

BOGOTÁ - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-017682- -00005-0000

Fecha 2009-08-21 16:40:20 Dep 2020 NULCRACION
Tra 11 PATENTELIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 28

Re: P1.-**SANOFI-AVENTIS**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para **"DERIVADOS DE DIOXAN-2-ALQUILCARBAMATOS Y MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LOS MISMOS"**.-Clase **C07D 319/06**.-Expediente número **05-017.682.-**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 22 de Mayo de 2009.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **679** bajo los acápites de Claridad, Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto y Nivel Inventivo, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones realizadas a la solicitud, mediante lo cual no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente invención.

3. **MODIFICACIONES A LA SOLICITUD**

Inicialmente me permito manifestar ante ese Despacho que el solicitante ha decidido realizar las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la invención:

- Eliminar las reivindicaciones 14 a 16 actualmente presentadas;
- Adicionar una reivindicación, la cual ha sido enumerada como nueva reivindicación 14 y se lee como sigue:

"14. *Producto medicinal que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la forma de una base, de una sal, de un hidrato o de un solvato farmacéuticamente aceptable.*"

Dicha reivindicación presenta pleno sustento, por ejemplo, en las páginas 39 (líneas 20 a 25) y 40 (líneas 1 a 4) de la descripción.

características esenciales del compuesto de fórmula (I). De otra parte, en la descripción no se encuentra la formación de solvatos"

En respuesta a lo anterior, de la manera más atenta me permito señalar ante ese Despacho que, -de manera completamente contraria a lo expuesto por el señor Examinador en su Concepto Técnico-, la materia abarcada por la reivindicación 1 de la solicitud de patente en cuestión es completamente clara y concisa, toda vez que se encuentra dirigida a proteger compuestos químicos que presentan una estructura química general incluye cinco (5) variables (R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y n) cuyos posibles significados aparecen definidos de manera concreta en dicha reivindicación 1.

Así, por ejemplo, cuando el señor Examinador afirma que la reivindicación 1 no es concisa porque los radicales tienen sustituciones de sustituciones, en realidad tan solo se refiere al hecho de que la variable R_2 puede representar un grupo $\text{CHR}_3\text{CONHR}_4$, en donde R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y donde R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_5$) o (piridin-4-il)metilo.

De lo anterior es evidente que la reivindicación 1 cubre un número completamente razonable de compuestos químicos, y que por lo tanto dicha reivindicación resulta ser completamente clara y concisa. En consecuencia, atentamente me permito solicitar al señor Examinador la reconsideración de las objeciones técnicas realizadas a éste respecto.

- ii) ***"En las reivindicaciones 7 a 9; se desea proteger, procesos para la preparación de un compuesto de fórmula (I), los cuales están descritos de forma general y en los cuales simplemente se mencionan reacciones en la que los radicales de las fórmulas involucradas no se encuentran inequívocamente definidos"***

Frente a éste particular y tal como se mencionó en el punto anterior, me permito señalar ante ese Despacho que NO es cierto que los posibles significados de las variables que hacen parte de las estructuras químicas generales reveladas en las reivindicaciones 7 a 9 no se encuentren plenamente definidos, toda vez que de la simple lectura de dichas reivindicaciones es evidente que la materia allí revelada es completamente clara y concisa.

En este sentido, considero pertinente destacar que la información técnica de las reivindicaciones 7 a 9 se encuentra plenamente definida y resulta ser completamente clara para la persona medianamente versada en la materia, razón por la cual de la manera más atenta solicito al señor Examinador la reconsideración de las objeciones realizadas a éste respecto.

Finalmente, me permito dirigir la atención del señor Examinador hacia la información técnica revelada en las páginas 8 a 29 de la descripción, donde se

(D1) → EP 0461958

(D2) → WO 9720836

En este sentido, el señor Examinador argumenta básicamente que el estado de la técnica más cercano es D1, ya que divulga nuevos compuestos derivados de 2-(aminoalquil)-5-(arilalquil)-1,3-dioxanos, los cuales son útiles como anticonvulsionantes.

Asimismo, afirma que la solicitud se diferencia de D1, en que R2 se encuentra sustituida por un grupo amido, mientras que en la anterioridad, la misma posición está sustituida por un grupo éster. Sin embargo, de acuerdo con el señor Examinador no hay evidencia de una ventaja técnica como resultado de la existencia del grupo amido en R2.

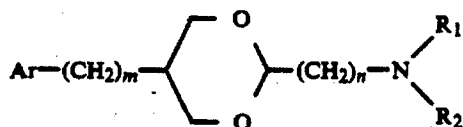
De otro lado, según el señor Examinador el documento D2 divulga compuestos útiles como anticonvulsionantes en los que R2 está sustituido por un grupo amido.

Por lo tanto, el señor Examinador concluye que para un experto en la materia será obvio modificar los compuestos de D1 en los que R2 = -C(O)OR" (éster) según la sugerencia de D2, por compuestos en los que R2 = -CONH- (amida), para lograr compuestos que sean útiles como anticonvulsionantes.

Ahora bien, en vista de lo anterior y con el fin de responder adecuadamente a las objeciones de nivel inventivo realizadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, a continuación me permito analizar las enseñanzas de los documentos D1 y D2, y mostrar además una serie de argumentos técnicos que permiten superar completamente dichas objeciones:

6.1 Consideraciones respecto al documento EP 0461958 (D1)

En términos generales, el documento D1 enseña compuestos derivados de 2-aminoalquil-5-arilalquil-1,3-dioxano cuya estructura química general es la siguiente:



en la forma de un esteroisómero cis o trans y en la forma de una base libre o una sal de adición ácida.

De acuerdo con los autores de dicha anterioridad, los compuestos previamente mencionados presentan diversas aplicaciones en terapéutica, dentro de las que se cuenta su potencial actividad anticonvulsiva.

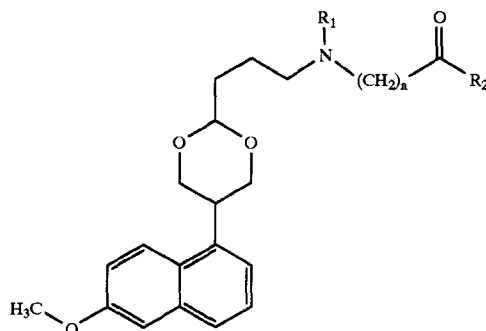
Con base en lo anterior, es evidente que el documento D1 revela compuestos en los que el grupo amino presenta la siguiente estructura para el caso en el que la variable R2 representa un radical COOR":

enseñanza alguna que permita afirmar que, luego de realizar los cambios estructurales necesarios para alcanzar los compuestos revelados en la presente invención a partir de, por ejemplo, las enseñanzas del documento **D1**, las moléculas obtenidas conserven intacta su actividad como potentes anticonvulsionantes.

Finalmente y aparte de lo expuesto previamente, considero de gran importancia resaltar las conclusiones técnicas del Examen Preliminar Internacional realizado a la presente solicitud, toda vez que en dicho documento se estableció que el documento EP 0461958 (D1) enseña compuestos estructuralmente diferentes a los compuestos de la presente solicitud de patente, y adicionalmente se determinó que en dicha anterioridad no se dan indicaciones estructurales a la persona versada en la materia para que ésta pudiera llegar a las mismas moléculas y resolver el problema técnico planteado.

6.2 Consideraciones respecto al documento WO 9720836 (D2)

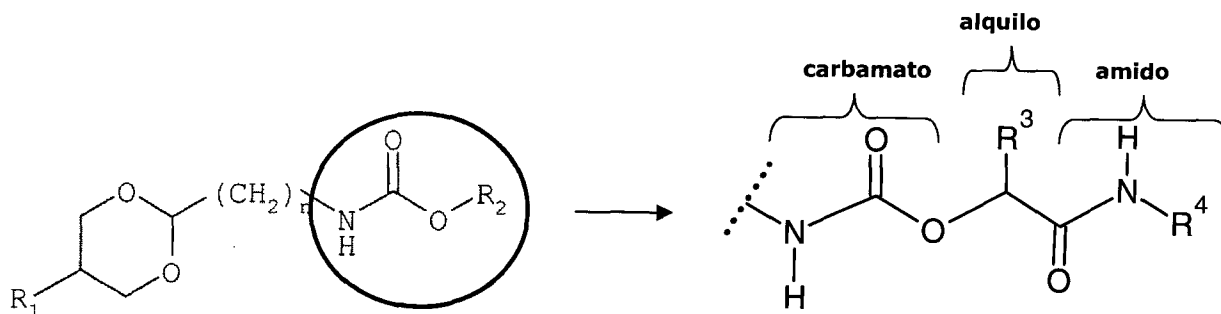
Por su parte, el documento D2 enseña compuestos cuya estructura química general es la siguiente:



De acuerdo con los autores de dicha anterioridad los compuestos previamente mencionados presentan propiedades neuroprotectoras y por lo tanto son utilizados en la fabricación de medicamentos útiles en el tratamiento o prevención de diferentes desórdenes cerebrovasculares.

Con base en lo anterior, a continuación me permito presentar ante ese Despacho las siguientes consideraciones técnicas:

- Inicialmente me permito señalar que el documento D2 revela compuestos químicos en los que el grupo amino presenta la siguiente estructura para los casos en los que la variable R_2 representa respectivamente un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi (C_1-C_4) y un grupo NR_3R_4 :



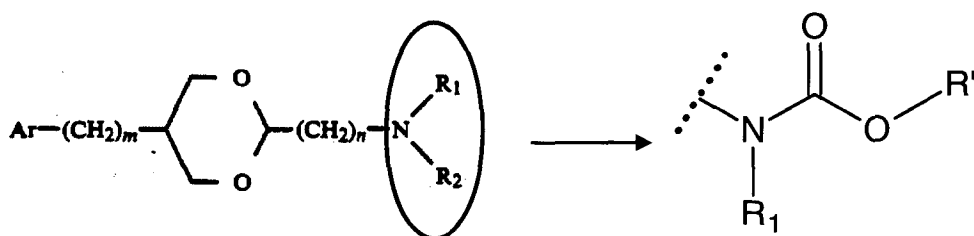
en donde es claro que el radical carbamato $[-NHC(=O)O-]$ está sustituido por un grupo alquilamido $[C(R^3)C(=O)NHR^4]$.

Lo anterior significa que los compuestos revelados en la presente solicitud se diferencian de aquellos enseñados en el documento D2 debido a que en dicha anterioridad no se enseñan compuestos cuya estructura química incluya un radical carbamato, toda vez que, como se mencionó previamente, en D2 la variable "n" no puede significar cero.

Ahora bien, de acuerdo con lo afirmado por el señor Examinador en su Concepto Técnico:

"...para un experto en la materia sería obvio modificar los compuestos de D1 en los que $R_2 = -C(O)OR''$ (éster) según la sugerencia de D2, por compuestos en los que $R_2 = -CONH-$ (amida), para lograr compuestos que sean útiles como anticonvulsiantes, como los reivindicados. Por tanto los compuestos de fórmula (I) y sus composiciones no tienen nivel inventivo."

A este respecto, atentamente me permito aclarar ante ese Despacho que si la persona medianamente versada en la materia toma los compuestos enseñados en D1 (esto es, aquellos en los que la variable $R_2 = -C(O)OR''$):



y los modifica de acuerdo con las enseñanzas del documento D2, esto es, reemplaza la variable R_2 por un grupo $-CONH-$, los compuestos que obtendría tendrían la siguiente estructura química:

Por lo tanto, de lo anterior es claro que la materia revelada en las reivindicaciones 7 a 9 de la solicitud de patente en cuestión, -las cuales están relacionadas con los procesos para obtener los compuestos químicos revelados-, también se caracterizan por presentar una inequívoca altura inventiva frente a las enseñanzas de los documentos D1, D2 ó la combinación de los mismos. En consecuencia, me permito manifestar ante ese Despacho que toda la materia revelada en la presente solicitud cumple a cabalidad con las disposiciones establecidas en el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

7. **CONCESIÓN DE LA PATENTE EUROPEA**

Aparte de lo planteado previamente, de la manera mas atenta me permito resaltar ante ese Despacho que la solicitud de patente en cuestión fue aceptada por la Oficina Europea de Patentes, y como consecuencia de ello, la patente correspondiente fue concedida bajo el código EP 1 537 096 B1 (anexo iii), siendo esto un indicio claro de que la materia revelada en la presente invención sí cumple con los requisitos de claridad, novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial, exigidos tanto por la Oficina Europea de Patentes como por la Decisión Andina 486 de 2000.

8. **CONCLUSIÓN**

De conformidad con el análisis técnico realizado a lo largo del presente memorial, considero que en vista de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, así como de los argumentos técnicos presentados para demostrar el inequívoco carácter inventivo de dicho nuevo capítulo reivindicatorio frente a las enseñanzas de los documentos D1, D2 ó la combinación de ambos, es completamente claro que se han superado la totalidad de las objeciones expuestas por el señor Examinador en contra de la patentabilidad de la presente invención, y por lo tanto, dicha solicitud es merecedora del privilegio de patente solicitado.

9. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- (i) Recibo número 09-50,980, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, el cual acredita el pago de las modificaciones realizadas;
- (ii) Copia del resumen y de la página 1 de la descripción, donde se ha realizado la modificación del título mencionada anteriormente;
- (iii) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, el cual reemplaza al actualmente presentado, y en el que se han realizado las modificaciones mencionadas en el presente memorial; y
- (iv) Copia de la carátula y el capítulo reivindicatorio de la patente EP 1 537 096 B1.

Figure 1: Schematic representation of the experimental design. The diagram shows a sequence of events: 'Stimulus' (a box with a question mark), 'Response' (a box with a question mark), 'Feedback' (a box with a question mark), and 'Outcome' (a box with a question mark). Arrows indicate the flow from Stimulus to Response, Response to Feedback, and Feedback to Outcome. A feedback loop arrow connects Outcome back to Stimulus. The entire process is labeled 'Task'.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-017682- -00005-0000

Fecha 2009-08-21 16:40:20 Dep 2020 NUCRELACIONI
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASLACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 28

[illegible][illegible][illegible]

CANT. REMANENTE		CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO	
1	CONTABILIDAD	2	SERVICIO DE AGUILLAS Y ACCESORIOS	3	11.000.00
4	11.000.00	5	11.000.00	6	11.000.00
TOTAL		11.000.00		11.000.00	

REPORTS

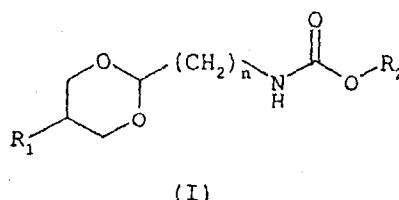
RECEIVED 11 MAR 1964

162

"DERIVADOS DE DIOXAN-2-ALQUILCARBAMATOS Y MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LOS MISMOS"

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuesto que responde a la fórmula general (I):

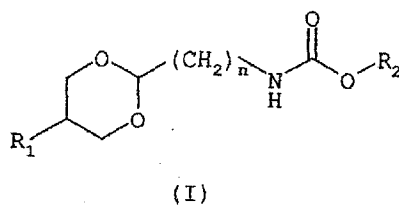


en la cual R_1 representa un grupo fenilo o naftalenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno o grupos hidroxilo, ciano, nitro, alquilo- C_{1-3} , alxoci- C_{1-3} , trifluorometilo, trifluorometoxi, benciloxi, cicloalquilo- C_{3-6} -O- o cicloalquilo- C_{3-6} -alcoxi- C_{1-3} ;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

"DERIVADOS DE DIOXAN-2-ALQUILCARBAMATOS Y MÉTODO DE PREPARACIÓN DE LOS MISMOS"

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_{3-5} o (piridin-4-il)metilo,

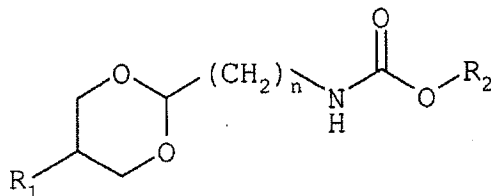
o bien un grupo 2,2,2-trifluoroetilo,

o bien un grupo (imidazol-2-il)metilo,

o bien un grupo (benzimidazol-2-il)metilo,

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I)



(I)

5

en la cual

- R_1 representa un grupo fenilo o naftalenilo no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos hidroxilo, ciano, nitro, alquilo
 10 (C_1-C_3) , alcoxi (C_1-C_3) , trifluorometilo, trifluorometoxi, benciloxi, cicloalquilo (C_3-C_6) -O- o cicloalquilo (C_3-C_6) alcoxi (C_1-C_3) ;

R_2 representa:

un grupo de fórmula general CHR_3CONHR_4 en la cual,

- 15 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-C_3) , cicloalquilo (C_3-C_5) o (piridin-4-il)metilo,
 o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo,
 20 o un grupo (imidazol-2-il)metilo,
 o un grupo (bencimidazol-2-il)metilo,
 o un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos ciano, nitro, alquilo (C_1-C_3) , alcoxi (C_1-C_3) , trifluorometilo o

165
165

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.

5

2. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque R_1 representa un grupo naftalenilo no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos hidroxilo, ciano, nitro, alquilo(C_1-C_3), alcoxi(C_1-C_3), trifluorometilo, trifluorometoxi, benciloxi, cicloalquilo(C_3-C_6)-O- o cicloalquilo(C_3-C_6)-alcoxi(C_1-C_3), en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato.

15

3. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque R_2 representa 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-C_3) o (piridin-4-il)metilo, o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, o un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos ciano, nitro, alquilo(C_1-C_3), alcoxi(C_1-C_3), trifluorometilo o trifluorometoxi, en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato.

25

166
166

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

5

5. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con 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;
- 15 *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;
- 25 *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;

167
167

- 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;
- 5 *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;
- 10 *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;
- 15 *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;
- 20 *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;
- 25 *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-

168
168

- 2-il]propilcarbamato de 2- amino-2-oxoetilo;
trans-3-[5-(6-hidroхинафтален-1-il)-1,3-dioxan-
2-il]propilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo;
trans-3-[5-(6-hidroхинафтален-1-il)-1,3-dioxan-
5 2-il]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
trans-3-[5-(7-metoxинафтален-1-il)-1,3-dioxan-
2-il]propilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo;
trans-3-[5-(7-metoxинафтален-1-il)-1,3-dioxan-
2-il]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
10 *trans*-3-[5-(7-metoxинафтален-1-il)-1,3-dioxan-
2-il]propilcarbamato de 2,2,2-trifluoroetilo;
trans-3-[5-(7-metoxинафтален-1-il)-1,3-dioxan-
2-il]propilcarbamato de fenilo;
trans-3-[5-(нафтален-2-il)-1,3-dioxan-
15 2-il]propilcarbamato de fenilo;
trans-3-[5-(нафтален-2-il)-1,3-dioxan-
2-il]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;
trans-3-[5-(нафтален-2-il)-1,3-dioxan-
2-il]propilcarbamato de 2,2,2-trifluoroetilo;
20 en estado de base, de sal de adición con un ácido, de
hidrato o de solvato.

6. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, escogido
25 entre:

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

169
169

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-2-[5-(naftalen-1-il)-1,3-dioxan-

5 2-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo; y

trans-3-[5-(naftalen-1-il)-1,3-dioxan-

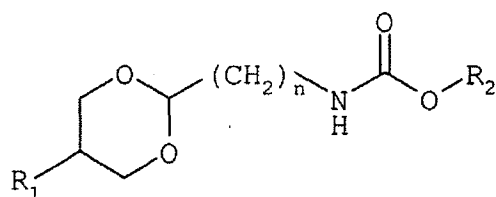
2-il]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo;

En estado de base, de sal de adición con un ácido, de

hidrato o de solvato.

10

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



(I)

en la cual

15 R_1 representa un grupo fenilo o naftalenilo no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos hidroxilo, ciano, nitro, alquilo(C_1-C_3), alcoxi(C_1-C_3), trifluorometilo, trifluorometoxi, benciloxi, cicloalquilo(C_3-C_6)-O- o
20 cicloalquilo(C_3-C_6) alcoxi(C_1-C_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-C_3), cicloalquilo(C_3-C_5) o (piridin-

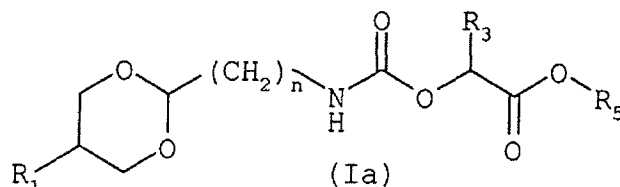
~~170~~
170

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)

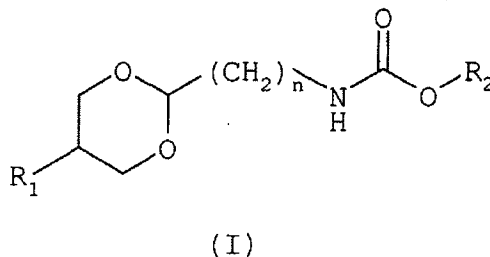


5

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 por
10 aminólisis 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 por hidrólisis en ácido de la formula general (Ia), en la cual R_5 representa un átomo de hidrógeno, seguida de un acoplamiento con una
15 amina de fórmula general R_4NH_2 en la cual R_4 es tal como se ha definido en la fórmula general (I).

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



20

en la cual

R_1 representa un grupo fenilo o naftalenilo no

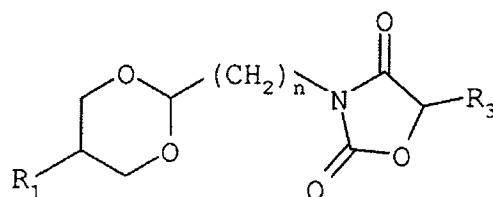
sustituido o sustituido con uno o más átomos de
 halógeno o grupos hidroxilo, ciano, nitro,
 alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃), trifluorometilo,
 trifluorometoxi, benciloxi, cicloalquilo(C₃-C₆)-O- o
 5 cicloalquilo(C₃-C₆)alcoxi(C₁-C₃);

R₂ representa 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-C₃), cicloalquilo(C₃-C₅) o (piridin-
 10 4-il)metilo; y

n representa un número que va de 1 a 3;

y comprende el paso que consiste en

transformar el derivado de oxazolidinadiona de fórmula
 general (VI)



(VI)

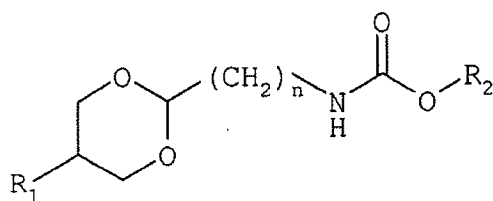
15

en la cual R₁, R₃ y n son tal como se ha definido en la
 fórmula general (I),

en un compuesto de fórmula general (I) por aminolisis
 por medio de una amina de fórmula general R₄NH₂ donde R₄
 20 es tal como se ha definido en la fórmula general (I).

9. Procedimiento de preparación de un compuesto de
 fórmula (I)

172
172



(I)

en la cual

R₁ representa un grupo fenilo o naftalenilo no sustituido o sustituido con uno o más átomos de
5 halógeno o grupos hidroxilo, ciano, nitro, alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃), trifluorometilo, trifluorometoxi, benciloxi, cicloalquilo(C₃-C₆)-O- o cicloalquilo(C₃-C₆)-alcoxi(C₁-C₃);

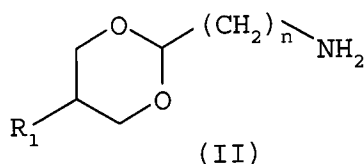
R₂ representa:

- 10 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-C₃), cicloalquilo(C₃-C₅) o (piridin-4-il)metilo,
- 15 o un grupo 2,2,2-trifluoroetilo,
o un grupo (imidazol-2-il)metilo,
o un grupo (bencimidazol-2-il)metilo,
o un grupo fenilo no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos ciano, nitro,
- 20 alquilo(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃), trifluorometilo o trifluorometoxi; y

n representa un número que va de 1 a 3.

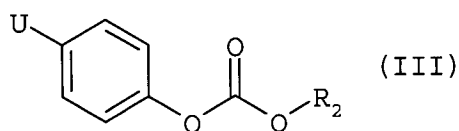
y comprende el paso que consiste en hacer reaccionar la amina de fórmula general (II)

173
173



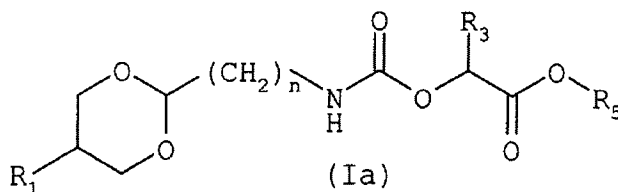
en la cual

5 R_1 y n son tal como se ha definido en la fórmula general (I), con un carbonato de fórmula general (III),



10 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).

10. Compuesto que responde a la fórmula general
15 (Ia)



En la cual

R_1 representa un grupo fenilo o naftalenilo no sustituido o sustituido con uno o más átomos de
20 halógeno o grupos hidroxilo, ciano, nitro, alquilo(C_1-C_3), alcoxi(C_1-C_3), trifluorometilo, trifluorometoxi, benciloxi o cicloalquilo(C_3-C_6)-

174
174

alcoxi (C_1-C_3);

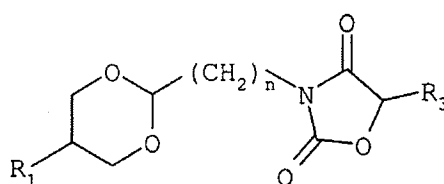
R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R_5 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo o etilo; y

5 n representa un número que va de 1 a 3.

11. Compuesto que responde a la fórmula general

(VI)



(VI)

10 en la cual

R_1 representa un grupo fenilo o naftalenilo no sustituido o sustituido con uno o más átomos de halógeno o grupos hidroxilo, ciano, nitro, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), trifluorometilo,

15 trifluorometoxi, benciloxi o cicloalquilo (C_3-C_6)-alcoxi (C_1-C_3);

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

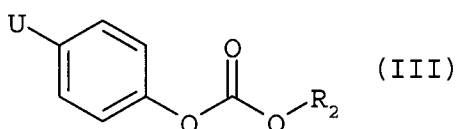
y

n representa un número que va de 1 a 3.

20

12. Compuesto que responde a la fórmula general

(III)



(III)

178
178

en la cual

R₂ representa un grupo de fórmula general CHR₃CONHR₄ en la cual

R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y

5 R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₃), cicloalquilo(C₃-C₅) o (piridin-4-il)metilo; y

U representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro.

10 13. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en estado de base, de sal, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, uno o varios excipientes
15 farmacéuticamente aceptables.

14. Producto medicinal que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la forma de una base, de una
20 sal, de un hidrato o de un solvato farmacéuticamente aceptable.

Sanofi-Aventis 176
Exp. 05-017.602
176



(11) **EP 1 537 096 B1**

(12) **FASCICULE DE BREVET EUROPEEN**

- (45) Date de publication et mention de la délivrance du brevet:
24.09.2008 Bulletin 2008/39
- (51) Int Cl.:
C07D 319/06 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
- (21) Numéro de dépôt: **03758282.2**
- (86) Numéro de dépôt international:
PCT/FR2003/002590
- (22) Date de dépôt: **27.08.2003**
- (87) Numéro de publication internationale:
WO 2004/020430 (11.03.2004 Gazette 2004/11)

(54) **DERIVES DE DIOXANE-2-ALKYLCARBAMATES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE**

DIOXAN-2-ALKYLCARBAMATEN DERIVATEN, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN THERAPEUTISCHEN VERWENDUNG

DERIVATIVES OF DIOXANE-2-ALKYL CARBAMATES, PREPARATION METHOD THEREOF AND APPLICATION OF SAME IN THERAPEUTICS

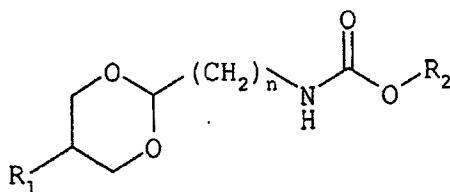
(84) Etats contractants désignés: AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LU MC NL PT RO SE SI SK TR Etats d'extension désignés: AL LT LV MK (30) Priorité: 29.08.2002 FR 0210707 (43) Date de publication de la demande: 08.06.2005 Bulletin 2005/23 (60) Demande divisionnaire: 07013954.8 / 1 840 125 (73) Titulaire: Sanofi-Aventis 75013 Paris (FR) (72) Inventeurs: • ABOUABDELLAH, Ahmed F-94320 Thiais (FR)	• BAS, Michèle F-34570 Pignat (FR) • DARGAZANLI, Gihad F-94230 Cachan (FR) • HOORNAERT, Christian F-92160 Antony (FR) • LI, Adrien, Tak F-92260 Fontenay aux Roses (FR) • MEDAIKO, Florence F-94100 Saint Maur des Fosses (FR) (74) Mandataire: Monain, Patrice et al Sanofi-Aventis 174 avenue de France 75013 Paris (FR) (56) Documents cités: EP-A- 0 461 958 WO-A-97/20836
--	--

EP 1 537 096 B1

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la publication de la mention de la délivrance du brevet européen au Bulletin européen des brevets, toute personne peut faire opposition à ce brevet auprès de l'Office européen des brevets, conformément au règlement d'exécution. L'opposition n'est réputée formée qu'après le paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

Claims

1. Compound corresponding to formula (I)



(I)

in which

R_1 represents a phenyl or naphthalenyl group optionally substituted with one or more halogen atoms or hydroxyl, cyano, nitro, (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, benzyloxy, (C_3-C_6) cycloalkyl-O- or (C_3-C_6) cycloalkyl (C_1-C_3) alkoxy groups;

R_2 represents

either a group of general formula CHR_3CONHR_4 in which

R_3 represents a hydrogen atom or a methyl group and

R_4 represents a hydrogen atom or a (C_1-C_3) alkyl, (C_3-C_5) cycloalkyl or (pyridin-4-yl)methyl group,

or a 2,2,2-trifluoroethyl group,

or an (imidazol-2-yl)methyl group,

or a (benzimidazol-2-yl)methyl group,

or a phenyl group optionally substituted with one or more halogen atoms or cyano, nitro, (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy groups; and

n represents a number ranging from 1 to 3;

in the form of a base, of an addition salt with an acid, of a hydrate or of a solvate.

2. Compound of formula (I) according to Claim 1, **characterized in that** R_1 represents a naphthalenyl group optionally substituted with one or more halogen atoms or hydroxyl, cyano, nitro, (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, benzyloxy, (C_3-C_6) cycloalkyl-O- or (C_3-C_6) -cycloalkyl (C_1-C_3) alkoxy groups, in the form of a base, of an addition salt with an acid, of a hydrate or of a solvate.

3. Compound of formula (I) according to Claim 1, **characterized in that** R_2 represents

either a group of general formula CHR_3CONHR_4 in which

R_3 represents a hydrogen atom and

R_4 represents a hydrogen atom or a (C_1-C_3) alkyl or (pyridin-4-yl)methyl group,

or a 2,2,2-trifluoroethyl group,

or a phenyl group optionally substituted with one or more halogen atoms or cyano, nitro, (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkoxy, trifluoromethyl or trifluoromethoxy groups, in the form of a base, of an addition salt with an acid, of a hydrate or of a solvate.

4. Compound of formula (I) according to Claim 1, **characterized in that** n represents 2 or 3, in the form of a base, of an addition salt with an acid, of a hydrate or of a solvate.

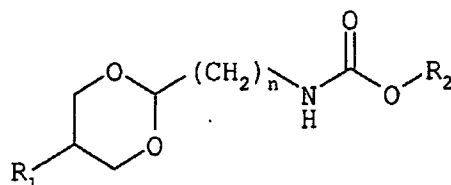
5. Compound of formula (I) according to any one of Claims 1 to 4, chosen from:

2-amino-2-oxoethyl *trans*-3-[5-(naphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 2-(methylamino)-2-oxoethyl *trans*-2-[5-(naphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]ethylcarbamate;
 2-(methylamino)-2-oxoethyl *trans*-3-[5-(naphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 2,2,2-trifluoroethyl *trans*-2-[5-(naphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]ethylcarbamate;
 2,2,2-trifluoroethyl *trans*-3-[5-(naphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 phenyl *trans*-2-[5-(naphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]ethylcarbamate;
 phenyl *trans*-3-[5-(naphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 2-amino-2-oxoethyl *trans*-3-[5-(4-chloronaphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;

- 2-(methylamino)-2-oxoethyl *trans*-3-[5-(4-chloronaphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 2-(methylamino)-2-oxoethyl *trans*-3-[5-(6-chloronaphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 2-amino-2-oxoethyl *trans*-3-[5-(6-methoxynaphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 2-amino-2-oxoethyl *cis*-3-[5-(6-methoxynaphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 5 2-(methylamino)-2-oxoethyl *trans*-2-[5-(6-methoxynaphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]ethylcarbamate;
 4-chlorophenyl *trans*-2-[5-(6-methoxynaphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]ethylcarbamate;
 2,2,2-trifluoroethyl *trans*-2-[5-(6-methoxynaphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]ethylcarbamate;
 2-(methylamino)-2-oxoethyl *trans*-3-[5-(6-methoxynaphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 2-(ethylamino)-2-oxoethyl *trans*-3-[5-(6-methoxynaphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 10 2-[(pyridin-4-yl)methylamino]-2-oxoethyl *trans*-3-[5-(6-methoxynaphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 2,2,2-trifluoroethyl *trans*-3-[5-(6-methoxynaphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 phenyl *trans*-3-[5-(6-methoxynaphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 2-amino-2-oxoethyl *trans*-3-[5-(6-cyclopropylmethoxynaphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 15 4-chlorophenyl *trans*-3-[5-(6-cyclopropylmethoxynaphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 2,2,2-trifluoroethyl *trans*-3-[5-(6-cyclopropylmethoxynaphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 2-amino-2-oxoethyl *trans*-3-[5-(6-phenylmethoxynaphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 2-amino-2-oxoethyl *trans*-3-[5-(6-hydroxynaphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 2-(methylamino)-2-oxoethyl *trans*-3-[5-(6-hydroxynaphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 20 2-amino-2-oxoethyl *trans*-3-[5-(7-methoxynaphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 2-(methylamino)-2-oxoethyl *trans*-3-[5-(7-methoxynaphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 2,2,2-trifluoroethyl *trans*-3-[5-(7-methoxynaphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 phenyl *trans*-3-[5-(7-methoxynaphthalen-1-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 phenyl *trans*-3-[5-(naphthalen-2-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 25 2-(methylamino)-2-oxoethyl *trans*-3-[5-(naphthalen-2-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;
 2,2,2-trifluoroethyl *trans*-3-[5-(naphthalen-2-yl)-1,3-dioxan-2-yl]propylcarbamate;

in the form of a base, of an addition salt with an acid, of a hydrate or of a solvate.

- 30 6. Method for preparing a compound of formula (I),



(I)

in which

- 45 R₁ represents a phenyl or naphthalenyl group optionally substituted with one or more halogen atoms or hydroxyl, cyano, nitro, (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, benzyloxy, (C₃-C₆)cycloalkyl-O- or (C₃-C₆)cycloalkyl(C₁-C₃)alkoxy groups;
 R₂ represents a group of general formula CHR₃CONHR₄ in which R₃ represents a hydrogen atom or a methyl group
 and R₄ represents a hydrogen atom or a (C₁-C₃)alkyl, (C₃-C₅)cycloalkyl or (pyridin-4-yl)methyl group; and
 n represents a number ranging from 1 to 3;
 50 comprising the step consisting in
 converting the carbamate ester of general formula (Ia)

55