisopropilaminoetilpoliestireno (Ps-DIEA, 2% DVB, título = 3,66 mmoles/g) en 7,1 ml de diclorometano, 0,075 ml (1,01 mmoles) de 2,2,2-trifluoroetanol. Se agita la mezcla bajo agitación orbital y a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtra la resina a través de un cartucho provisto de un fritado y se enjuaga con 4 ml de diclorometano. Se concentra el filtrado bajo presión reducida y se retoma el residuo aceitoso así obtenido en 3,5 ml de 1,2-dicloroetano. Sucesivamente, se agrega 0,134 ml (0,78 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y 0,205 g (0,6 mmoles) de 3-[5-(6-ciclopropilmetoxi-naftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-

48

il] propilamina. Se calienta esa mezcla reaccionante a 60 °C durante 16 horas. Después de enfriar, se lava con 20 ml de una solución de soda 1N. Se separan las fases y se filtra la fase orgánica a través de un fritado hidrófobo. Se concentra el filtrado bajo presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice y se procede a la elución por medio de una mezcla 80/20 de ciclohexano y de acetato de etilo. Después de lavar en 5 ml de diisopropiléter, se obtiene 0,076 g de sólido blanco.

LC-MS: M+H= 468

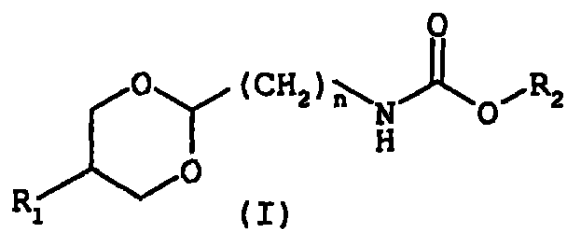
Punto de fusión: 105-107 °C

RMN ¹H : (CDCl₃) δ (ppm): 8,15 (d, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,35 (dd, 1H); 7,25 (m, 1H); 7,15 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 5,15 (m ancho, 1H); 4,75 (t, 1H); 4,50 (q, 2H); 4,30 (dd, 2H); 4,10-3,80 (m, 5H); 3,40-3,20 (m, 2H); 1,90-1,65 (m, 4H); 1,45-1,20 (m, 1H); 0,75-0,60 (m, 2H); 0,50-0,35 (2H).

El siguiente cuadro ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos conformes a la invención. Los compuestos del cuadro presentan la configuración relativa *trans* en el ciclo dioxano a excepción de los compuestos n° 37 y 50 que presenta la configuración relativa *cis* y los compuestos n° 6, 9, 11, 13, 18, 20, 21 y 43 que se encuentran en forma de una

mezcla de los estereoisómeros *cis* y *trans*. Todos los compuestos del cuadro se encuentran en forma de bases.

Cuadro



N°	R ₁	n	R ₂	M+H	F (°C)
1	fenil	2	CH ₂ CONH ₂	-	172-174
2	fenil	3	CH ₂ CONH ₂	-	116-118
3	fenil	2	CH ₂ CONHCH ₃	-	89
4	fenil	3	CH ₂ CONHCH ₃	-	116
5	fenil	2	CH ₂ CF ₃	334	77-80
6	fenil	3	CH ₂ CF ₃	348	83-85
7	fenil	2	fenil	328	131-134
8	fenil	3	fenil	342	100-103
9	fenil	2	2-clorofenil	362	95-98
10	fenil	3	2-clorofenil	376	129-131

N°	R ₁	n	R ₂	M+H	F (°C)
11	fenil	2	4-clorofenil	362	134-136
12	fenil	3	4-clorofenil	376	117-121
13	fenil	2	4-fluorofenil	346	132-134
14	fenil	3	4-fluorofenil	360	106-109
15	fenil	2	4-metilfenil	342	112-115
16	fenil	3	4-metilfenil	356	87-90
17	fenil	2	2-metoxifenil	358	-
18	fenil	3	2-metoxifenil	372	84-87
19	fenil	2	4-metoxifenil	358	130-132
20	fenil	3	4-metoxifenil	372	99-101
21	fenil	2	3-trifluorometilfenil	396	87-90
22	fenil	2	3-trifluorometilfenil	410	128-131
23	4-fluorofenil	1	4-clorofenil	-	139-141
24	4-fluorofenil	2	CH ₂ CONHCH ₃	-	124-126
25	4-fluorofenil	3	CH ₂ CONHCH ₃	-	150-152
26	3-clorofenil	2	4-clorofenil	-	123-125
27	3-clorofenil	3	4-clorofenil	-	89-91

N°	R ₁	n	R ₂	M+H	F (°C)
28	4-clorofenil	1	4-clorofenil	-	146-148
29	4-clorofenil	1	CH ₂ CF ₃	-	99-101
30	2-metoxifenil	2	4-clorofenil	-	144-146
31	3-metoxifenil	2	4-clorofenil	-	116-118
32	4-metoxifenil	3	4-clorofenil	-	128-131
33	3-trifluorometilfenil	1	4-clorofenil	-	116-119
34	3-trifluorometilfenil	1	CH ₂ CF ₃	-	66-67
35	3-trifluorometilfenil	3	4-clorofenil	-	93-96
36	3-trifluorometilfenil	2	CH ₂ CONHCH ₃	-	118-120
37	3-trifluorometilfenil	2	CH ₂ CONHCH ₃	-	82-84
38	naftalen-1-il	3	CH ₂ CONH ₂	-	112-114
39	naftalen-1-il	2	CH ₂ CONHCH ₃	-	86-88
40	naftalen-1-il	3	CH ₂ CONHCH ₃	-	154
41	naftalen-1-il	2	CH ₂ CF ₃	384	111-113
42	naftalen-1-il	3	CH ₂ CF ₃	398	89-92
43	naftalen-1-il	2	CH ₂ -benzimidazol-2-il	432	-

N°	R ₁	n	R ₂	M+H	F (°C)
44	naftalen-1-il	2	fenil	378	131-133
45	naftalen-1-il	3	fenil	392	125-127
46	4-cloronaftalen-1-il	3	CH ₂ CONH ₂	407	176-178
47	4-cloronaftalen-1-il	3	CH ₂ CONHCH ₃	-	190-192
48	6-cloronaftalen-1-il	3	CH ₂ CONHCH ₃	-	182-184
49	6-metoxinaftalen-1-il	3	CH ₂ CONH ₂	-	148-150
50	6-metoxinaftalen-1-il	3	CH ₂ CONH ₂	-	144-147
51	6-metoxinaftalen-1-il	1	CH ₂ CONHCH ₃	-	194-196
52	6-metoxinaftalen-1-il	1	4-clorofenil	-	133-136
53	6-metoxinaftalen-1-il	1	CH ₂ CF ₃	-	142-144
54	6-metoxinaftalen-1-il	2	CH ₂ CONHCH ₃	-	136-138
55	6-metoxinaftalen-1-il	2	4-clorofenil	-	129-131
56	6-metoxinaftalen-1-il	2	CH ₂ CF ₃	-	93-95
57	6-metoxinaftalen-1-il	3	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₃	-	128-130
58	6-metoxinaftalen-1-il	3	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₃	-	170-172
59	6-metoxinaftalen-1-il	3	CH(CH ₃)CONHCH ₃	-	154

93

N°	R ₁	n	R ₂	M+H	F (°C)
60	6-metoxinaftalen-1-il	3	CH ₂ CONHCH ₂ - piridin-4-il	-	152
61	6-metoxinaftalen-1-il	3	CH ₂ CONH- ciclopropilo	-	176
62	6-metoxinaftalen-1-il	3	CH ₂ CF ₃	-	111
63	6-metoxinaftalen-1-il	3	CH ₂ -imidazol-2-il	-	130-132
64	6-metoxinaftalen-1-il	3	CH ₂ -benzimidazol-2- il	-	175-176
65	6-metoxinaftalen-1-il	3	fenil	-	128
66	6-ciclopropilmetoxi- naftalen-1-il	3	CH ₂ CONH ₂	-	137-139
67	6-ciclopropilmetoxi- naftalen-1-il	3	4-clorofenil	496	159-162
68	6-ciclopropilmetoxi- naftalen-1-il	3	CH ₂ CF ₃	-	105-107
69	6-fenilmetoxi- naftalen-1-il	3	CH ₂ CONH ₂	-	154-156
70	6-hidroxinaftalen-1-il	3	CH ₂ CONH ₂	-	166-170
71	6-hidroxinaftalen-1-il	3	CH ₂ CONHCH ₃	-	140-148

97

N°	R ₁	n	R ₂	M+H	F (°C)
72	7-metoxinaftalen-1-il	3	CH ₂ CONH ₂	-	156-158
73	7-metoxinaftalen-1-il	3	CH ₂ CONHCH ₃	-	144-146
74	7-metoxinaftalen-1-il	3	CH ₂ CF ₃	428	93-96
75	7-metoxinaftalen-1-il	3	fenil	422	151-153
76	naftalen-1-il	3	fenil	392	130-131
77	naftalen-1-il	3	CH ₂ CONHCH ₃	-	144-146
78	naftalen-1-il	3	CH ₂ CF ₃	398	130-132

Los compuestos de la invención han sido objeto de pruebas farmacológicas que permiten determinar su efecto inhibidor de la enzima FAAH (Fatty Acid Amido Hydrolase).

La actividad inhibidora ha sido puesta en evidencia en una prueba radioenzimática basada en la medición del producto de hidrólisis (etanolamina [1-3H]) de la anandamida [etanolamina 1-³H] por la enzima FAAH (Life Sciences (1995), 56, 1999-2005 y *Journal of Pharmacology and Experimented Therapeutics* (1997), 283, 729-734. De esta forma, se extraen y conservan a -80 °C cerebros de ratón (menos el cerebelo). Los homogenados membranares se preparan extemporáneamente por homogeneización de los tejidos con Polytron en un tampón Tris-HCl 10 mM (pH 8,0)

95

que contiene 150 mM NaCl y 1 mM EDTA. La reacción enzimática se lleva a cabo luego en 70 μ l de tampón que contiene albúmina de suero bovino sin ácidos grasos (1 mg/ml). Se agregan sucesivamente los compuestos probados en diferentes concentraciones, la anandamida [etanolamina 1- ^{3} H] (actividad específica de 15-20 Ci/mmol) diluida en 10 μ M con anandamida no radiomarcada y la preparación membranaria (400 μ g tejido congelado por prueba). Después de 15 minutos a 25 °C, se detiene la reacción enzimática por adición de 140 μ L de cloroformo/metanol (2:1). La mezcla se agita 10 minutos, luego se centrifuga durante 15 minutos a 3500 g. Una alícuota (30 μ L) de la fase acuosa que contiene la etanolamina [1- ^{3} H] se cuenta por centellografía líquida.

En esas condiciones, los compuestos más activos de la invención presentan CI_{50} (concentración que inhibe al 50% la actividad enzimática control de la FAAH) comprendidas entre 0,005 y 1 μ M.

Surge por lo tanto que los compuestos conformes a la invención tienen una actividad inhibidora sobre la enzima FAAH.

La actividad *in vivo* de los compuestos de la invención ha sido evaluada en una prueba de analgesia.

De esta forma, la administración intraperitoneal (i.p.) de PBQ (fenilbenzoquinona, 2 mg/kg en una solución de NaCl al 0,9% que contiene 5% de etanol) en ratones macho

99

OF1 de 25 a 30 g, provoca estiramientos abdominales, en promedio 30 torsiones o contracciones durante el periodo de 5 a 15 minutos después de la inyección. Los compuestos probados se administran por vía oral o por vía i.p. en suspensión en Tween 80 al 0,5%, 30 minutos, 60 minutos o 120 minutos antes de la administración de PBQ. En esas condiciones, los compuestos más potentes de la invención reducen de 50 a 70% el número de estiramientos inducidos por el PBQ, en una gama de dosis comprendida entre 1 y 30 mg/kg.

La enzima FAAH (*Chemistry and Physics of Lipids*, (2000), 108, 107-121) cataliza la hidrólisis de los derivados endógenos de amidas y de ésteres de diferentes ácidos grasos tales como la N-araquidonoiletanolamina (anandamida), la N-palmitoiletanolamina, la N-oleoiletanolamina, la oleamida o el 2-araquidonoilglicerol. Esos derivados ejercen diferentes actividades farmacológicas interactuando, entre otros, con los receptores cannabinoides y vaniloides.

Los compuestos de la invención, bloquean esta vía de degradación y aumentan el porcentaje tisular de esas sustancias endógenas. Estos pueden ser utilizados a ese título en la prevención y el tratamiento de cualquier patología en la cual estén implicados los cannabinoides

97

endógenos y/o cualquier otro sustrato metabolizado por la enzima FAAH.

Se pueden citar, por ejemplo, las enfermedades y las afecciones siguientes:

el dolor, en especial los dolores agudos o crónicos de tipo neurógeno: migraña, dolores neuropáticos que incluyen las formas asociadas al virus del herpes y a la diabetes;

los dolores agudos o crónicos asociados a las enfermedades inflamatorias: artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis, gota, vascularitis, enfermedad de Crohn, síndrome de colon irritable;

los dolores agudos o crónicos periféricos;

los vértigos, los vómitos, las náuseas en particular aquellas resultantes de una quimioterapia;

los trastornos del comportamiento alimentario en particular las anorexias y las cachexias de diversas naturalezas;

las patologías neurológicas y psiquiátricas: temblores, disquinesias, distonías, espasticidad, comportamientos compulsivos y obsesivos, síndrome de Tourette, cualquier forma de depresión y de ansiedad de cualquier naturaleza y origen, trastornos del humor, psicosis;

las enfermedades neurodegenerativas agudas o crónicas: enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, corea de Huntington, lesiones relacionadas con la

107

isquemia cerebral y con los traumatismos de cráneo y medulares;

la epilepsia;

los trastornos del sueño que incluyen las apneas del sueño;
las enfermedades cardiovasculares en particular la hipertensión, las arritmias cardíacas, la arteriosclerosis, la crisis cardíaca, las isquemias cardíacas;

la isquemia renal;

los cánceres: tumores benignos de la piel, papilomas y tumores cerebrales, tumores de la próstata, tumores cerebrales (glioblastomas, meduloepiteliomas, meduloblastomas, neuroblastomas, tumores de origen embionario, astrocitomas, astroblastomas, ependiomas, oligodendrogliomas, tumor del plexo, neuroepiteliomas, tumor de la epífisis, ependimoblastomas, meningiomas malignos, sarcomatosis, melanomas malignos, schwennomas);

los desórdenes del sistema inmunitario, en especial las enfermedades autoinmunes: psoriasis, lupus eritematoso, enfermedades del tejido conjuntivo o conectividades, síndrome de Sjögren, espondilartritis anquilosante, espondilartritis indiferenciada, enfermedad de Behcet, anemias autoinmunes hemolíticas, esclerosis en placas, esclerosis lateral amiotrófica, amilosis, rechazo de injertos, enfermedades que afectan la línea plasmocitaria;

las enfermedades alérgicas: la hipersensibilidad inmediata o retardada, las rinitis o conjuntivitis alérgicas, dermatitis de contacto;

las enfermedades infecciosas parasitarias, virales o bacterianas: SIDA, meningitis;

las enfermedades inflamatorias, en especial las enfermedades articulares: artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis, gota, vascularitis, enfermedad de Crohn, síndrome de colon irritable;

la osteoporosis;

las afecciones oculares: hipertensión ocular, glaucoma;

las afecciones pulmonares: enfermedades de las vías respiratorias, broncoespasmos, toses, asma, bronquitis crónica, obstrucción crónicas de las vías respiratorias, enfisema;

las enfermedades gastrointestinales: síndrome de colon irritable, desórdenes inflamatorios intestinales, úlceras, diarreas, reflujo gastroesofágico;

la incontinencia urinaria y la inflamación de vejiga.

La utilización de los compuestos conformes a la invención para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar las patologías antes mencionadas, forma parte integrante de la invención.

La invención tiene también por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal, o

también un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I). Esos medicamentos se emplean en terapéutica principalmente para la prevención y el tratamiento de las patologías antes mencionadas.

De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden como principio activo, al menos un compuesto conforme a la invención. Esas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de un compuesto conforme a la invención, o una sal, o un hidrato, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, y eventualmente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

Dichos excipientes se eligen de acuerdo con la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el hombre de oficio.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica, pulmonar, ocular o rectal, el principio activo de fórmula (I) antedicho, o su sal, solvato o hidrato eventual, puede administrarse en forma unitaria de administración, en mezcla con excipientes farmacéuticos clásicos, a animales y a seres humanos para

la prevención o el tratamiento de los trastornos o de las enfermedades antes mencionados.

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

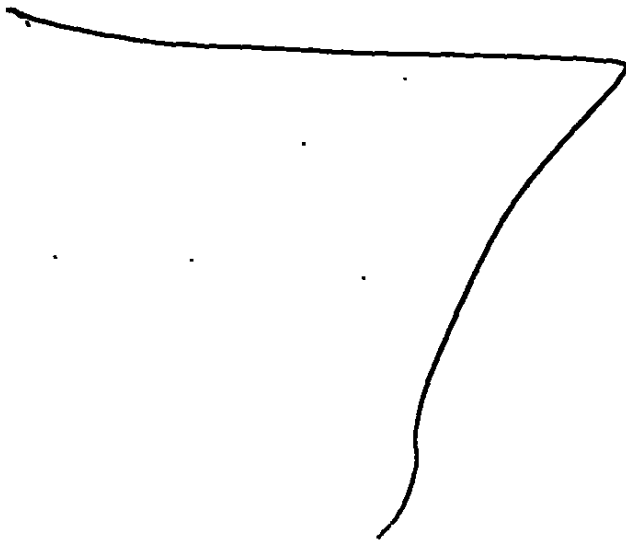
A título de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto conforme a la invención en forma de comprimido puede comprender los siguientes componentes:

Compuesto conforme a la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,01 a 20 mg de principio activo por kg de peso corporal, de acuerdo con la forma galénica.

Pueden haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis más elevadas o más bajas, dichas dosis también pertenecen a la invención. De acuerdo con la práctica habitual, la dosis apropiada para cada paciente será determinada por el médico de acuerdo con el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

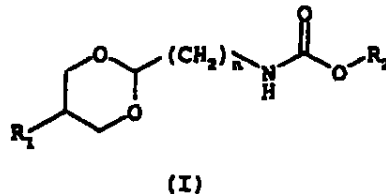
La invención de acuerdo con otro de sus aspectos, se refiere también a un método de tratamiento de las patologías antes indicadas que comprende la administración de una dosis eficaz de un compuesto conforme a la invención, de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de un solvato o de un hidrato de dicho compuesto.



103

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I)



en la cual

R_1 representa un grupo fenilo o naftalenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o grupos hidroxí, ciano, nitro, alquilo- C_{1-3} , alcoxi- C_{1-3} , trifluorometilo, trifluorometoxi, benciloxi, cicloalquilo- C_{3-6} -O- o cicloalquilo- C_{3-6} -alcoxi- C_{1-3} ;

R_2 representa

o bien un grupo de fórmula general CHR_3CONHR_4 en la cual

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-3} , cicloalquilo- C_{3-5} o (piridin-4-il)metilo, o bien un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, o bien un grupo (imidazol-2-il)metilo, o bien un grupo (benzimidazol-2-il)metilo,

103

103

o bien un grupo fenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o grupos ciano, nitro, alquilo-C₁₋₃, alcoxi-C₁₋₃, trifluorometilo o trifluorometoxi; y

n representa un número que va de 1 a 3;

en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato.

2. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque R₁ representa un grupo naftalenilo, eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o grupos hidroxilo, ciano, nitro, alquilo-C₁₋₃, alcoxi-C₁₋₃, trifluorometilo, trifluorometoxi, benciloxi, cicloalquilo-C₃₋₆-O- o cicloalquilo-C₃₋₆-alcoxi-C₁₋₃; en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato.

3. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque R₂ representa o bien un grupo de fórmula general CHR₃CONHR₄ en la cual

R₃ representa un átomo de hidrógeno y

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃ o (piridin-4-il)metilo,

o bien un grupo 2,2,2-trifluoroetilo,

o bien un grupo fenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o grupos ciano, nitro,

alquilo-C₁₋₃, alcoxi-C₁₋₃, trifluorometilo o trifluorometoxi; en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato.

4. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque n representa 2 o 3; en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato.

5. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 elegido entre:

trans-3-[5-(naftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo.

trans-2-[5-(naftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(naftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

trans-2-[5-(naftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]etilcarbamato de 2,2,2-trifluoroetilo.

trans-3-[5-(naftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2, 2, 2-trifluoroetilo.

trans-2-[5-(naftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]etilcarbamato de fenilo.

trans-3-[5-(naftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de fenilo.

trans-3-[5-(4-cloronaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(4-cloronaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(6-cloronaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo.

cis-3-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo.

trans-2-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

trans-2-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]etilcarbamato de 4-clorofenilo.

trans-2-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]etilcarbamato de 2,2,2-trifluoroetilo.

trans-3-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-(etilamino)-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-[(piridin-4-il)metilamino]-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2,2,2-trifluoroetilo.

trans-3-[5-(6-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de fenilo.

trans-3-[5-(6-ciclopropilmetoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(6-ciclopropylmetoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 4-clorofenilo.

trans-3-[5-(6-ciclopropilmetoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2, 2, 2-trifluoroetilo.

trans-3-[5-(6-fenilmetoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(6-hidroxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(6-hidroxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(7-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(7-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(7-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2,2,2-trifluoroetilo.

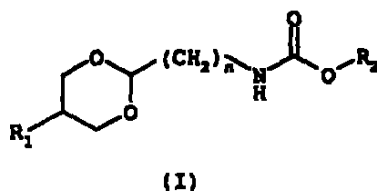
trans-3-[5-(7-metoxinaftalen-1-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de fenilo.

trans-3-[5-(naftalen-2-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de fenilo.

trans-3-[5-(naftalen-2-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

trans-3-[5-(naftalen-2-il)-1,3-dioxan-2-il]propilcarbamato de 2,2,2-trifluoroetilo; en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato.

6. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I),



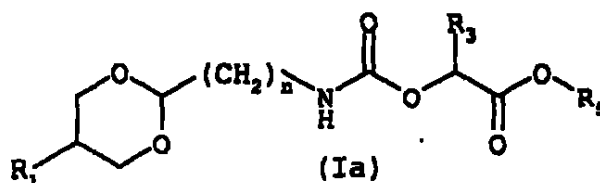
en la cual

R_1 representa un grupo fenilo o naftalenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o grupos hidroxilo, ciano, nitro, alquil- C_{1-3} , alcoxi- C_{1-3} , trifluorometilo, trifluorometoxi, benciloxi, cicloalquilo- C_{3-6} -O- o cicloalquilo- C_{3-6} -alcoxi- C_{1-3} ;

R_2 representa un grupo de fórmula general CHR_3CONHR_4 en la cual R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-3} , cicloalquilo- C_{3-6} o (piridín-4-il)metilo, y

n representa un número que va de 1 a 3;

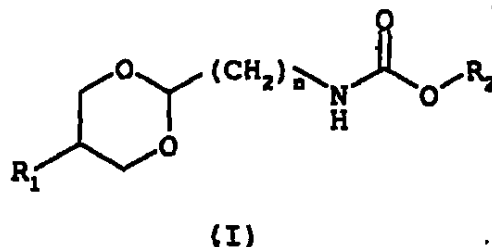
y comprende la etapa que consiste en transformar el carbamato-éster de fórmula general (Ia).



en la cual R_1 , R_3 y n son tal como se ha definido en la fórmula general (I) y R_5 representa un grupo metilo o etilo,

en un compuesto de fórmula general (I), o bien por aminolisis directa por medio de una amina de fórmula general R_4NH_2 en la cual R_4 es tal como se ha definido en la fórmula general (I), o bien por hidrólisis en ácido de la fórmula general (Ia), en la cual R_3 representa un átomo de hidrógeno, seguida de un acoplamiento con una amina de fórmula general R_4NH_2 en la cual R_4 es tal como se ha definido en la fórmula general (I).

7. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I),



en la cual

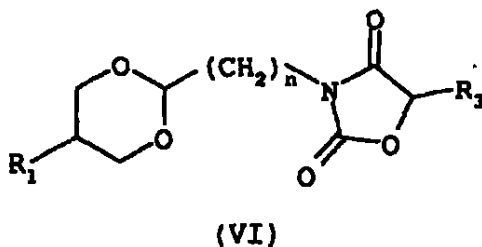
R_1 representa un grupo fenilo o naftalenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o grupos hidroxilo, ciano, nitro, alquilo- C_{1-3} , alcoxi- C_{1-3} , trifluorometilo, trifluorometoxi, benciloxi, cicloalquilo- C_{3-6} -O- o cicloalquilo- C_{3-6} -alcoxi- C_{1-3} ;

R_2 representa un grupo de fórmula general CHR_3CONHR_4 en la cual R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-3} , cicloalquilo- C_{3-5} o (piridin-4-il)metilo, y

n representa un número que va de 1 a 3;

y comprende la etapa que consiste en

transformar el derivado oxazolidindiona de fórmula general (VI)

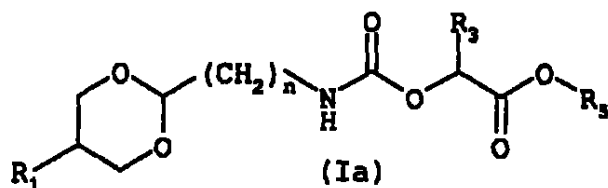


111

en la cual R_1 , R_2 y n son tal como se ha definido en la fórmula general (I),

en un compuesto de fórmula general (I) por aminólisis por medio de una amina de fórmula general R_4NH_2 donde R_4 es tal como se ha definido en la fórmula general (I).

8. Compuesto que responde a la fórmula general (Ia),



en la cual

R_1 representa un grupo fenilo o naftalenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o grupos hidroxilo, ciano, nitro, alquilo- C_{1-3} , alcoxi- C_{1-3} , trifluorometilo, trifluorometoxi, benciloxi, cicloalquilo- C_{3-6} -O- o cicloalquilo- C_{3-6} -alcoxi- C_{1-3} ;

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

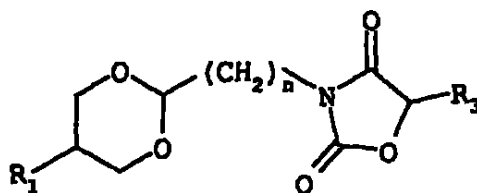
R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo; y

n representa un número que va de 1 a 3.

9. Compuesto que responde a la fórmula general (VI)

115

112



(VI)

en la cual

R₁ representa un grupo fenilo o naftalenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o grupos hidroxilo, ciano, nitro, alquilo-C₁₋₃, alcoxi-C₁₋₃, trifluorometilo, trifluorometoxi, benciloxi, cicloalquilo-C₃₋₆-O- o cicloalquilo-C₃₋₆-alcoxi-C₁₋₃;

R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

y

n representa un número que va de 1 a 3.

10. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en estado de base, de sal, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable y eventualmente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
11. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en estado de base, de

116

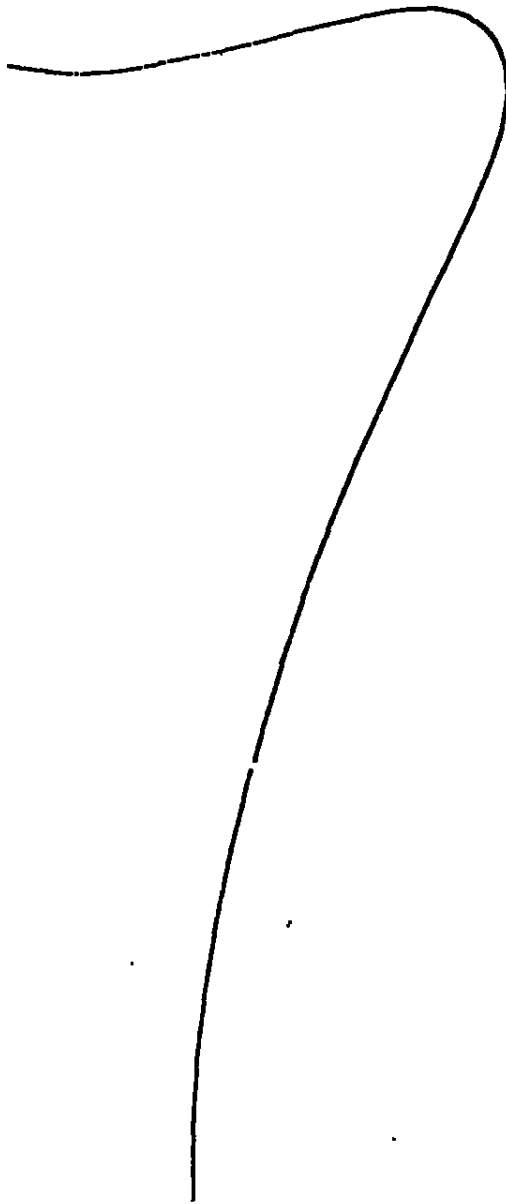
113

sal, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable, para su utilización como medicamento.

12. Utilización de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en estado de base, de sal, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar una patología en la cual están implicados los cannabinoides endógenos y/o cualquier otro sustrato metabolizado por la enzima FAAH.
13. Utilización de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en estado de base, de sal, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar dolores agudos o crónicos, los vértigos, los vómitos, las náuseas, los trastornos del comportamiento alimentario, las patologías neurológicas y psiquiátricas, las enfermedades neurodegenerativas agudas o crónicas, la epilepsia, los trastornos del sueño, las enfermedades cardiovasculares, la isquemia renal, los cánceres, los desórdenes del sistema inmunitario, las enfermedades alérgicas, las enfermedades infecciosas parasitarias, virales o bacterianas, las enfermedades inflamatorias, la osteoporosis, las afecciones oculares, las

117

afecciones pulmonares, las enfermedades
gastrointestinales o la incontinencia urinaria.



148
115

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05017602 00000000 Folios: 112
Fecha (AMD): 2005-02-24 17:06:32
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE MACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



ndustria y Comercio
UPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 65
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA [] INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA [] INCOMPLETA []

Claudia M Nueva
Firma Responsable

Fecha _____

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



116

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 120

2020
Bogotá, D.C.,**Doctor(a)**
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado y/o Representante Legal
SANOFI - AVENTIS**Oficio N°** 12666

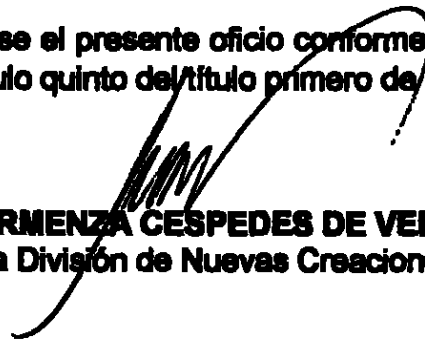
ASUNTO:	Radicación N°	05 - 17682
	Solicitud internacional	PCT/FR2003/002590
	Fecha inicio fase nacional	29/03/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 29 ABR. 2005

202027

Camera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia