



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

1. EXPEDIENTE No.

05-110295

4. TITULO

**DERIVADOS DE PIPERIDINIL Y PIPERAZINIL-ALQUILCARBAMATOS, SU
PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA**

1. CLASIFICACION INTERNACIONAL

**A61K31/436; K31/435, 31/506, 31/44,
31/495, A61P25/00.**

71. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

París, Francia.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTA, D.C.,

28/10/2005.

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA Y LABORAL

Radicación: 00218295 00002000

Forma: 142

Fecha (dd/mm): 2005-10-20 16:40:00

Tramite: 011 PCT-PAISIT 479 Fase NAC. 011 Presentar

Destinatario: 0001 DIVISION DE MARCAS (0000000000)

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **SANOFLAVENTIS**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.

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

Domicilio: Paris
Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyo.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. Ahmed ABQUAB DELLAH
2, rue des Eglantiers,
F-94320 Thiais
Francia

3. Christian HOORNAERT
49, avenue Aristide Briand,
F-92160 Antony
Francia

5. Frédéric PUECH
1, allée de Savoir,
F-78170 La Celle Saint-Cloud
Francia

2. Philippe BURMER
8, allée du Bel-Air,
F-78000 Maisons-Laffitte
Francia

4. Jean JEUNESSE
6, rue André Messager,
F-75018 Paris
Francia

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2004/001102

Fecha: 6 de mayo de 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/099178 A1

Fecha: 18 de noviembre de 2004

6

Título (64)

**DERIVADOS DE PIPERIDINIL Y PIPERAZINIL-ALQUILCARBAMATOS, SU
PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA**

7

Clasificación Internacional (51) G07D 401/04

A61K31/506 · A61K31/44 ; A61K31/445 ; A61P25/00

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

7 de mayo de 2005

(31) Número de Solicitud

03/05540

9

Comprobante de pag No.: 05-81.680Fecha: 24 de octubre de 2005

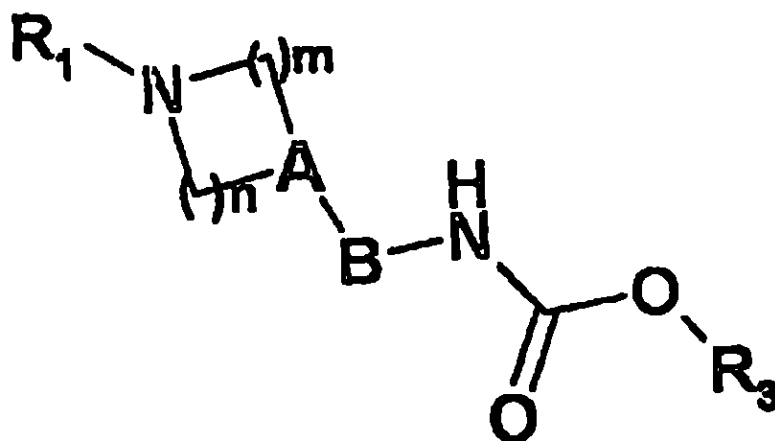
10

An xos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 443.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



(I)

12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

Emilio Ferrero
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2004/099176 A1**

Descripción:

Páginas 76 en el idioma original

Páginas 81 en español

Reivindicaciones: Número (s) 12

Figuras: Número (s) 0

2. ☒ **Forma PCT/RO/101. PCT Request**
3. ☐ **Forma PCT/RO/106. Invitation to Correct Defects.**
4. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**
5. ☒ **Forma PCT/ISA/220. Notificación De La Transmisión Del Informe De Búsqueda Internacional Y De La Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional, O De La Declaración.**
6. ☒ **Forma PCT/ISA/237. Opinión Escrita De La Administración Encargada De La Búsqueda Internacional.**
7. ☒ **Forma PCT/IB/304. Notification Concerning Submission Or Transmittal Of Priority Document.**
8. ☒ **Forma PCT/IB/308. Notification Of The Recoding Of A Change.**
Descripción De Modificación:

9. ☐ **Forma PCT/IB/308. Notice Informing The Applicant Of The Communication Of The International Application To The Designated Offices.**
10. ☐ **Forma PCT/IB/332. Information Concerning Elected Offices Notified Of Their Election.**
11. ☐ **FORMA PCT/IB/345. Communication In cases for which no other form is applicable.**

12. ☒ **Forma PCT/IPEA/401. PCT Demand**
13. ☐ **Forma PCT/IPEA/402. Notification Of Receipt Of Demand By Competent International Preliminary Examining Authority.**
14. ☐ **Forma PCT/IPEA/408. Written Opinion.**
15. ☒ **Forma PCT/IPEA/416. Notification Of Transmittal Of The International Preliminary Examination Report.**
16. ☒ **Forma PCT/IPEA/409. Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
17. ☐ **Traducción Al Español Del Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
18. ☐ **Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.**
19. ☒ **Extracto de publicación.**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO GEM
CALLE 14 N° 72-25
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

179

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (y) (we), the undersigned

SANCHEZ-AVENTIS

domiciliado (y) en el 174, avenue de France

N-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent

application No. 05,057,645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, cpa. 14330; GONZALO PERDOMO, cpa. 431; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, cpa. 21995 y GERMAN CAVALLER, cpa. 352, inscripciones en la Cámara N° 72-25, Bogotá, Colombia, en abeducción a la disposición en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para todos actos judiciales y judiciales correspondientes a sus funciones. El primer representante suplente remplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de remplazar al primero, o al tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero o segundo suplente, o en caso, o ambos, declaran su intención de no ejercer la representación mediante declaración manifiesta por Notario Público en Colombia, o por Notario o otro Funcionario Público, o Consol de Colombia, en el extranjero; y si se trata de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados fuese definitivamente el siguiente Notario en Bogotá. Cuando exista la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, o de su uno, podrá ejercer la representación, en su orden, uno o otros según el caso, autorizada por el solo hecho de ejercer, cuando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, otorgamos (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y como la competencia central, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante todas aquellas entidades o personas, físicas o no jurídicamente, especialmente ante las del orden administrativo, comercial, administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitraje, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, emblemas, distintivos, de servicio, marcas comerciales, nombres comerciales, marcas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspare, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de nombres de uso de marcas de origen; b) Los asuntos de competencia design, protección del consumidor, calidad, modelos comerciales, conservación de productos, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o comerciales, administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que pertenecen a mi (nos)

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, cpa. 14330; GONZALO PERDOMO, cpa. 431; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, cpa. 21995 and GERMAN CAVALLER, cpa. 352, domiciled in Bogotá N° 72-25, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive authentications and to appear attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them. All shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad and in case of impediment, the appropriate certificate shall be filed. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn, causes the representation can be exercised by the third alternate, the first or second alternate depending on the order of their appointment or its exercise will suffice. The above mentioned powers of attorney of the first, second or third alternate shall remain in full force and effect.

In addition, we grant a Power-of-Attorney to have all the above-mentioned matters settled in their due way before the protection of my (our) industrial property and competence central, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative, commercial and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs, the registration of trademarks, collective defense and service marks, logos, commercial names, trade emblems, domain names, verbal marks and denominations of origin; b) Renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation and the registration of names of use of the above marks; b) Matters of origin competition, protection to the consumer, quality, management, protection of secrets, the action for the trademark, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to these rights; actions and suits included by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may perform this Power of Attorney comprising, conciliate, actual

(vencida) Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir por mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistirse, comparecer, recibir, intervenir, y cumplir los actos de
agencia ordinarios.

the facts of the case, desist, counsel, receive, transig, and satisfy acts done by
representatives without a power of attorney.

Dado y firmado por: Given and signed by:
Name _____
Profession _____
Signature _____
Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

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

COMO NOTARIO EN LOS SIEMBROS
DE REGISTRATION PUBLICA QUE LA
PROTECCION DE LOS DERECHOS DE LA
UNION DE LOS ESTADOS UNIDOS
DE AMERICA

27 OCT 2005

JUAN ANTONIO GUTIERREZ MEDINA
NOTARIO

A. D. S. I. L. L. E
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

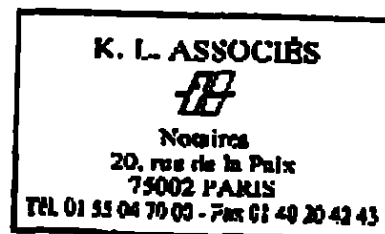
1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par M. Markus Jacobi
3. - agissant en qualité de NOTAIRE
4. - est revêtu du sceau de Paris

ATTESTE
le 21 JUIN 2005

7. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel
8. - Sous le N° 81902/2005
9. - Sceau

Le signature

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)



Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe

De la société sanofi-aventis,

et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français

que la société est sis 174 avenue de France, 75013 PARIS, France

et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents
correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris

Le 20 / 06 / 05

Le Notaire
(signature - cachet)



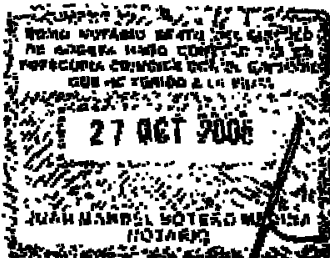
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :
2. Le présent acte public
3. a été signé par
4. agissant en qualité de
est revêtu du sceau/cachet de/du

5. à
7. par
8. N°
9. Sceau/cachet :

Attesté
6. le
10. Signature :

27 OCT 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEJIA
NOTARIO

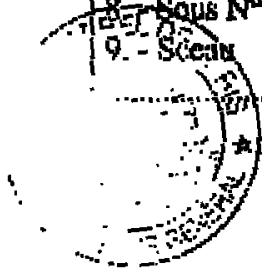


ACTE PUBLIC
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par *M. MICHAEL*
3. - agissant en qualité de *NOTAIRE*
4. - est revêtu du sceau de *Act. ETUDE*

ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**
7. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel
8. - Sous N° *81203*
9. - Sceau *L.E. MICHAEL*



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

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCÉS, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por SANOFI- AVENTIS, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2006.)

(Firma ilegible)

Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

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

(Firma ilegible)

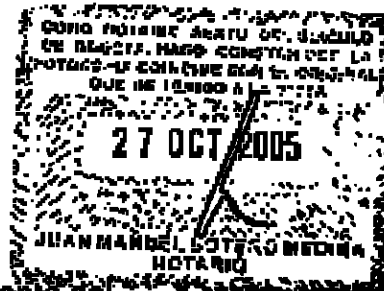
J.L. ASSOCIES

Notarios

20, rue de la Paix

75002 PARIS

Sello del Notario



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

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

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

El Notario

(Firma - sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 RS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 RS
4 DE SEPTIEMBRE DE 2005
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

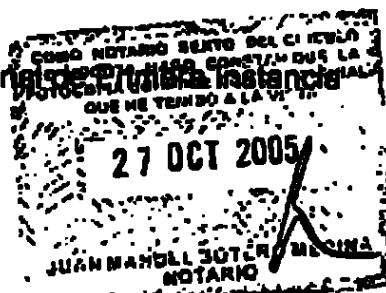
(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, Paris

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

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

Certifica

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



10- Firma: (Ilegible).

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

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
BOGOTÁ, 8 DE JULIO DE 2005
SALVO NOTARIAL

[Handwritten signature]
M. EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
BOGOTÁ, 8 DE JULIO DE 2005
SALVO NOTARIAL

NOTARIO PUBLICO DEL CIRCULO DE SAN DE
CALLE 1000 CONDOMINIO 4 JOSE LUIS ANTE-GRUPO, C.R.
CALLE 1000 CONDOMINIO 4 JOSE LUIS ANTE-GRUPO, C.R.

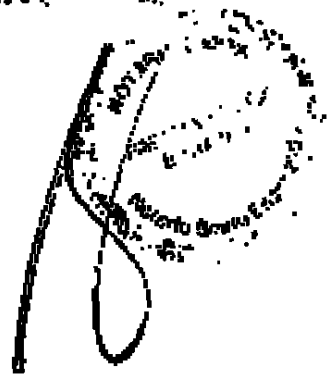
Maria Eugenia Sanin

12 JUL 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

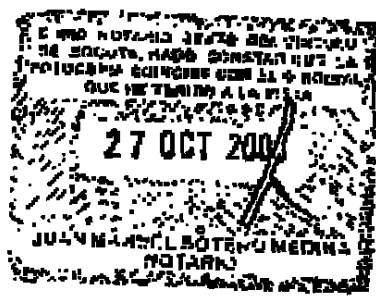
2005 JUL 12 P 1:28

nos
SITE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE EL AGRI
EXPL. 11.5

149243
Juan Sanchez
CATAFORMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑ
LAS FUNCIONES INDICADAS



ASSIGNMENT

The undersigned
 ABOUABDELLAH Ahmed, a French citizen, 2 rue
 des Eglantiers - 84320 THIAIS
 BURNIER Philippe, a French citizen, 8 allée du
 Bel-Air - 78800 MAISON-LAFITTE
 HOORNAERT Christian, a Belgian citizen, 49
 avenue Aristide Briand - 92160 ANTONY
 JEUNESSE Jean, a French citizen, 6 rue André
 Messager - 75018 PARIS
 PUECH Frédéric, a French citizen, 1 allée de
 Savola - 78170 LA CELLE SAINT-CLOUD

hereby state under oath to be the sole and
 true inventor of
 DERIVATIVES OF PIPERIDINYL- AND
 PIPERAZINYL-ALKYL CARBAMATES,
 PREPARATION METHODS THEREOF AND
 APPLICATION OF SAME IN
 THERAPEUTICS

state as well that they assign without
 reservation or limitation, in favor of
 sanofi-aventis,
 a corporation organized and existing under
 the laws of France
 domiciled in
 174, Avenue de France
 75013 PARIS
 FRANCE

all rights inherent to said invention, and that
 the above mentioned corporation hereby is
 enabled to apply, in its name, for the
 corresponding patent in the Republic of
 Colombia

ABOUABDELLAH Ahmed

BURNIER Philippe

HOORNAERT Christian

JEUNESSE Jean

PUECH Frédéric

TRAPASO

Abajo firmado, Domiciliado en

Decla bajo juramento ser unico y verdadero
 inventor de DERIVADOS DE PIPERIDINIL Y
 PIPERAZINIL-ALQUITLCARBAMATOS, SU PREPARACION
 Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

Declar asimismo que ced y transf sin
 reserva ni limitacion, a favor de la sociedad
 SANOFI-AVENTIS

Organizada y existente de conformidad con
 las leyes de

FRANCIA

Domiciliada en 174, avenue de France
 75013, Paris, France

Todos los derechos inherentes a dicha
 invencion y que la citada sociedad queda
 facultada para solicitar en su nombre la
 patente correspondiente en la Republica de
 Colombia

Vu pour certification
 matérielle de la signature
 de ABOUABDELLAH Ahmed
 BURNIER Philippe, HOORNAERT Christian,
 JEUNESSE Jean, PUECH Frédéric
 apposée ci-dessous.
 PARIS, le 04. 10. 05.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par Re Koenig
3. - agissant en qualité de Notaire
4. - est revêtu du sceau de M. Etude

ATTESTE

- 6 OCT. 2005



Paris le
Par le Procureur Général près la Cour d'Appel
Sous N° 149961/2005
Sceau signature

[Handwritten signature]

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 285/05 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 17 DE OCTUBRE DE 2005 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193848 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 hallan a continuación de un traspaso conferido en inglés y español por (1) ABOUABDELLAH Ahmed, ciudadano francés; (2) BURNIER Philippe, ciudadano francés; (3) HOORNAERT Christian, ciudadano belga; (4) JEUNESSE Jean, ciudadano francés; y, (5) PUECH Frédéric, ciudadano francés, domiciliados respectivamente en 2, rue des Églantiers - 94320 THIAIS; 8, allée du Bel Air - 78600 MAISON-LAFITTE; 49, avenue Aristide Briand - 92160 ANTONY; 6, rue André Messager - 75018 PARIS; y, 1, allée de Savoie - 78170 CELLE SAINT-CLOUD, quienes declaran bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de "DERIVADOS DE PIPERIDINIL Y PIPERAZINIL-ALQUILCARBAMATOS. SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA." Así mismo, declaran ceder y transferir sin limitación a favor de SANOFI-AVENTIS, una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes de Francia, domiciliada en 174, Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCIA todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

Firma ilegible de ABOUABDELLAH Ahmed, BURNIER Philippe, HOORNAERT Christian, JEUNESSE Jean y PUECH Frédéric.

285/05
Traductor Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Ces. Ministerio No. 2680/91

Legalización de la firma de ABOUABDELLAH Ahmed, BURNIER Philippe, HOORNAERT Christian, JEUNESSE Jean y PUECH Frédéric por el Señor Alain Koenig, Notario. Dado en Paris, el 04 de octubre de 2005. Firma ilegible del Notario.

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 06 de octubre de 2005

7. - Por el Procurador General del Tribunal Superior.

8. - Bajo el número 149961/2005

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. 285/05

Colo: 14775-841-005-3

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., 17 de octubre de 2005

Traducción Oficial No. 285/05
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Interprete e Intérprete Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Exp. Ministerio No. 268291

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) P:
Jose Joaquin Turpin
CONCURREN CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL JELLOS EN ESTA NOTARIA
SANTA FE DE BOGOTA, 19 OCT 2005

11-20-2007

THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS



534887-21X3
534887-123 30 0182154446

JEAN PIERRE
170533
EUROPEAN ACADEMY
DOCUMENTED GENEALOGY
LAS FRANKLINS LABORATORY

13

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



NOUVEAU BREVET INTERNATIONAL

(43) Date de la publication internationale
18 novembre 2004 (18.11.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/099176 A1

(51) Classification internationale des brevets² :
C07D 401/04, 401/14, 471/04, 491/04, 493/04, 293/12,
A61K 31/436, 31/435, 31/506, 31/44, 31/495, A61P 25/00

(74) Mandataire : LUDWIG, Jacques; 50011 Avenue, 174,
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/001102

(51) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AI, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, JP, KH, KR,
KP, KR, KZ, LA, LK, LU, LV, LY, MC, MD, ME, MG,
MK, MN, MW, MX, MY, NA, 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.

(22) Date de dépôt international : 6 mai 2004 (06.05.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(54) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, CH,
CI, KM, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), arabe (AM, AZ, BY, KO, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IT, LI, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CL, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Données relatives à la priorité :
03/05540 7 mai 2003 (07.05.2003) FR

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

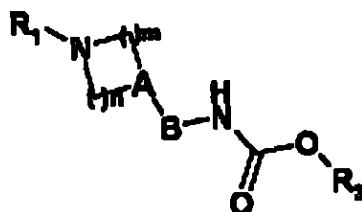
Publiée :
— avec rapport de recherche internationale
— avec l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

(72) Inventeurs et
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : ABOLAB-
DILLAH, Ahmed (FR/FR); 2, rue des Hyacinthes,
F-94320 Thiais (FR). BURNIER, Philippe (FR/FR); 8,
allée du Hal-Air, F-78600 Maurel-la-Frétite (FR). HEDON-
NAERT, Christian (BE/FR); 49, avenue Aristide Briand,
F-92160 Antony (FR). JELINEKSK, Jean (FR/FR); 6, rue
André Messager, F-75018 Paris (FR). PUECH, Frédéric
(FR/FR); 1, allée de Savat, F-78170 La Celle Saint Cloud
(FR).

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

(54) Title: DERIVATIVES OF PIPERIDINYL- AND PIPRAZINYL-ALKYL CARBAMATES, PREPARATION METHODS
THERAPY AND APPLICATION OF SAME IN THERAPEUTICS

(54) Titre : DERIVES DE PIPERIDINYL- ET PIPRAZINYL-ALKYL CARBAMATES, LEURS PROCÉDES DE PRÉPARA-
TION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to a compound having general formula (I),
wherein: A = N or CR₂; R₁ = H, F, OH, CN, CF₃, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy; n = 2 or
3 and m = 2 when A = N; n = 1, 2 or 3 and m = 1 or 2 when A = CR₂; B = covalent
bond or C₁₋₄-alkylene; R₂ = optionally-substituted heteroaryl; R₃ = CHR₄CONHR₅;
R₄ = H or C₁₋₄-alkyl; R₅ = H, C₁₋₄-alkyl, C₃₋₇-cycloalkyl, C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl; or
the base, the acid addition salt, the hydrate or the solvate thereof. The invention also
relates to the application thereof in therapeutics.

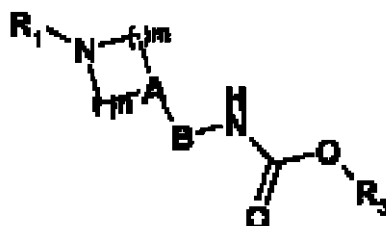
(57) Abrégé : Composé répondant à la formule générale (I) : dans laquelle A = N ou
CR₂; R₁ = H, F, OH, CN, CF₃, C₁₋₄-alkyle, C₁₋₄-alcoyle; n = 2 ou 3 et m = 2 lorsque A =
N; n = 1, 2 ou 3 et m = 1 ou 2 lorsque A = CR₂; B = liaison covalente ou C₁₋₄-alkylène;
R₂ = hétéroaryle éventuellement substitué; R₃ = CHR₄CONHR₅; R₄ = H ou C₁₋₄-alkyle; R₅ = H, C₁₋₄-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle,
C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₄-alkyle; à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvate. Application en thérapeutique.

WO 2004/099176 A1

**Piperidinyl- and piperazinyl-alkylcarbamate
derivatives, preparation and therapeutic application
thereof**

5 The invention relates to piperidyl- and piperazinyl-alkylcarbamate derivatives and to the preparation and therapeutic application thereof.

The compounds of the invention correspond to the general formula (I):



(I)

10

in which

A represents a nitrogen atom or a group CR₂ in which R₂ represents a hydrogen or fluorine atom or a hydroxyl, cyano, trifluoromethyl, C₁₋₆-alkyl or C₁₋₆-alkoxy group;

15

n represents an integer equal to 2 or 3 and m

represents an integer equal to 2 when A represents a nitrogen atom;

n represents an integer equal to 1, 2 or 3 and m

represents an integer equal to 1 or 2 when A represents

20

a group CR₂;

B represents a covalent bond or a C₁₋₆-alkylene group;

R₁ represents a group chosen from phenyl, pyridyl,

pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl,

- oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl,
 imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl,
 naphthyl, quinolyl, tetrahydroquinolyl, isoquinolyl,
 tetrahydroisoquinolyl, phthalazinyl, quinoxalinyl,
 5 quinoxalinyl, naphthyridinyl, cinnolyl,
 imidazopyrimidinyl, thienopyrimidinyl, benzofuranyl,
 benzothienyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl,
 benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl,
 indazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridyl,
 10 dihydrofuropyridyl, thienopyridyl, dihydro-
 thienopyridyl, imidazopyridyl, pyrazolopyridyl,
 oxazolopyridyl, isoxazolopyridyl and thiazolopyridyl;
 the group R_1 optionally being substituted with one or
 more groups R' and/or R'' ;
- 15 R' represents a halogen atom or a cyano, nitro,
 hydroxyl, C_1-4 -alkyl, C_1-5 -alkoxy, C_1-6 -thioalkyl, C_1-6 -
 fluoroalkyl, C_1-5 -fluoroalkoxy, C_1-6 -fluorothioalkyl,
 C_2-7 -cycloalkyl, C_2-7 -cycloalkyl- C_1-5 -alkylene,
 azetidiny, piperidyl, pyrrolidinyl, morpholinyl,
 20 piperazinyl, azepinyl, NH_2 , NHR_4 , NR_4R_7 , NR_4COR_7 ,
 $NR_4SO_2R_7$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , $SO_2NR_6R_7$ or $-O-(C_1-6$ -
 alkylene)-O- group;
- R'' represents a phenyl, imidazolyl, pyridyl, pyridaz-
 inyl, pyrazinyl or pyrimidinyl;
- 25 the group(s) R'' being optionally substituted with one
 or more groups R' , which may be identical to or
 different from each other;

R_1 represents a group of general formula CHR_4CONHR_5 in which

R_4 represents a hydrogen atom or a C_{1-8} -alkyl group and

R_5 represents a hydrogen atom or a C_{1-8} -alkyl, C_{3-7} -

5 cycloalkyl or C_{3-7} -cycloalkyl- C_{1-8} -alkylene group;

R_4 and R_5 represent, independently of each other, a C_{1-8} -alkyl group.

Among the compounds of general formula (I), a first subgroup of compounds consists of compounds for

10 which:

A represents a nitrogen atom; and/or

n represents an integer equal to 2 or 3 and m

represents an integer equal to 2; and/or

15 B represents a C_{1-8} -alkylene group, more particularly an ethyl or propyl; and/or

R_1 represents a group chosen from phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiadiazolyl and naphthyl;

the group R_1 being optionally substituted with one or more groups R' and/or R'' ; and/or

20 R' represents a halogen atom, more particularly a chlorine, or a nitro or C_{1-8} -fluoroalkyl group, more particularly a trifluoromethyl; and/or

R'' represents a phenyl optionally substituted with one or more groups, which may be identical to or different
25 from each other, chosen from a halogen atom, more particularly a chlorine, and a cyano, C_{1-8} -alkoxy, more particularly a methoxy, or C_{1-8} -fluoroalkoxy, more particularly a trifluoromethoxy, group; and/or

R_3 represents a group of general formula $CH_2R_4CONHR_5$ in which

R_4 represents a hydrogen atom and

- R_5 represents a hydrogen atom or a C_1-6 -alkyl group, more particularly a methyl or an ethyl, a C_1-7 -cycloalkyl group, more particularly a cyclopropyl, or a C_3-7 -cycloalkyl- C_1-6 -alkylene group, more particularly a cyclopropyl-methylene.

- Among the compounds of general formula (I), a second subgroup of compounds consists of compounds for which:

A represents a group CR_2 in which R_2 represents a hydrogen or fluorine atom or a hydroxyl group; and/or

- m represents an integer equal to 1 or 2 and n represents an integer equal to 1 or 2; and/or

B represents a covalent bond or a C_1-4 -alkylene group, more particularly a methyl, ethyl or n-propyl; and/or R_1 represents a group chosen from phenyl, pyridyl,

- pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, furopyridyl, thienopyrimidinyl, imidazopyrimidinyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl and benzoxazolyl;

- the group R_1 being optionally substituted with one or more groups R' and/or R'' ; and/or

R' represents a halogen atom, more particularly a fluorine, a chlorine or a bromine, or a cyano group,

C_{1-6} -alkyl, more particularly a methyl, ethyl, n-propyl
 or isobutyl, a C_{1-6} -alkoxy, more particularly a methoxy,
 C_{1-6} -fluoroalkyl, more particularly a trifluoromethyl,
 C_{1-6} -fluoroalkoxy, more particularly a trifluoromethoxy,
 5 C_{3-7} -cycloalkyl, more particularly a cyclopropyl or
 cyclopentyl, pyrrolidinyl, NH_2 , NR_4R_7 or COR_6 ; and/or
 R'' represents a phenyl, imidazolyl or pyridyl; the
 group(s) R'' being optionally substituted with one or
 more groups R' , which may be identical to or different
 10 from each other, more particularly with one or more
 chlorine or fluorine atoms; and/or

R_1 represents a group of general formula CHR_4CONHR_3 in
 which

R_4 represents a hydrogen atom or a C_{1-6} -alkyl group,
 15 more particularly a methyl, and
 R_3 represents a hydrogen atom or a C_{1-6} -alkyl group,
 more particularly a methyl or an ethyl, C_{3-7} -cycloalkyl,
 more particularly a cyclopropyl, C_{3-7} -cycloalkyl- C_{1-6} -
 alkylene, more particularly a cyclopropyl-methylene;
 20 and/or

R_4 and R_3 represent, independently of each other, a C_{1-6} -
 alkyl group, more particularly a methyl.

Among the compounds of general formula (I), a
 third subgroup of compounds consists of compounds for
 25 which:

Λ represents a group CR_2 in which R_2 represents a
 hydrogen atom; and/or

m is equal to 2 and n is equal to 2; and/or

B represents an ethyl group; and/or

R₁ represents a group chosen from phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, phthalazinyl, quinazolinyl, guinoxalinyl, naphthyridinyl, furopyridyl, thienopyrimidinyl, imidazopyrimidinyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl and benzoxazolyl;

the group R₁ being optionally substituted with one or more groups R' and/or R''; and/or

10 R' represents a halogen atom, more particularly a fluorine, a chlorine or a bromine, or a cyano group, C₁₋₆-alkyl, more particularly a methyl, ethyl, n-propyl or isobutyl, a C₁₋₆-alkoxy, more particularly a methoxy, C₁₋₆-fluoroalkyl, more particularly a trifluoromethyl, 15 C₁₋₆-fluoroalkoxy, more particularly a trifluoromethoxy, C₃₋₇-cycloalkyl, more particularly a cyclopropyl or cyclopentyl, pyrrolidinyl, NH₂, NR₄R₇ or COR₆; and/or R'' represents a phenyl, imidazolyl or pyridyl;

the group(s) R'' being optionally substituted with one 20 or more groups R', which may be identical to or different from each other, more particularly with one or more chlorine or fluorine atoms; and/or

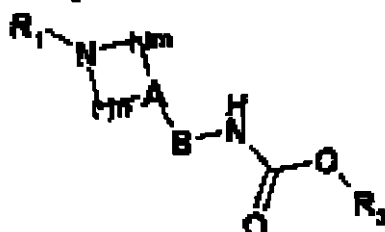
R₂ represents a group of general formula CHR₂CONHR₃, in which

25 R₄ represents a hydrogen atom and

R₅ represents a hydrogen atom or a C₁-C₄-alkyl group, more particularly a methyl or an ethyl; and/or

R_4 and R_5 represent, independently of each other, a C_{1-6} -alkyl group, more particularly a methyl.

A subject of the invention is also, among the compounds of general formula (I), compounds
 5 corresponding to the general formula (I'):



(I')

in which

A represents a nitrogen atom or a group CR_2 in which R_2 represents a hydrogen or fluorine atom or a hydroxyl,
 10 cyano, trifluoromethyl, C_{1-3} -alkyl or C_{1-3} -alkoxy group;

n represents an integer equal to 2 or 3 and m

represents an integer equal to 2 when A represents a nitrogen atom;

n represents an integer equal to 1, 2 or 3 and m

15 represents an integer equal to 1 or 2 when A represents a group CR_2 ;

B represents a covalent bond or a C_{1-6} -alkylene group;

R_1 represents a group chosen from phenyl, pyridyl,

pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl,

20 thiazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl,

triazolyl, naphthyl, quinolyl, tetrahydroquinolyl,

isoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, phthalazinyl,

quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, cinnolyl,

imidazopyrimidinyl, thienopyrimidinyl, benzofuranyl,

- benzothienyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl,
 benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl,
 indazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridyl,
 dihydrofuropyridyl, thienopyridyl, dihydrothieno-
 5 pyridyl, imidazopyridyl, pyrazolopyridyl,
 oxazolopyridyl, isoxazolopyridyl and thiazolopyridyl;
 optionally substituted with one or more substituents
 chosen from a halogen atom and a cyano, nitro, C₁₋₃-
 alkyl, C₁₋₃-alkoxy, C₁₋₃-thioalkyl, C₁₋₃-fluoroalkyl,
 10 C₁₋₃-fluoroalkoxy, C₁₋₃-fluorothioalkyl, C₃₋₅-cycloalkyl,
 C₃₋₅-cycloalkyl-C₁₋₃-alkylene, piperidyl, pyrrolidinyl,
 morpholinyl, NH₂, NHR₂, NR₂R₃, NHCOR₄, COR₅, CO₂R₆, SO₂R₇,
 -O-(C₁₋₃-alkylene)-O-, phenyl, pyridyl or pyrimidinyl
 group;
- 15 the phenyl, pyridyl and pyrimidinyl groups possibly
 being substituted with one or more substituents chosen
 from a halogen atom and a cyano, nitro, hydroxyl, C₁₋₃-
 alkyl, C₁₋₃-alkoxy, C₁₋₃-thioalkyl, C₁₋₃-fluoroalkyl,
 C₁₋₃-fluoroalkoxy, C₁₋₃-fluorothioalkyl, C₃₋₅-cycloalkyl,
 20 C₃₋₅-cycloalkyl-C₁₋₃-alkylene, piperidyl, pyrrolidinyl,
 morpholinyl, NH₂, NHR₂, NR₂R₃, NHCOR₄, COR₅, CO₂R₆, SO₂R₇,
 or -O-(C₁₋₃-alkylene)-O- group;
- R₃ represents a group of general formula CHR₄CONHR₅ in
 which
- 25 R₄ represents a hydrogen atom or a C₁₋₃-alkyl group and
 R₅ represents a hydrogen atom or a C₁₋₃-alkyl, C₃₋₅-
 cycloalkyl or C₃₋₅-cycloalkyl-C₁₋₃-alkylene group;

R₆ and R₇ represent, independently of each other, a C₁₋₃-alkyl group.

The compounds of general formula (I) may comprise one or more asymmetric carbons. They may exist
5 in the form of enantiomers or diastereoisomers. These enantiomers and diastereoisomers, and also mixtures thereof, including racemic mixtures, form part of the invention.

The compounds of general formula (II) may
10 exist in the form of bases or of acid-addition salts. Such addition salts form part of the invention.

These salts are advantageously prepared with pharmaceutically acceptable acids, but the salts of other acids that are useful, for example, for the
15 purification or isolation of the compounds of formula (I) also form part of the invention.

The compounds of general formula (I) may be in the form of hydrates or solvates, i.e. in the form of associations or combinations with one or more water
20 molecules or with a solvent. Such hydrates and solvates also form part of the invention.

In the context of the invention, the following definitions apply:

- C_{1-z} in which t and z may take values from 1 to 8, a
25 carbon-based chain possibly containing from t to z carbon atoms, for example a C₁₋₃ carbon-based chain which may contain from 1 to 3 carbon atoms,

- alkyl, a saturated, linear or branched aliphatic group, for example a C₁₋₃-alkyl group represents a linear or branched carbon-based chain of 1 to 3 carbon atoms, more particularly a methyl, ethyl, propyl or 1-methylethyl,
- alkylene, a saturated, linear or branched divalent alkyl group, for example a C₁₋₃-alkylene group represents a linear or branched divalent carbon-based chain of 1 to 3 carbon atoms, more particularly a methylene, ethylene, 1-methylethylene or propylene,
- cycloalkyl, a cyclic alkyl group, for example a C₃₋₅-cycloalkyl group represents a cyclic carbon-based group of 3 to 5 carbon atoms, more particularly a cyclopropyl, cyclobutyl or cyclopentyl,
- alkoxy, an -O-alkyl group containing a saturated, linear or branched aliphatic chain,
- thioalkyl, an -S-alkyl group containing a saturated, linear or branched aliphatic chain,
- fluoroalkyl, an alkyl group in which one or more hydrogen atoms have been replaced with a fluorine atom,
- fluoroalkoxy, an alkoxy group in which one or more hydrogen atoms have been replaced with a fluorine atom,
- fluorothioalkyl, a thioalkyl group in which one or more hydrogen atoms have been replaced with a fluorine atom,

- halogen atom, a fluorine, a chlorine, a bromine or an iodine.

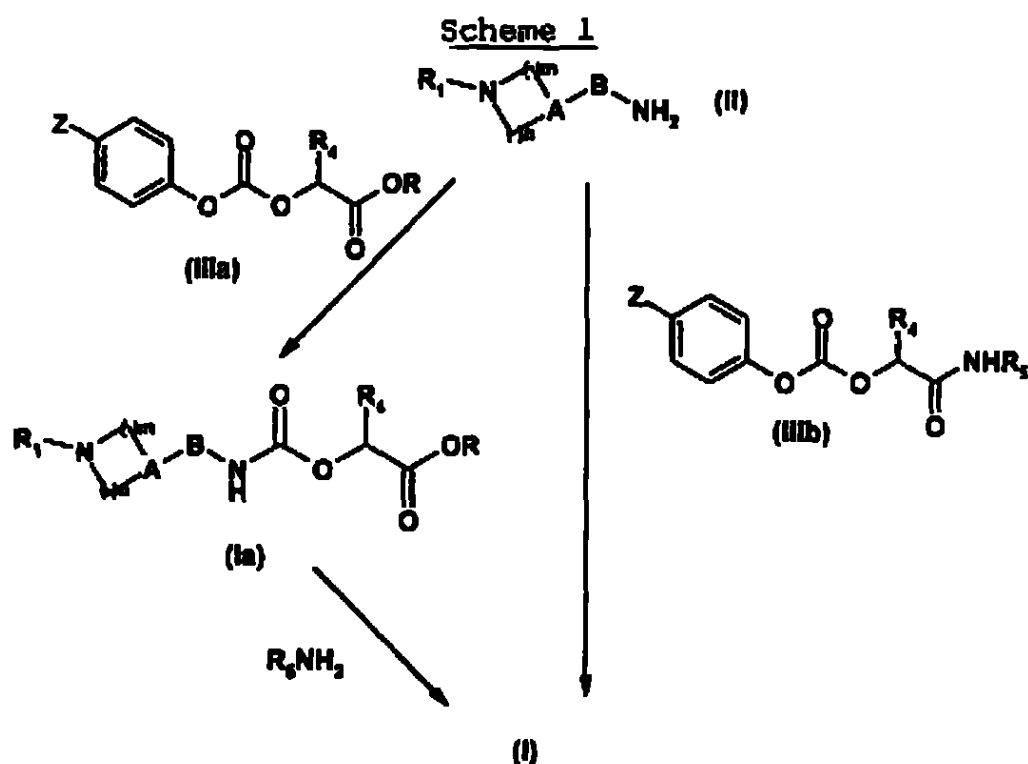
The compounds of the invention may be prepared according to various methods, illustrated by the schemes that follow.

Thus, a first method (Scheme 1) consists in reacting an amine of general formula (II), in which A, B, R₁, n and m are as defined above, with a carbonate of general formula (IIIa) in which Z represents a hydrogen atom or a nitro group, R₂ is as defined above and R represents a methyl or ethyl group. The carbamate ester of general formula (Ia) thus obtained is then converted into a compound of general formula (I), via aminolysis using an amine of general formula R₃NH₂ in which R₃ is as defined above. The aminolysis reaction may be performed in a solvent such as methanol or a mixture of solvents such as methanol and tetrahydrofuran or methanol and dioxane.

One variant for obtaining the compounds of general formula (I) (Scheme 1) consists in reacting an amine of general formula (II), as defined above, with a carbonate of general formula (IIIb), in which Z represents a hydrogen atom or a nitro group and R₂ and R₃ are as defined above, in a solvent such as toluene or dichloroethane, at a temperature of between 0°C and 80°C.

The carbonates of general formula (IIIa) and (IIIb) may be prepared according to any method

described in the literature, for example by reacting an alcohol of general formula $\text{HOCHR}_4\text{COOR}$, in which R represents a methyl or ethyl group, or $\text{HOCHR}_4\text{CONHR}_3$, in which R_4 and R_3 are as defined above, with phenyl chloroformate or 4-nitrophenyl chloroformate, in the presence of a base such as triethylamine or diisopropylethylamine.

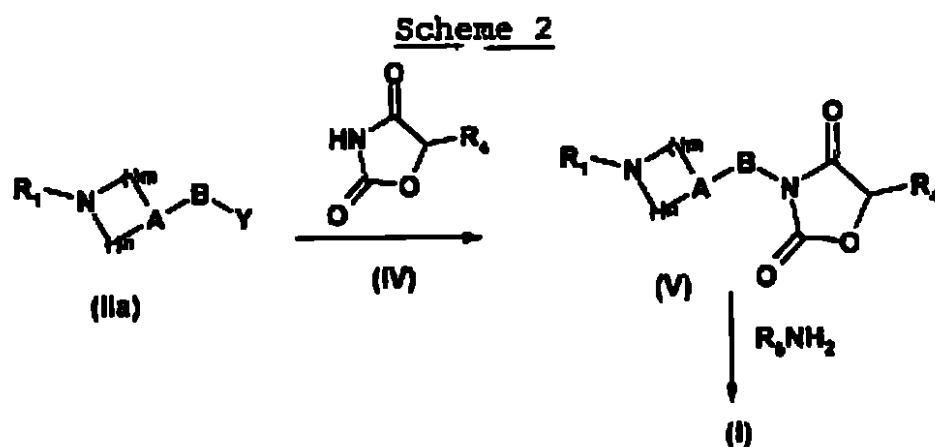


10

A second method for obtaining the compounds of general formula (I) (Scheme 2) consists in reacting a derivative of general formula (IIa) in which Y represents a hydroxyl, mesylate or tosylate group or a chlorine, bromine or iodine atom and A, B, R_1 , n and m are as defined above, with an oxazolidinone of general formula (IV) in which R_4 is as defined above, i.e.

give the oxazolidinedione derivative of general formula (V). In the case where Y represents a hydroxyl group, the reaction may be performed according to the Mitsunobu conditions (Synthesis, 1981, 1-28), for example via the action of diethyl or diisopropyl azodicarboxylate in the presence of triphenylphosphine. In the case where Y represents a chlorine, bromine or iodine atom or a mesylate or tosylate group, the reaction may be performed in the presence of a base such as 1,1,3,3-tetramethylguanidine, sodium hydride or sodium tert-butoxide in a solvent such as tetrahydrofuran, acetonitrile or dimethylformamide, at a temperature of between 0°C and the reflux temperature of the solvent. The oxazolidinedione derivative of general formula (V) thus obtained is then converted into a compound of general formula (I), via aminolysis using an amine of general formula R_2NH_2 in which R_2 is as defined above.

20



The compounds of general formulae (I), (Ia), (II), (IIa) and (V), in which R_1 is substituted with a group R'' , may also be prepared by reacting the corresponding compounds of general formulae (I), (Ia), 5 (II), (IIa) and (V), for which R_1 is substituted with a chlorine, bromine or iodine atom or with a triflate group in the position into which the group R'' is to be introduced, with an aryl- or heteroaryl-boronic acid derivative according to the Suzuki reaction conditions 10 (Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483) or with an aryl- or heteroaryl-trialkylstannane derivative according to the Stille reaction conditions (Angew. Chem. Int. Ed. 1986, 25, 504-521).

The compounds of general formulae (II), (IIa) 15 and (IV), when their preparation method is not described, are commercially available or are described in the literature, or alternatively may be prepared according to methods that are described therein or known to those skilled in the art.

20 The amines of general formula R_5NH_2 are commercially available.

According to another of its aspects, a subject of the invention is also the compounds of formula (Ia) in which n , m , A , B , R_1 and R_2 are as 25 defined above and R represents a methyl or ethyl group. The compounds of formula (Ia) are useful as synthetic intermediates for the preparation of the compounds of formula (I).

According to another of its aspects, a subject of the invention is also the compounds of formula (V) in which n, m, A, B, R₁ and R₄ are as defined above, the following compounds being excluded:

- 5 * 3-[1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-piperidyl]-2,4-oxazolidinedione
- * 3-[1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-piperidyl]-5-methyl-2,4-oxazolidinedione
- * 3-[1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-
- 10 piperidyl]-5-ethyl-2,4-oxazolidinedione
- * 3-[1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-piperidyl]-5-propyl-2,4-oxazolidinedione
- * 3-[1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-piperidyl]-5-(1-methylethyl)-2,4-oxazolidinedione.

15 The compounds of formula (V) are useful as synthetic intermediates for the preparation of the compounds of formula (I).

The examples that follow illustrate the preparation of a number of compounds of the invention.

20 These examples are not limiting and are given merely to illustrate the invention. The microanalyses and the IR, NMR and/or LC/MS (Liquid Chromatography coupled to Mass Spectroscopy) spectra confirm the structures and purities of the compounds obtained.

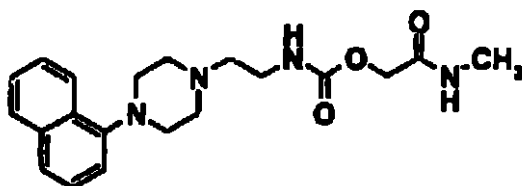
25 m.p. (°C) represents the melting point in degrees Celsius.

The numbers indicated in parentheses in the example titles correspond to those in the first column of the table hereinbelow.

The IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) nomenclature has been used for the naming of the compounds in the examples that follow.

Example 1 (Compound 38)

2-(Methylamino)-2-oxoethyl 2-[4-(1-naphthyl)-1-piperazinyl]ethylcarbamate hydrochloride



2.1. 2-(2-[4-(1-Naphthyl)-1-piperazinyl]ethyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione

A suspension of 1.17 g (5.52 mmol) of 1-(1-naphthyl)piperazine (Tetrahedron Letters, 1998, 39(15), 2219-2222), 0.99 g (7.15 mol) of potassium carbonate and 1.68 g (6.62 mmol) of 2-(2-bromoethyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione in 15 ml of *N,N*-dimethylformamide is heated at 90°C for 2 hours.

The mixture is allowed to cool to room temperature and is concentrated under reduced pressure. The residue is taken up in ethyl acetate and water, the aqueous phase is separated out and extracted three times with ethyl acetate, and the combined organic phases are washed with saturated aqueous sodium

chloride solution and dried over sodium sulfate. After evaporating off the solvent, the residue obtained is purified by chromatography on silica gel, eluting with a 40/60 mixture of ethyl acetate and cyclohexane.

5 1.14 g of pure product are thus obtained in the form of an oil.

1.2. 2-[4-(1-Naphthyl)-1-piperazinyl]ethanamine

0.17 ml (3.55 mmol) of hydrazine monohydrate
10 is added slowly at room temperature to a solution of 1.14 g (2.96 mmol) of 2-[2-[4-(1-naphthyl)-1-piperazinyl]ethyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione, prepared in step 1.1, in 15 ml of ethanol. The reaction mixture is then refluxed for 1 hour.

15 The mixture is allowed to cool to room temperature, the insoluble material is separated out by filtration and the filtrate is concentrated under reduced pressure. The residue is taken up in 20 ml of ether and stirred at room temperature for 20 minutes.

20 The insoluble material is again separated out and the filtrate is concentrated under reduced pressure. The residue obtained is purified by chromatography on silica gel, eluting with a 90/10/1 mixture of dichloromethane, methanol and 28% aqueous ammonia.

25 0.45 g of amine is thus obtained in the form of a colourless oil.

1.3. Ethyl [(phenyloxycarbonyl)oxy]acetate

32 ml (256 mmol) of phenyl chloroformate are added slowly at room temperature to a solution of 25 g (240 mmol) of ethyl glycolate and 55 ml (315 mmol) of diisopropylethylamine in 500 ml of toluene. Stirring is continued at room temperature for 2 hours.

The salt formed is separated out and the filtrate is concentrated under reduced pressure.

53.7 g of oily product are obtained, and are used without further purification in the following step.

1.4. Ethyl [([2,4-(1-naphthyl)-1-piperazinyl]ethyl)-amino]carbonyloxyacetate

A solution of 0.45 g (1.76 mmol) of 2-[4-(1-naphthyl)-1-piperazinyl]ethanamine, prepared in step 1.2, and 0.48 g (2.16 mmol) of ethyl [(phenyloxy-carbonyl)oxy]acetate, obtained in step 1.3, in 15 ml of toluene is heated at 50°C for 6 hours.

The mixture is allowed to cool to room temperature, the insoluble material is separated out by filtration and the filtrate is concentrated under reduced pressure. The residue is taken up in dichloromethane and water, the aqueous phase is separated out and extracted three times with dichloromethane, and the combined organic phases are washed with saturated aqueous sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. After evaporating off the solvent, the residue obtained is purified by chromatography on silica gel,

eluting with a 97/3 and then 93/7 mixture of dichloromethane and methanol. 0.49 g of pure product is thus obtained in the form of an oil.

5 1.5. 2-(Methylamino)-2-oxoethyl 2-[4-(1-naphthyl)-1-piperazinyl]ethylcarbamate

1.9 ml (3.75 mmol) of a solution (2M) of methylamine in tetrahydrofuran are added to a solution of 0.49 g (1.25 mmol) of ethyl [((2,4-(1-naphthyl)-1-piperazinyl)ethyl)amino]carbonyloxyacetate, prepared
10 in step 1.4, in 5 ml of methanol. Stirring is continued at room temperature for 1 hour.

After concentrating under reduced pressure, the residue obtained is purified by chromatography on
15 silica gel, eluting with a 97/3 mixture of dichloromethane and methanol. An oily residue is obtained, which is taken up with a solution of hydrochloric acid (5N) in isopropanol. The mixture is concentrated to dryness and the salt obtained is then recrystallized
20 from a 1/1 mixture of acetone and diisopropyl ether.

0.23 g of pure monohydrochloride product is thus obtained in the form of a white solid.

LC-MS: M+H = 371

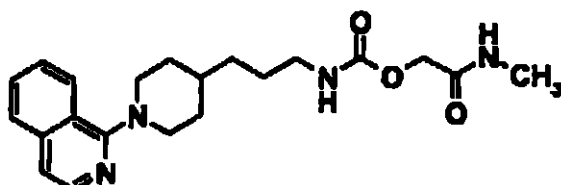
m.p. (°C): 166°C

25 ¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 2.55 (d, 3H); 3.20-3.75 (unresolved peak, 12H); 4.40 (s, 2H); 7.10 (d, 1H); 7.35-7.70 (unresolved peak, 4H); 7.80-8.05 (unresolved peak, 2H); 8.15 (dd, 1H); 10.90 (broad s, 1H).

Example 2 (Compound 157)

2-(Methylamino)-2-oxoethyl 3-[1-(1-isoquinolyl)-4-piperidyl]propylcarbamate hydrochloride

5

**2.1. 2-[1-(1-Isoquinolyl)-4-piperidyl]ethanol**

4.17 g (25.50 mmol) of 1-chloroisoquinoline,
 10 3.62 g (28 mmol) of 2-(4-piperidyl)ethanol, 5.90 g
 (61.20 mmol) of sodium tert-butoxide and 0.476 g
 (0.765 mmol) of BINAP (2,2'-bis(diphenylphosphino)-
 1,1'-binaphthyl) suspended in 50 ml of toluene are
 introduced under an inert atmosphere. 0.233 g
 15 (0.255 mmol) of tris(dibenzylideneacetone)dipalladium
 is then added. The reaction mixture is then refluxed
 for 12 hours.

The salts are separated out by filtration
 through Celite and the filtrate is then concentrated
 20 under reduced pressure. The residue is taken up in
 ethyl acetate and water, the aqueous phase is separated
 out and extracted twice with ethyl acetate, and the
 combined organic phases are washed with saturated
 aqueous sodium chloride solution and dried over sodium
 25 sulfate. After evaporating off the solvent, the residue
 obtained is purified by chromatography on silica gel,

eluting with a 97/3 mixture of dichloromethane and methanol.

3.34 g of product are obtained in the form of a grey paste.

5

2.2. 1-[4-(2-Chloroethyl)-1-piperidyl]isoquinoline

2.20 ml (30.10 mmol) of thionyl chloride are added dropwise to a solution of 3.09 g (12.10 mmol) of 2-[1-(1-isoquinolyl)-4-piperidyl]ethanol, prepared in
10 step 2.1, in 30 ml of dichloromethane. The reaction mixture is then refluxed for 5 hours.

The mixture is concentrated to dryness under reduced pressure. The residue is taken up in 40 ml of dichloromethane and 30 ml of aqueous sodium hydroxide
15 solution (1M). The aqueous phase is separated out and extracted twice with dichloromethane, the combined organic phases are washed with saturated aqueous sodium chloride solution and dried over sodium sulfate, and
the filtrate is concentrated under reduced pressure.
20 2.70 g of product are obtained in the form of a brown paste, which is used without further purification in the following step.

2.3. 3-[1-(1-Isoquinolyl)-4-piperidyl]propanenitrile

25 0.63 g (9.57 mmol) of potassium cyanide is added portionwise to a suspension of 2.63 g (9.57 mmol) of 1-[4-(2-chloroethyl)-1-piperidyl]isoquinoline, prepared in step 2.2, and 0.048 g (0.29 mmol) of

potassium iodide in 30 ml of dimethyl sulfoxide. The reaction mixture is maintained at about 120°C for 16 hours. The mixture is allowed to cool to room temperature and 90 ml of water and ethyl acetate are then added. The aqueous phase is separated out and extracted three times with ethyl acetate, the combined organic phases are washed with saturated aqueous sodium chloride solution and dried over sodium sulfate, and the filtrate is concentrated under reduced pressure.

10 The residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel, eluting with a 30/70 mixture of ethyl acetate and cyclohexane.

0.77 g of product is obtained in the form of a yellow solid.

15 m.p. (°C): 141-143°C

2.4. 3-[1-(1-Isoquinolyl)-4-piperidyl]propanamine

A solution of 0.77 g (2.90 mmol) of 3-[1-(1-isoquinolyl)-4-piperidyl]propanenitrile, prepared in step 2.3, in 16 ml of tetrahydrofuran is added dropwise to a suspension of 0.22 g (5.80 mmol) of lithium aluminium hydride in 8 ml of tetrahydrofuran. The reaction mixture is then refluxed for 5 hours.

20

The reaction medium is cooled to about 0°C and 15 ml of aqueous sodium hydroxide solution (1M) are then added slowly. The mixture is stirred at room temperature for 30 minutes, followed by portionwise addition of wet sodium sulfate. The salts are separated

25

out by filtration through paper and the phases are then allowed to separate by settling. The aqueous phase is extracted three times with ethyl acetate, the combined organic phases are dried over sodium sulfate and the filtrate is concentrated under reduced pressure. The residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel, eluting with a 93/7/0.7 mixture of dichloromethane, methanol and 28% aqueous ammonia.

0.329 g of product is obtained in the form of a yellow oil that crystallizes at room temperature.

2.5. Ethyl [{3-[1-(1-isoquinolyl)-4-piperidyl]propyl}-amino]carbonyloxyacetate

The process is performed as in Example 1 (step 1.4). Starting with 0.350 g (1.30 mmol) of 3-[1-(1-isoquinolyl)-4-piperidyl]propanamine, obtained in step 2.4, and 0.32 g (1.43 mmol) of ethyl [(phenyloxy-carbonyl)oxy]acetate, prepared in step 1.3 of Example 1, and after chromatography on silica gel, eluting with a 20/80 and then 30/70 mixture of ethyl acetate and cyclohexane, 0.383 g of product is obtained in the form of a yellow paste.

2.6. 2-(Methylamino)-2-oxoethyl 3-[1-(1-isoquinolyl)-4-piperidyl]propylcarbamate

The process is performed as described in Example 1 (step 1.5). Starting with 0.380 g (0.95 mmol) of ethyl [{3-[1-(1-isoquinolyl)-4-piperidyl]propyl}-

amino)carbonyloxyacetate, obtained in step 2.5, and
 4.8 ml (9.51 mmol) of a solution (2M) of methylamine in
 tetrahydrofuran, and after chromatography on silica
 gel, eluting with a 98/2 and then 95/5 mixture of
 5 dichloromethane and methanol, 0.277 g of product is
 obtained in the form of an oil. This oily residue is
 then taken up in a solution of hydrochloric acid (5N)
 in isopropanol and the salt formed is filtered off and
 then washed with ethyl acetate.

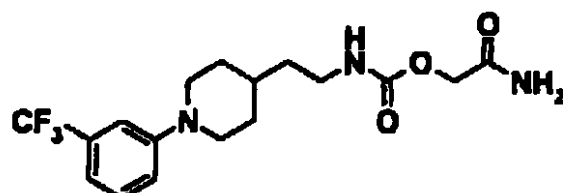
10 After drying under vacuum at about 40°C,
 0.204 g of hydrochloride is obtained in the form of an
 amorphous white solid.

LC-MS: M+H = 385

¹H NMR (DMSO-D₆O) δ (ppm): 1.30 (m, 2H); 1.40-1.80
 15 (unresolved peak, 5H); 1.90 (broad d, 2H); 2.60 (s,
 3H); 3.05 (m, 2H); 3.40 (t, 2H); 4.05 (broad d, 2H);
 4.30 (s, 2H); 7.50 (d, 1H); 7.80 (m, 2H); 7.95 (t, 1H);
 8.05 (d, 1H); 8.20 (d, 1H).

20 Example 3 (Compound 44)

**2-Amino-2-oxoethyl 2-(1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-4-
 piperidyl)ethylcarbamate**



3.1. 2-(1-[3-(Trifluoromethyl)phenyl]-4-piperidyl)-ethanol

The process is performed as described in Example 2 (step 2.1). Starting with 25.6 g (113.90 mmol) of 1-bromo-3-(trifluoromethyl)benzene, 17.66 g (136.60 mmol) of 2-(4-piperidyl)ethanol, 26.24 g (273 mmol) of sodium tert-butoxide, 2.12 g (3.41 mmol) of BINAP and 1.04 g (1.14 mmol) of tris-(dibenzylideneacetone)dipalladium, and after chromatography on silica gel, eluting with a 25/75 mixture of ethyl acetate and cyclohexane, 17.90 g of an orange-coloured oily residue are obtained. This residue is then taken up in 100 ml of methanol, a solution of 4.24 g of potassium hydroxide in 15 ml of methanol is then added and stirring is continued at room temperature for 1 hour. The mixture is concentrated under reduced pressure and the residue is then taken up in chloroform and aqueous hydrochloric acid solution (1N). The organic phase is separated out and dried over sodium sulfate, and the filtrate is concentrated under reduced pressure. 14 g of product are obtained in the form of a dark yellow oil, which is used without further purification in the following step.

3.2. 2-(1-[3-(Trifluoromethyl)phenyl]-4-piperidyl)ethyl methanesulfonate

A solution of 1 g (8.78 mmol) of mesyl chloride in 5 ml of dichloromethane is added dropwise

under an inert atmosphere to a solution of 2 g
(7.32 mmol) of 2-[1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-4-
piperidyl]ethanol, obtained in step 3.1, and 1.53 ml
(10.98 mmol) of triethylamine in 40 ml of dichloro-
5 methane, cooled to about 0°C. Stirring is continued at
0°C for 1 hour and then at room temperature for
2 hours.

Water is added to the reaction medium, the
aqueous phase is separated out and extracted three
10 times with dichloromethane, the combined organic phases
are washed with saturated aqueous sodium chloride
solution and dried over sodium sulfate, and the
filtrate is concentrated under reduced pressure.

2.5 g of product are thus obtained in the
15 form of an oil, which is used without further
purification in the following step.

3.3. 3-(2-[1-[3-(Trifluoromethyl)phenyl]-4-piperidyl]- ethyl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione

20 A solution of 2.3 g (6.545 mmol) of 2-[1-[3-
(trifluoromethyl)phenyl]-4-piperidyl]ethyl methane-
sulfonate, prepared in step 3.2, 0.694 g (6.87 mmol) of
1,3-oxazolidine-2,4-dione (J. Med. Chem., 1991, 34,
1538-1544) and 1.5 g (13.09 mmol) of 1,1,3,3-tetra-
25 methylguanidine in 30 ml of tetrahydrofuran is refluxed
for 12 hours under an inert atmosphere.

The mixture is concentrated under reduced
pressure. The residue is taken up in dichloromethane

and water, the aqueous phase is separated out and extracted twice with dichloromethane, and the combined organic phases are washed with saturated aqueous sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. After
5 evaporating off the solvent, the residue obtained is purified by chromatography on silica gel, eluting with a 20/80 and then 40/60 mixture of ethyl acetate and cyclohexane.

1.61 g of pure product are obtained in the
10 form of an oil.

3.4. 2-Amino-2-oxocethyl 2-(1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-4-piperidyl)ethylcarbamate

9.3 ml (64.82 mmol) of a solution of aqueous
15 ammonia (7N) in methanol are added to a solution of 0.77 g (2.16 mmol) of 3-(2-(1-[3-(trifluoromethyl)-phenyl]-4-piperidyl)ethyl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione, obtained in step 3.3, in 10 ml of a 1/1 mixture of methanol and tetrahydrofuran. Stirring is continued at
20 room temperature for 24 hours.

After concentrating under reduced pressure, the residue obtained is purified by chromatography on silica gel, eluting with a 97/3 and then 95/5 mixture of dichloromethane and methanol, followed by
25 recrystallization from a mixture of ethyl acetate and diisopropyl ether.

0.370 g of pure product is obtained in the form of a white solid.

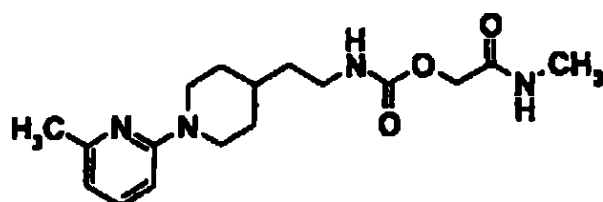
LC-MS: M+H = 374

m.p. (°C): 140-142°C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.30-1.55 (unresolved peak, 5H);
 1.90 (broad d, 2H); 2.80 (t, 2H); 3.35 (q, 2H); 3.80
 5 (broad d, 2H); 4.60 (s, 2H); 4.90 (broad s, 1H); 5.55
 (broad s, 1H); 6.05 (broad s, 1H); 7.10 (m, 3H); 7.35
 (t, 1H).

Example 4 (Compound 47)

10 2-(Methylamino)-2-oxoethyl 2-[1-(6-methyl-2-pyridyl)-4-piperidyl]ethylcarbamate hydrochloride



15 4.1. 2-[1-(6-Methyl-2-pyridyl)-4-piperidyl]ethanol

1 g (7.74 mmol) of 2-(4-piperidyl)ethanol and
 0.987 g (7.74 mmol) of 2-chloro-6-methylpyridine are
 introduced into an autoclave. The mixture is then
 heated at 130°C for 17 hours.

20 The reaction mixture is allowed to cool to
 room temperature and is then taken up in chloroform and
 saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution.
 The aqueous phase is separated out and extracted twice
 with chloroform, the combined organic phases are washed
 25 with saturated aqueous sodium chloride solution and

dried over sodium sulfate, and the filtrate is concentrated under reduced pressure.

1.21 g of product are thus obtained in the form of an orange-coloured liquid, which is used without further purification in the following step.

4.2. 2-[1-(6-Methyl-2-pyridyl)-4-piperidyl]ethyl methanesulfonate

The process is performed as in Example 3 (step 3.2). Starting with 0.661 g (3 mmol) of 2-[1-(6-methyl-2-pyridyl)-4-piperidyl]ethanol, obtained in step 4.1, 0.378 g (3.30 mmol) of mesyl chloride and 0.63 ml (4.50 mmol) of triethylamine, 0.779 g of product is obtained in the form of an orange-coloured oil, which is used without further purification in the following step.

4.3. 3-(2-[1-(6-Methyl-2-pyridyl)-4-piperidyl]ethyl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione

The process is performed according to the method described in Example 3 (step 3.3). Starting with 0.775 g (2.60 mmol) of 2-[1-(6-methyl-2-pyridyl)-4-piperidyl]ethyl methanesulfonate, obtained in step 4.2, 0.315 g (3.12 mmol) of 1,3-oxazolidine-2,4-dione and 0.65 ml (5.20 mmol) of 1,1,3,3-tetramethylguanidine, and after chromatography on silica gel, eluting with a 30/70 mixture of ethyl acetate and cyclohexane, 0.76 g

of pure product is obtained in the form of a yellow oil.

4.4. 2-(Methylamino)-2-oxoethyl 2-[1-(6-methyl-2-pyridyl)-4-piperidyl]ethylcarbamate

The process is performed according to the procedure described in Example 1 (step 1.5). Starting with 0.841 g (2.77 mmol) of 3-(2-[1-(6-methyl-2-pyridyl)-4-piperidyl]ethyl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione, obtained in step 4.3, and 6.9 ml (13.86 mmol) of a solution (2M) of methylamine in tetrahydrofuran, 0.598 g of pure product is obtained in the form of an oil, after chromatography on silica gel, eluting with a 95/5 mixture of dichloromethane and methanol. This oily residue is then taken up with a solution of hydrochloric acid (5N) in isopropanol and the salt formed is filtered off and then washed successively with acetone and then with ether.

After drying under vacuum at about 80°C, 0.492 g of hydrochloride is obtained in the form of a white powder.

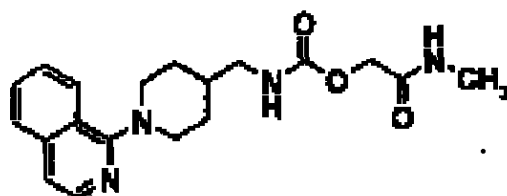
LC-MS: M+H = 335

m.p. (°C): 95-100°C

¹H NMR (DMSO-D₂O) δ (ppm): 0.95-1.45 (unresolved peak, 4H); 1.60 (m, 1H); 1.80 (broad d, 2H); 2.40 (s, 3H); 2.60 (s, 3H); 2.90-3.20 (unresolved peak, 4H); 4.10 (broad d, 2H); 4.30 (s, 2H); 6.70 (d, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.75 (dd, 1H).

Example 5 (Compound 154)

2-(Methylamino)-2-oxoethyl [1-(1-isoquinolyl)-4-piperidyl]methylcarbamate hydrochloride

**5.1. [1-(1-Isoquinolyl)-4-piperidyl]methanol**

The process is performed as described in Example 2 (step 2.1). Starting with 2.50 g (15.28 mmol) of 1-chloroisoquinoline, 1.94 g (136.6 mmol) of 4-piperidylmethanol, 3.53 g (36.67 mmol) of sodium tert-butoxide, 0.285 g (0.46 mmol) of BINAP and 0.140 g (0.15 mmol) of tris(dibenzylideneacetone)dipalladium, and after chromatography on silica gel, eluting with a 98/2/0.2 and then 95/5/0.5 mixture of dichloromethane, methanol and 28% aqueous ammonia, 2.40 g of pure product are obtained in the form of a viscous orange oil.

5.2. 3-([1-(1-Isoquinolyl)-4-piperidylmethyl]-1,3-oxazolidine-2,4-dione

A solution of 2.01 g (9.95 mmol) of diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) in 5 ml of tetrahydrofuran is added dropwise, under an inert atmosphere, to a solution of 2.4 g (9.95 mmol) of [1-(1-isoquinolyl)-

4-piperidyl]methanol, prepared in step 5.1, 2.87 g
 (10.94 mmol) of triphenylphosphine and 1.21 g
 (11.93 mmol) of 1,3-oxazolidine-2,4-dione in 40 ml of
 tetrahydrofuran, cooled to about -10°C , the temperature
 5 of the reaction medium being maintained throughout
 between -10°C and 0°C . Stirring is then continued at
 0°C for 1 hour and then at 25°C for 18 hours.

The mixture is concentrated under reduced
 pressure and the residue is taken up in dichloromethane
 10 and 10 ml of aqueous 5% sodium hydroxide solution. The
 aqueous phase is separated out and then extracted twice
 with dichloromethane. The organic phases are combined
 and washed successively with aqueous hydrochloric acid
 solution (1N) and then with saturated aqueous sodium
 15 hydrogen carbonate solution and with saturated aqueous
 sodium chloride solution. The organic phase is dried
 over sodium sulfate and the filtrate is concentrated
 under reduced pressure. The residue thus obtained is
 purified by chromatography on silica gel, eluting with
 20 a 99/1/0.1 and then 99/2/0.2 mixture of dichloro-
 methane, methanol and 28% aqueous ammonia.

3.57 g of oxazolidinedione are thus obtained
 in the form of an orange paste.

25 5.3. 2-(Methylamino)-2-oxocethyl [1-(1-isoquinolyl)-4-
 piperidyl]methylcarbamate

The process is performed according to the
 procedure described in Example 1 (step 1.5). Starting

with 3.57 g (10.97 mmol) of 3-([1-(1-isoquinolyl)-4-piperidyl]methyl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione, obtained in step 5.2, and 27 ml (54.86 mmol) of a solution (2M) of methylamine in tetrahydrofuran, and after

5 chromatography on silica gel, eluting with a 95/5/0.5 mixture of dichloromethane, methanol and 28% aqueous ammonia, 0.90 g of pure product is obtained in the form of a yellow paste. This residue is then taken up in a solution of hydrochloric acid (5N) in isopropanol, and

10 the salt formed is filtered off and then washed with acetone.

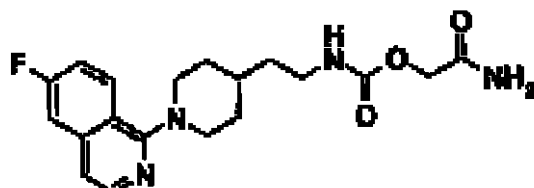
After drying under vacuum at about 80°C, 0.728 g of hydrochloride is obtained in the form of a pale yellow solid.

15 LC-MS: $M + H^+ = 357$
 m.p. (°C): 209-212°C (decomposition)
¹H NMR (D₂O) δ (ppm): 1.55 (m, 2H); 1.95 (m, 3H); 2.70 (s, 3H); 3.20 (broad d, 2H); 3.45 (t, 2H); 4.10 (broad d, 2H); 4.50 (s, 2H); 7.35 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.70

20 (m, 1H); 7.90 (d, 2H); 8.20 (d, 1H).

Example 6 (Compound 158)

2-Amino-2-oxoethyl 2-[1-(6-fluoro-1-isoquinolyl)-4-piperidyl]ethylcarbamate



6.1. 2-[1-(6-Fluoro-1-isoquinolyl)-4-piperidyl]ethanol

The process is performed as described in
 5 Example 4 (step 4.1). Starting with 1.52 g (8.39 mmol)
 of 1-chloro-6-fluoroisoquinoline and 1.20 g (9.23 mmol)
 of 2-(4-piperidyl)ethanol, and after chromatography on
 silica gel, eluting with a 95/5/0.5 mixture of
 dichloromethane, methanol and 28% aqueous ammonia,
 10 0.90 g of pure product is obtained in the form of a
 yellow paste.

6.2. 2-[1-(6-Fluoro-1-isoquinolyl)-4-piperidyl]ethyl methanesulfonate

15 The process is performed as described in
 Example 3 (step 3.2). Starting with 1.47 g (5.36 mmol)
 of 2-[1-(6-fluoro-1-isoquinolyl)-4-piperidyl]ethanol,
 obtained in step 6.1, 0.675 g (5.89 mmol) of mesyl
 chloride and 1.13 ml (6.04 mmol) of triethylamine,
 20 1.90 g of product are obtained in the form of an oil,
 which is used without further purification in the
 following step.

6.3. 3-(2-[1-(6-Fluoro-1-isoquinolyl)-4-piperidyl]- 25 ethyl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione

The process is performed according to the method described in Example 3 (step 3.3). Starting with 1.8 g (5.10 mmol) of 2-[1-(6-fluoro-1-isoquinolyl)-4-piperidyl]ethyl methanesulfonate, obtained in step 6.2, 0.62 g (6.13 mmol) of 1,3-oxazolidine-2,4-dione and 1.30 ml (10.21 mmol) of 1,1,3,3-tetramethylguanidine, and after chromatography on silica gel, eluting with a 40/60 mixture of ethyl acetate and cyclohexane, 1.34 g of pure product are obtained in the form of an amorphous white solid.

6.4. 2-Amino-2-oxoethyl 2-[1-(6-fluoro-1-isoquinolyl)-4-piperidyl]ethylcarbamate

The process is performed according to the procedure described in Example 3 (step 3.4). Starting with 0.597 g (1.67 mmol) of 3-[2-[1-(6-fluoro-1-isoquinolyl)-4-piperidyl]ethyl]-1,3-oxazolidine-2,4-dione, obtained in Step 6.3, and 14.30 ml (100.20 mmol) of a solution (7M) of aqueous ammonia in methanol, and after chromatography on silica gel, eluting with a 95/5 mixture of dichloromethane and methanol, followed by recrystallization from diisopropyl ether, 0.168 g of pure product is obtained in the form of a white solid.

LC-MS: M+H = 375

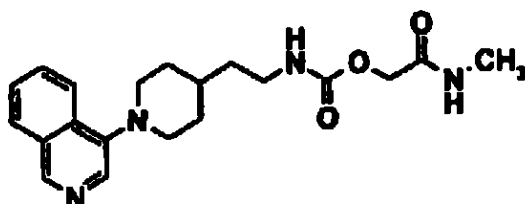
m.p. (°C): 135-139°C

¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 1.20-1.70 (unresolved peak, 5H); 1.80 (broad d, 2H); 2.85 (t, 2H); 3.10 (broad d, 2H); 3.70 (broad d, 2H); 4.30 (s, 2H); 6.95-7.20 (unresolved

peak, 3H); 7.30 (d, 1H); 7.45 (td, 1H); 7.60 (dd, 1H);
8.10 (m, 2H).

Example 7 (Compound 172)

5 2-(Methylamino)-2-oxoethyl 2-[1-(4-isoquinolyl)-4-piperidyl]ethylcarbamate hydrochloride



10 7.1. 2-[1-(4-Isoquinolyl)-4-piperidyl]ethanol

The process is performed according to the protocol described in Example 2 (step 2.1). Starting with 1 g (4.81 mmol) of 4-bromoisoquinoline, 0.683 g (5.29 mmol) of 2-(4-piperidyl)ethanol, 1.11 g (11.50 mmol) of sodium *tert*-butoxide, 0.090 g (0.144 mmol) of BINAP and 0.044 g (0.048 mmol) of tris(dibenzylideneacetone)dipalladium, and after chromatography on silica gel, eluting with a 97/3 and then 95/5 mixture of dichloromethane and methanol,
20 0.810 g of product is obtained in the form of a viscous green liquid.

7.2. 3-[2-[1-(4-Isoquinolyl)-4-piperidyl]ethyl]-1,3-oxazolidine-2,4-dione

The procedure described in Example 5 (step 5.2) is used. Starting with 0.801 g (3.12 mmol) of 2-[1-(4-isoquinolyl)-4-piperidyl]ethanol, prepared in step 7.1, 0.902 g (3.44 mmol) of triphenylphosphine, 5 0.379 g (3.75 mmol) of 1,3-oxazolidine-2,4-dione and 0.632 g (3.12 mmol) of diisopropyl azodicarboxylate (DIAD), and after chromatography on silica gel, eluting with a 98/2 mixture of dichloromethane and methanol, 1 g of product is obtained in the form of a green 10 paste.

7.3. 2-(Methylamino)-2-oxoethyl 2-[1-(4-isoquinolyl)-4-piperidyl]ethylcarbamate

The procedure described in Example 1 (step 1b 1.5) is used. Starting with 1 g (2.95 mmol) of 3-{2-[1-(4-isoquinolyl)-4-piperidyl]ethyl}-1,3-oxazolidine-2,4-dione, obtained in step 7.2, and 7.40 ml (14.73 mmol) of a solution (2M) of methylamine in tetrahydrofuran, and after chromatography on silica gel, eluting with a 93/5 mixture of dichloromethane and methanol, 0.410 g 20 of pure product is obtained in the form of an amorphous white solid. This oily residue is then taken up in a solution of hydrochloric acid (5N) in isopropanol and the salt formed is filtered off and then washed 25 successively with acetone and then with diisopropyl ether.

After drying under vacuum at about 90°C,
0.359 g of hydrochloride is obtained in the form of a
yellow solid.

LC-MS: M+H = 371

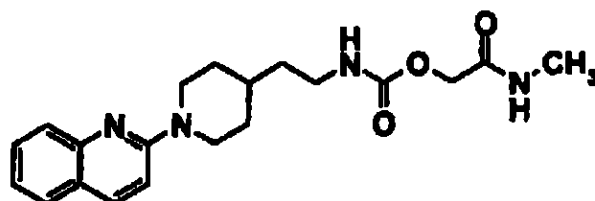
5 m.p. (°C): 205-210°C

¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 1.30-1.70 (unresolved peak, 5H);
1.90 (broad d, 2H); 2.60 (d, 3H); 2.90 (t, 2H); 3.15
(m, 2H); 3.50 (broad d, 2H); 4.35 (s, 2H); 7.25 (broad
τ, 1H); 7.80 (broad s, 1H); 8.0 (dd, 1H); 8.05-8.30
10 (unresolved peak, 3H); 8.45 (d, 1H); 9.45 (s, 1H).

Example 8 (Compound 126)

**2-(Methylamino)-2-oxoethyl 2-[1-(2-quinoly1)-4-
piperidyl]ethylcarbamate**

15



8.1. 2-[1-(2-Quinoly1)-4-piperidyl]ethanol

The process is performed as in Example 4
20 (step 4.1). Starting with 2 g (12.20 mmol) of 2-chloro-
quinoline and 1.58 g (12.20 mmol) of 2-(4-piperidyl)-
ethanol, and after chromatography on silica gel,
eluting with a 98/2/0.2 and then 95/5/0.5 mixture of
dichloromethane, methanol and 28% aqueous ammonia,

2.36 g of pure product are obtained in the form of a pale yellow oil that crystallizes at room temperature.

8.2. 3(2-[1-(2-Quinoly)]-4-piperidyl)ethyl-1,3-oxazolidine-2,4-dione

The process is performed according to the procedure described in Example 5 (step 5.2). Starting with 2.22 g (8.65 mmol) of 2-[1-(2-quinoly)]-4-piperidyl]ethanol, prepared in step 8.1, 2.50 g (9.52 mmol) of triphenylphosphine, 1.05 g (10.38 mmol) of 1,3-oxazolidine-2,4-dione and 1.75 g (8.65 mmol) of diisopropyl azodicarboxylate (DIAD), and after chromatography on silica gel, eluting with a 30/70 and then 40/60 mixture of ethyl acetate and cyclohexane, 2.63 g of product are obtained in the form of an amorphous white solid.

8.3. 2-(Methylamino)-2-oxoethyl 2-[1-(2-quinoly)]-4-piperidyl]ethylcarbamate

The process is performed according to the procedure described in Example 1 (step 1.5). Starting with 1.5 g (4.42 mmol) of 3(2-[1-(2-quinoly)]-4-piperidyl]ethyl-1,3-oxazolidine-2,4-dione, obtained in step 8.2, and 11 ml (22.10 mmol) of a solution (2M) of methylamine in tetrahydrofuran, and after chromatography on silica gel, eluting with a 98/2/0.2 and then 95/5/0.5 mixture of dichloromethane, methanol and 28% aqueous ammonia, followed by crystallization

from ethyl acetate, 0.405 g of pure product is obtained in the form of a white solid.

LC-MS: $M+H = 371$

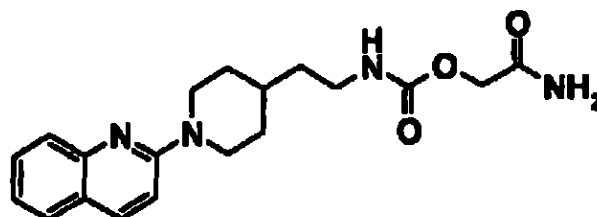
m.p. ($^{\circ}\text{C}$): 125-128 $^{\circ}\text{C}$

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 1.20-1.60 (unresolved peak, 5H); 1.85 (broad d, 2H); 2.85 (d, 3H); 3.0 (broad t, 2H); 3.30 (broad q, 2H); 4.55 (broad d, 2H); 4.60 (s, 2H); 4.85 (broad s, 1H); 6.10 (broad s, 1H); 7.0 (d, 1H); 7.20 (t, 1H); 7.55 (m, 2H); 7.70 (d, 1H); 7.90 (d, 1H).

10

Example 9 (Compound 127)

2-Amino-2-oxoethyl 2-[1-(2-quinolyl)-4-piperidyl]-ethylcarbamate



15

- The process is performed according to the procedure described in Example 3 (step 3.4). Starting with 1.14 g (3.36 mmol) of 3{2-[1-(2-quinolyl)-4-piperidyl]ethyl}-1,3-oxazolidine-2,4-dione, described in Example 8 (step 8.2), and 9.60 ml (67.20 mmol) of a solution (7M) of aqueous ammonia in methanol, and after chromatography on silica gel, eluting with a 95/5 mixture of dichloromethane and methanol, followed by
- 20

recrystallization from ethyl acetate, 0.360 g of pure product is obtained in the form of a white solid.

LC-MS: M+H = 357

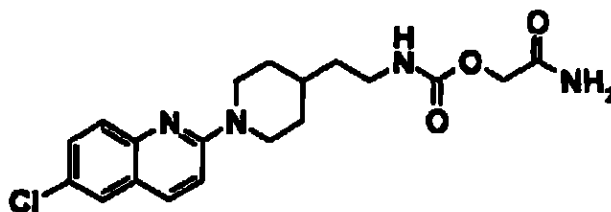
m.p. (°C): 135-137°C

5 ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.15-1.70 (unresolved peak, 5H);
1.85 (broad d, 2H); 2.95 (t, 2H); 3.35 (q, 2H); 4.55
(broad d, 2H); 4.60 (s, 2H); 4.85 (broad s, 1H); 5.55
(broad s, 1H); 6.05 (broad s, 1H); 7.0 (d, 1H); 7.20
(t, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.90
10 (d, 1H).

Example 10 (Compound 137)

**2-Amino-2-oxoethyl 2-[1-(6-chloro-2-quinolyl)-4-
piperidyl]ethylcarbamate**

15



10.1. 2-[1-(6-Chloro-2-quinolyl)-4-piperidyl]ethanol

The process is performed as described in
20 Example 4 (step 4.1). Starting with 2 g (10.10 mmol) of
2,6-dichloroquinoline and 1.44 g (11.10 mmol) of 2-(4-
piperidyl)ethanol, and after chromatography on silica
gel, eluting with a 98/2 mixture of dichloromethane and
methanol, 2.54 g of pure product are obtained in the
25 form of a white solid.

10.2. 2-[1-(6-Chloro-2-quinolyl)-4-piperidyl]ethyl
methanesulfonate

The process is performed as described in
Example 3 (step 3.2). Starting with 2.49 g (8.56 mmol)
5 of 2-[1-(6-chloro-2-quinolyl)-4-piperidyl]ethanol,
obtained in step 10.1, 1.08 g (9.42 mmol) of mesyl
chloride and 1.81 ml (12.84 mmol) of triethylamine,
3.10 g of product are obtained in the form of an oil,
which is used without further purification in the
10 following step.

10.3. 3-{2-[1-(6-Chloro-2-quinolyl)-4-piperidyl]ethyl}-
1,3-oxazolidine-2,4-dione

The process is performed according to the
15 method described in Example 3 (step 3.3). Starting with
3 g (8.13 mmol) of 2-[1-(6-chloro-2-quinolyl)-4-
piperidyl]ethyl methanesulfonate, obtained in step
10.2, 1.09 g (10.8 mmol) of 1,3-oxazolidine-2,4-dione
and 2.30 ml (18 mmol) of 1,1,3,3-tetramethylguanidine,
20 and after chromatography on silica gel, eluting with a
98/2 mixture of dichloromethane and methanol, 2.57 g of
product are obtained.

10.4. 2-Amino-2-oxoethyl 2-[1-(6-chloro-2-quinolyl)-4-
25 piperidyl]ethylcarbanate

The process is performed according to the
procedure described in Example 3 (step 3.4). Starting
with 1.28 g (3.42 mmol) of 3-{2-[1-(6-chloro-2-

quinolyl)-4-piperidyl]ethyl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione, obtained in step 10.3, and 22.10 ml (154.08 mmol) of a solution (7M) of aqueous ammonia in methanol, and after crystallization from ethanol, 0.64 g of pure product is obtained in the form of a white solid.

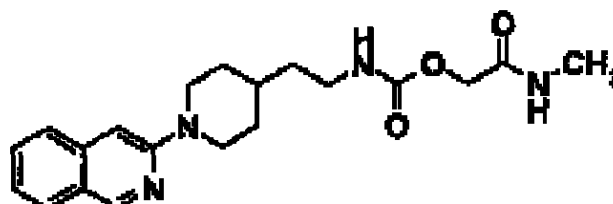
LC-MS: M+H = 391

m.p. (°C): 159-191°C

¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 1.10 (m, 2H); 1.40 (m, 2H); 1.60 (m, 1H); 1.80 (broad d, 2H); 2.90 (broad t, 2H); 3.05 (m, 2H); 4.30 (s, 2H); 4.50 (broad d, 2H); 7.15 (m, 3H); 7.25 (d, 1H); 7.50 (m, 2H); 7.75 (d, 1H); 7.95 (d, 1H).

Example 11 (Compound 166)

2-(Methylamino)-2-oxoethyl 2-[1-(3-isoquinolyl)-4-piperidyl]ethylcarbamate



11.1. 2-[1-(3-Isoquinolyl)-4-piperidyl]ethanol

The process is performed as described in Example 4 (step 4.1). Starting with 1 g (6.11 mmol) of 3-chloroisoquinoline and 0.869 g (6.72 mmol) of 2-(4-piperidyl)ethanol, and after chromatography on silica gel, eluting with a 98/2 mixture of dichloromethane and

methanol, 0.34 g of pure product is obtained in the form of an oil.

11.2. 2-[1-(3-Isoquinolyl)-4-piperidyl]ethyl methane-
5 sulfonate

The process is performed as described in Example 3 (step 3.2). Starting with 0.34 g (1.33 mmol) of 2-[1-(3-isoquinolyl)-4-piperidyl]ethanol, obtained in step 11.1, 0.18 g (1.59 mmol) of mesyl chloride and
10 0.30 ml (1.99 mmol) of triethylamine, 0.44 g of product is obtained in the form of an oil, which is used without further purification in the following step.

11.3. 3-[2-[1-(3-Isoquinolyl)-4-piperidyl]ethyl]-1,3-
15 oxazolidine-2,4-dione

The process is performed according to the method described in Example 3 (step 3.3). Starting with 0.44 g (1.32 mmol) of 2-[1-(3-isoquinolyl)-4-piperidyl]ethyl methanesulfonate, obtained in step
20 11.2, 0.16 g (1.58 mmol) of 1,3-oxazolidine-2,4-dione and 0.30 g (2.63 mmol) of 1,1,3,3-tetramethylguanidine, and after chromatography on silica gel, eluting with a 98/2 mixture of dichloromethane and methanol, 0.25 g of product is obtained.

25

11.4. 2-(Methylamino)-2-cyoethyl 2-[1-(3-isoquinolyl)-
4-piperidyl]ethylcarbamate

The process is performed according to the procedure described in Example 1 (step 1.5). Starting with 0.24 g (0.71 mmol) of 3-(2-(1-(3-isoquinolyl)-4-piperidyl)ethyl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione, obtained in
5 step 11.3, and 1.8 ml (3.53 mmol) of a solution (2M) of methylamine in tetrahydrofuran, and after chromatography on silica gel, eluting with a 98/2 and then 96/4 mixture of dichloromethane and methanol, followed by crystallization from diisopropyl ether,
10 0.16 g of pure product is obtained in the form of a white solid.

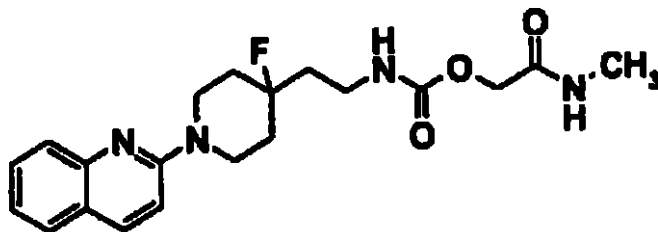
LC-MS: M+H = 371

m.p. (°C): 156-158°C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.20-1.70 (unresolved peak, 5H);
15 1.85 (d, 2H); 2.90 (m, 5H); 3.30 (q, 2H); 4.40 (d, 2H);
4.60 (s, 2H); 4.85 (broad s, 1H); 6.10 (broad s, 1H);
6.80 (s, 1H); 7.30 (m, 1H); 7.60 (m, 2H); 7.80 (d, 1H);
8.95 (s, 1H).

20 **Example 12 (Compound 128)**

2-(Methylamino)-2-oxoethyl 2-[4-fluoro-1-(2-quinolyl)-4-piperidyl]ethylcarbamate



12.1. *tert*-Butyl 4-hydroxy-4-(2-hydroxyethyl)-1-piperidinecarboxylate

A solution of 31.20 g (108.50 mmol) of *tert*-butyl 4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-4-hydroxy-1-piperidinecarboxylate (WO 02/16352) in 150 ml of tetrahydrofuran is added dropwise to a suspension of 4.12 g (108.50 mmol) of lithium aluminium hydride in 150 ml of tetrahydrofuran. The mixture is stirred at room temperature for 2 hours and is then worked up as described in Example 2 (step 2.4).

26 g of product are obtained in the form of a yellow oil, which is used without further purification in the following step.

12.2. *tert*-Butyl 4-(2-([*tert*-butyldiphenylsilyl]oxy)ethyl)-4-hydroxy-1-piperidinecarboxylate

A solution of 21.50 ml (82.50 mmol) of *tert*-butyldiphenylsilyl chloride in 15 ml of dichloromethane is added dropwise, under an inert atmosphere, to a solution of 19.4 g (75 mmol) of *tert*-butyl 4-hydroxy-4-(2-hydroxyethyl)-1-piperidinecarboxylate, obtained in step 12.1, and 11.60 ml (82.50 mmol) of triethylamine in 100 ml of dichloromethane, cooled to about 0°C. The mixture is allowed to warm to room temperature and stirring is then continued for 12 hours. Saturated aqueous ammonium chloride solution is added to the reaction medium. The aqueous phase is separated out and extracted twice with dichloromethane, the combined

organic phases are washed with saturated aqueous sodium chloride solution and dried over sodium sulfate, and the filtrate is concentrated under reduced pressure. The residue thus obtained is purified by chromatography on silica gel, eluting with a 10/90 and then 20/80 mixture of ethyl acetate and cyclohexane.

33.48 g of product are thus obtained in the form of a yellow oil.

10 12.3. *tert*-Butyl 4-(2-([*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy)-ethyl)-4-fluoro-1-piperidinecarboxylate

A solution of 1.70 ml (13.40 mmol) of 1,1'-[(trifluoro- λ^4 -sulfonyl)imino]diethane (DAST) in 10 ml of dichloromethane is added dropwise, under an inert atmosphere, to a solution of 5 g (10.34 mmol) of *tert*-butyl 4-(2-([*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy)ethyl)-4-hydroxy-1-piperidinecarboxylate, obtained in step 12.2, in 100 ml of dichloromethane, cooled to about 0°C. The mixture is allowed to warm to room temperature and stirring is then continued for 12 hours. Saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution is added to the reaction medium. The aqueous phase is separated out and extracted three times with dichloromethane, and the combined organic phases are washed with saturated aqueous sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. The filtrate is concentrated under reduced pressure and the residue thus obtained is then purified by chromatography on silica gel, eluting with a 10/90

mixture of ethyl acetate and cyclohexane. 4.65 g of product are thus obtained in the form of an orange-coloured oil. 0.60 ml of a solution of osmium tetroxide (2.5%) in tert-butanol is added at room temperature to a solution of 4.50 g of this oily residue and 1.25 g (10.7 mmol) of N-methylmorpholine oxide (NMO) in a mixture of 8 ml of acetone and 6 ml of water. Stirring is continued for 21 hours. The residue is taken up in ethyl acetate and water, the aqueous phase is separated out and extracted twice with ethyl acetate, and the combined organic phases are washed with saturated aqueous sodium chloride solution and dried over sodium sulfate. After evaporating off the solvent, the residue obtained is purified by chromatography on silica gel, eluting with a 6/94 mixture of ethyl acetate and cyclohexane.

3.40 g of product are thus obtained in the form of a pale yellow oil.

12.4. 4-(2-([tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy)ethyl)-4-fluoropiperidine

2.80 ml (37.06 mmol) of trifluoroacetic acid are added slowly to a solution of 3 g (6.17 mmol) of tert-butyl 4-(2-([tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy)ethyl)-4-fluoro-1-piperidinecarboxylate, obtained in step 12.3, in 20 ml of dichloromethane. Stirring is continued at room temperature for 5 hours. The reaction mixture is poured into a mixture of ice-water and 25% aqueous

ammonia. The phases are separated by settling, the aqueous phase is extracted twice with dichloromethane and the combined organic phases are washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure.

2.30 g of product are obtained in the form of a yellow oil, which is used without further purification in the following step.

10 12.5. 2-[4-(2-([tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy)ethyl)-4-fluoro-1-piperidyl]quinoline

The process is performed as described in Example 2 (step 2.1). Starting with 1.18 g (5.58 mmol) of 2-bromoquinoline (Eur. J. Org. Chem. 2002, 4181-4184), 2.30 g (5.98 mmol) of 4-(2-([tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy)ethyl)-4-fluoropiperidine, obtained in step 12.4, 0.66 g (6.81 mmol) of sodium tert-butoxide, 0.149 g (0.239 mmol) of BINAP and 0.074 g (0.081 mmol) of tris(dibenzylideneacetone)dipalladium, and after chromatography on silica gel, eluting with a 10/90 mixture of ethyl acetate and cyclohexane, 2.15 g of pure product are obtained in the form of an orange-coloured oil.

25 12.6. 2-[4-Fluoro-1-(2-quinolyl)-4-piperidyl]ethanol

0.40 g (1.26 mmol) of n-tetrabutylammonium fluoride trihydrate is added to a solution of 2.15 g (4.19 mmol) of 2-[4-(2-([tert-butyl(diphenyl)silyl]-

oxy)ethyl)-4-fluoro-1-piperidyl]quinoline, obtained in step 12.5, in 20 ml of tetrahydrofuran. Stirring is continued at room temperature for 4 hours. The mixture is concentrated to dryness and the residue obtained is then purified by chromatography on silica gel, eluting with a 35/65 and then 40/60 mixture of ethyl acetate and cyclohexane.

0.61 g of product is obtained in the form of an orange-coloured oil.

10

12.7. 2-[4-fluoro-1-(2-quinolyl)-4-piperidyl]ethyl methanesulfonate

The process is performed as described in Example 3 (step 3.2). Starting with 0.61 g (2.22 mmol) of 2-[4-fluoro-1-(2-quinolyl)-4-piperidyl]ethanol, obtained in step 12.6, 0.280 g (2.45 mmol) of mesyl chloride and 0.35 ml (2.45 mmol) of triethylamine, 0.80 g of product is obtained in the form of an orange-coloured oil, which is used without further purification in the following step.

20

12.8. 3-{2-[4-fluoro-1-(2-quinolyl)-4-piperidyl]ethyl}-1,3-oxazolidine-2,4-dione

The process is performed according to the method described in Example 3 (step 3.3). Starting with 0.790 g (2.22 mmol) of 2-[4-fluoro-1-(2-quinolyl)-4-piperidyl]ethyl methanesulfonate, obtained in step 12.7, 0.27 g (2.66 mmol) of 1,3-oxazolidine-2,4-dione

25

and 0.51 g (4.43 mmol) of 1,1,3,3-tetramethylguanidine, and after chromatography on silica gel, eluting with a 99/1 mixture of dichloromethane and methanol, 0.520 g of pure product is obtained in the form of a beige-coloured solid.

12.9. 2-(Methylamino)-2-oxoethyl 2-[4-fluoro-1-(2-quinolyl)-4-piperidyl]ethylcarbamate

The process is performed according to the procedure described in Example 1 (step 1.5). Starting with 0.52 g (1.46 mmol) of 3-[2-[4-fluoro-1-(2-quinolyl)-4-piperidyl]ethyl]-1,3-oxazolidine-2,4-dione, obtained in step 12.8, and 3.5 ml (7.28 mmol) of a solution (2M) of methylamine in tetrahydrofuran, and after chromatography on silica gel, eluting with a 99/1 mixture of ethyl acetate and methanol, followed by crystallization from diethyl ether, 0.390 g of pure product is obtained in the form of a white solid.

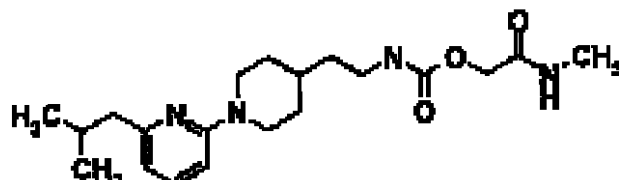
LC-MS: M+H = 389

m.p. (°C): 147-149°C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.70-2.10 (unresolved peak, 6H); 2.90 (d, 3H); 3.40 (broad t, 2H); 3.50 (q, 2H); 4.40 (broad d, 2H); 4.60 (s, 2H); 5.15 (broad s, 1H); 6.15 (broad s, 1H); 7.05 (d, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 7.95 (d, 1H).

Example 13 (Compound 49)

2-(Methylamino)-2-oxoethyl 2-[1-(6-isobutyl-2-pyridyl)-4-piperidyl]ethylcarbamate

**13.1. 2-[1-(6-Bromo-2-pyridyl)-4-piperidyl]ethanol**

The process is performed as described in Example 4 (step 4.1). Starting with 30.20 g (127 mmol) of 2,6-dibromopyridine and 16.45 g (127 mmol) of 2-(4-piperidyl)ethanol, and after chromatography on silica gel, eluting with a 30/70 mixture of ethyl acetate and cyclohexane, 7 g of pure product are obtained in the form of an oil.

13.2. 2-[1-(6-Bromo-2-pyridyl)-4-piperidyl]ethyl methanesulfonate

The process is performed as described in Example 3 (step 3.2). Starting with 7 g (24.50 mmol) of 2-[1-(6-bromo-2-pyridyl)-4-piperidyl]ethanol, obtained in step 13.1, 2.50 ml (26.90 mmol) of mesyl chloride and 3.80 ml (26.90 mmol) of triethylamine, 8.68 g of product are obtained in the form of an oil, which is used without further purification in the following step.

13.3. 3-(2-[1-(6-Bromo-2-pyridyl)-4-piperidyl]ethyl)-
1,3-oxazolidine-2,4-dione

The process is performed according to the method described in Example 3 (step 3.3). Starting with
5 8.68 g (23.90 mmol) of 2-[1-(6-bromo-2-pyridyl)-4-piperidyl]ethyl methanesulfonate, obtained in step 13.2, 2.90 g (28.60 mmol) of 1,3-oxazolidine-2,4-dione and 6 ml (47.60 mmol) of 1,1,3,3-tetramethylguanidine, and after chromatography on silica gel, eluting with a
10 97/3 mixture of dichloromethane and methanol, 4.52 g of product are obtained in the form of an oil.

13.4. 3-(2-[1-(6-Isobutyl-2-pyridyl)-4-piperidyl]-ethyl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione

15 2 g (5.43 mmol) of 3-(2-[1-(6-bromo-2-pyridyl)-4-piperidyl]ethyl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione, prepared in step 13.3, and 0.20 g (0.271 mmol) of dichlorobis(triphenylphosphine)palladium ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) suspended in 10 ml of tetrahydrofuran are introduced
20 under an inert atmosphere. 22 ml (10.60 mmol) of a solution (0.5 M) of bromo(isobutyl)zinc in tetrahydrofuran are then added. Stirring is continued at room temperature for 17 hours. The reaction mixture is poured into water and ethyl acetate. The phases are
25 separated by settling, the aqueous phase is extracted twice with ethyl acetate, the combined organic phases are dried over sodium sulfate and the filtrate is concentrated under reduced pressure. The residue thus

obtained is purified by chromatography on silica gel, eluting with a 20/80 mixture of ethyl acetate and cyclohexane.

1.41 g of product are obtained in the form of
5 a white solid.

m.p. (°C): 94-96°C

13.5. 2-(Methylamino)-2-oxoethyl 2-[1-(6-isobutyl-2-pyridyl)-4-piperidyl]ethylcarbamate

10 The process is performed according to the procedure described in Example 1 (step 1.5). Starting with 0.72 g (2.08 mmol) of 3-[2-[1-(6-isobutyl-2-pyridyl)-4-piperidyl]ethyl]-1,3-oxazolidine-2,4-dione, obtained in step 13.4, and 5.20 ml (10.40 mmol) of a
15 solution (2M) of methylamine in tetrahydrofuran, and after chromatography on silica gel, eluting with a 95/5/0.5 mixture of dichloromethane, methanol and 28% aqueous ammonia, followed by crystallization from diisopropyl ether, 0.540 g of pure product is obtained
20 in the form of a white solid.

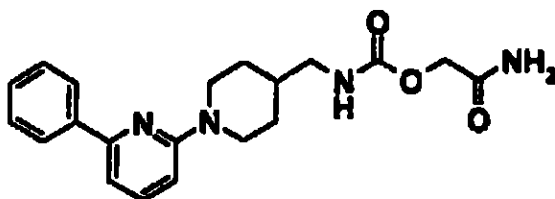
LC-MS: M+H = 377

m.p. (°C): 97-99°C

¹H NMR (DMSO) δ (ppm): 0.85 (d, 6H); 1.05 (m, 2H); 1.20-1.60 (unresolved peak, 3H); 1.70 (broad d, 2H); 2.0 (m, 25 1H); 2.40 (d, 2H); 2.55 (d, 3H); 2.70 (broad t, 2H); 3.05 (broad q, 2H); 4.20 (broad d, 2H); 4.30 (s, 2H); 6.35 (d, 1H); 6.55 (d, 1H); 7.15 (broad t, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.75 (broad s, 1H).

Example 14 (Compound 58)

2-Amino-2-oxoethyl 2-[1-(6-phenyl-2-pyridyl)-4-piperidyl]methylcarbamate



5

14.1. 3-{2-[1-(6-Phenyl-2-pyridyl)-4-piperidyl]methyl}-1,3-oxazolidine-2,4-dione

0.20 g (0.56 mmol) of 3-{2-[1-(6-bromo-2-pyridyl)-4-piperidyl]methyl}-1,3-oxazolidine-2,4-dione, prepared according to the procedure described in Example 13 (steps 13.1, 13.2 and 13.3), 0.089 g (0.73 mmol) of phenylboronic acid and 0.480 g (2.25 mmol) of hydrated potassium phosphate suspended in 3 ml of 1,2-dimethoxyethane are introduced under an inert atmosphere. 0.040 g (0.0346 mmol) of tetrakis-(triphenylphosphine)palladium is then added. The reaction mixture is then maintained at about 85°C for 16 hours. The resulting mixture is concentrated under reduced pressure. The residue is taken up in ethyl acetate and water, the aqueous phase is separated out and extracted twice with ethyl acetate, the combined organic phases are dried over sodium sulfate and the filtrate is concentrated under reduced pressure. The residue thus obtained is purified by chromatography on

silica gel, eluting with a 40/60 mixture of ethyl acetate and cyclohexane.

0.175 g of product is obtained.

5 14.2. 2-Amino-2-oxoethyl 2-[1-(6-phenyl-2-pyridyl)-4-piperidyl]methylcarbamate

The process is performed according to the procedure described in Example 3 (step 3.4). Starting with 0.175 g (0.499 mmol) of 3-(2-[1-(6-phenyl-2-pyridyl)-4-piperidyl]methyl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione, 10 obtained in step 14.1, and 2.5 ml (17.45 mmol) of a solution (7M) of aqueous ammonia in methanol, 0.070 g of pure product is obtained in the form of a white solid, after crystallization from ethyl acetate.

15 LC-MS: M+H = 369

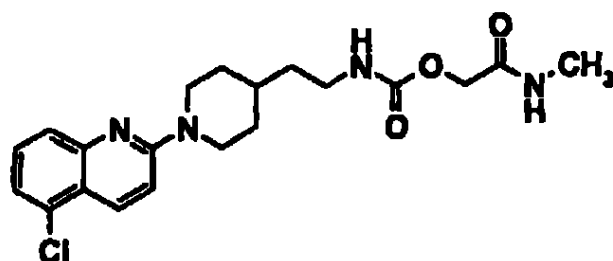
m.p. (°C): 131-132°C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.20-1.90 (unresolved peak, 5H); 2.90 (broad t, 2H); 3.20 (t, 2H); 4.50 (broad d, 2H); 4.60 (s, 2H); 5.0 (broad s, 1H); 5.55 (broad s, 1H); 20 6.15 (broad s, 1H); 6.65 (d, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.35-7.60 (m, 4H); 8.15 (dd, 2H).

Example 15 (Compound 130)

2-(Methylamino)-2-oxoethyl 2-[1-(5-chloro-2-quinolyl)-4-piperidyl]ethylcarbamate

25



15.1. 2-[1-(5-Chloro-2-quinolyl)-4-piperidyl]ethanol

The process is performed as described in
 5 Example 4 (step 4.1). Starting with 4.78 g (24.14 mmol) of 2-chloro-5-chloroquinoline (J. Med. Chem., 2002, 45, 3130-3137) and 3.43 g (26.55 mmol) of 2-(4-piperidyl)-ethanol, 7 g of product are obtained in the form of an oil, which is used without further purification in the
 10 following step.

15.2. 2-[1-(5-Chloro-2-quinolyl)-4-piperidyl]ethyl methanesulfonate

The process is performed as described in
 15 Example 3 (step 3.2). Starting with 7 g (24.07 mmol) of 2-[1-(5-chloro-2-quinolyl)-4-piperidyl]ethanol, obtained in step 15.1, 3.31 g (28.89 mmol) of mesyl chloride and 5.10 ml (36.11 mmol) of triethylamine, 8.70 g of product are obtained in the form of an oil,
 20 which is used without further purification in the following step.

15.3. 3-(2-[1-(5-Chloro-2-quinolyl)-4-piperidyl]ethyl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione

The process is performed according to the method described in Example 3 (step 3.3). Starting with 8.7 g (23.58 mmol) of 2-[1-(5-chloro-2-quinolyl)-4-piperidyl]ethyl methanesulfonate, obtained in step 5 15.2, 2.86 g (28.30 mmol) of 1,3-oxazolidine-2,4-dione and 5.43 g (47.17 mmol) of 1,1,3,3-tetramethylguanidine, and after chromatography on silica gel, eluting with a 99.5/0.5 mixture of dichloromethane and methanol, 6.40 g of product are obtained in the form of 10 a white solid.
m.p. (°C): 136°C

15.4. 2-(Methylamino)-2-oxoethyl 2-[1-(5-chloro-2-quinolyl)-4-piperidyl]ethylcarbamate

15 The process is performed according to the procedure described in Example 1 (step 1.5). Starting with 6.40 g (17.12 mmol) of 3-[2-[1-(5-chloro-2-quinolyl)-4-piperidyl]ethyl]-1,3-oxazolidine-2,4-dione, obtained in step 15.3, and 60 ml (119.84 mmol) of a 20 solution (2M) of methylamine in tetrahydrofuran, and after chromatography on silica gel, eluting with a 98/2 and then 96/4 mixture of dichloromethane and methanol, followed by crystallization from diisopropyl ether, 5.14 g of product are obtained in the form of a white 25 solid.

LC-MS: M+H = 405

m.p. (°C): 158-162°C

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.10-1.80 (unresolved peak, 5H);
 1.9 (broad d, 2H); 2.90 (d, 3H); 3.0 (m, 2H); 3.30 (q,
 2H); 4.60 (m, 4H); 4.85 (broad s, 1H); 6.10 (broad s,
 1H); 7.05 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.60
 5 (d, 1H); 8.30 (s, 1H).

Table 1 below illustrates the chemical structures and physical properties of a number of compounds according to the invention.

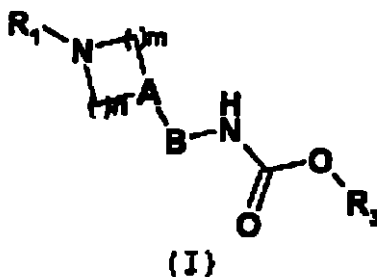
10

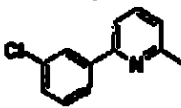
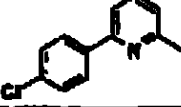
In this table:

- in the "base or salt" column, "base" represents a compound in free base form, whereas "HCl" represents a compound in hydrochloride form;
- OMe represents a methoxy group.

15

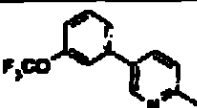
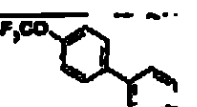
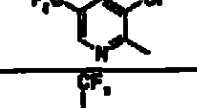
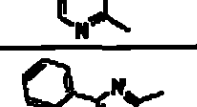
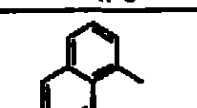
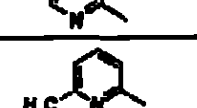
Table 1



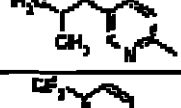
No	R ₁	m	n	A	B	R ₂	base or salt	m.p. (°C)
1.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	131
2.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	417°
3.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	105-106
4.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	144-145
5.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	138-139

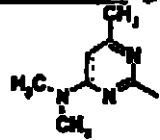
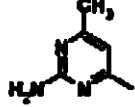
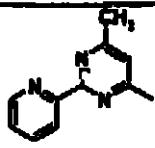
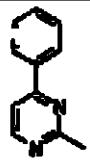
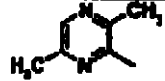
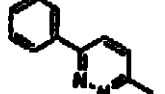
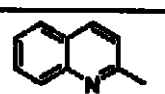
vy

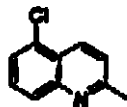
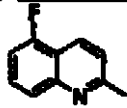
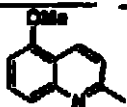
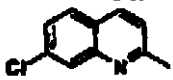
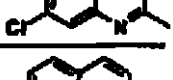
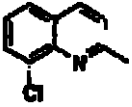
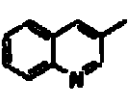
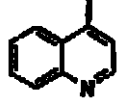
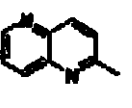
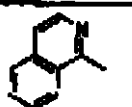
No	R ₁	m	n	A	B	R ₂	base or salt	m.p. (°C)
6		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	173-174
7		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	186-187
8		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	157-158
9		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	225-228
10		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	121-122
11		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	141-142
12		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	139-140
13		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	170-171
14		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	128-129
15		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	153-154
16		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	160-161
17		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	148-149
18		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	156-157
19		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	157-158
20		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	176-179
21		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	432°
22		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	158-159
23		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	180-181
24		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	186-188
25		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	183-184
26		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	153-154
27		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	125-126
28		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	193-194

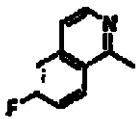
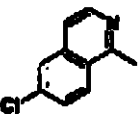
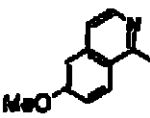
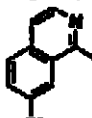
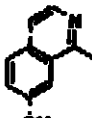
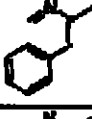
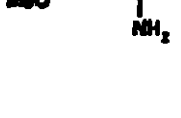
No	R ₁	m	n	A	B	R ₂	base or salt	m.p. (°C)
29.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	176-177
30.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	160-161
31.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	166-167
32.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	188-190
33.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	196-197
34.		2	3	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	100 (dec.)
35.		2	3	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	451°
36.		2	3	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	172-174
37.		2	3	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	116-122
38.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	198
39.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	187
40.		1	1	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	149-151
41.		1	1	CH	CH ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	137-139
42.		1	1	CH	CH ₂	CH ₂ CONHCH ₂ (cyclopropyl)	base	119-12°
43.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	110-112
44.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	140-142
45.		2	2	CF	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	127-128
46.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	168-170
47.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	95-100
48.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	113-115
49.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	97-99
50.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	107-109
51.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	108-110

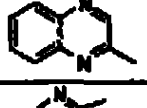
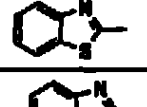
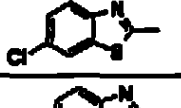
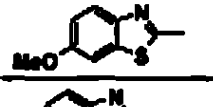
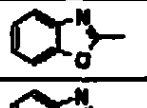
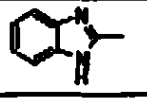
No	R ₂	m	n	A	B	R ₃	base or salt	m.p. (°C)
52.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	98-100
53.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	123-125
54.		2	2	CH	-	CH ₂ CONH ₂	base	169
55.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	148-149
56.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	131-132
57.		2	2	CH	-	CH ₂ CONH ₂	base	153
58.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	131-132
59.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	116-117
60.		2	2	CH	-	CH ₂ CONH ₂	base	180-181
61.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	155-156
62.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	155-156
63.		2	2	CH	-	CH ₂ CONH ₂	base	156-160
64.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	132
65.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	134-135
66.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	146-147
67.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	332°
68.		2	2	CH	-	CH ₂ CONH ₂	base	131-132
69.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	129-130
70.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	86-87
71.		2	2	CH	-	CH ₂ CONH ₂	base	58-59
72.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	387°
73.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	58-59
74.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	152-153
75.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	163
76.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	121-123
77.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	137-138
78.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	327°
79.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	152-163

No	R ₁	m	n	A	B	R ₂	base or salt	m.p. (°C)
80.		2	2	CH	-	CH ₂ CONH ₂	base	165
81.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	176
82.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	174-175
83.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	169-170
84.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	145-145
85.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	119-121
86.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	109-111
87.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	169-170
88.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	164-165
89.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	174-175
90.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	162-163
91.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	151-162
92.		2	2	CH	-	CH ₂ CONH ₂	base	195-196
93.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	229-230
94.		2	2	CH	-	CH ₂ CONH ₂	base	194-195
95.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	222-223
96.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	162
97.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	190-190
98.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	161-163
99.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	157-158
100.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	175-176
101.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	169-169
102.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	416°
103.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	190-191

No	R ₁	m	n	A	B	R ₂	base or salt	m.p. (°C)
104		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	185-186
105		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	323°
106		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	202-203
107		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	172-173
108		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	370°
109		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	177-178
110		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	202-203
111		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	185-186
112		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	165-166
113		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	126-127
114		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	309°
115		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	169-160
116		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	161-162
117		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	126-127
118		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	158-159
119		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	174-175
120		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	204-205
121		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	229-230
122		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	228-229
123		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	153-157
124		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	208-212

No	R ₁	m	n	A	B	R ₂	base or salt	m.p. (°C)
125		2	2	CH	CH ₂	CH(CH ₃)CONHCH ₃	base	129-130
126		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	128-128
127		2	2	CH	(CH ₂) ₃	CH ₂ CONH ₂	base	135-137
128		2	2	CF	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	147-149
129		2	2	C(OH)	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	82-90
130		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	158-162
131		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	171-175
132		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	162-163
133		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	154-156
134		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	147-151
135		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	207-208
136		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	155-157
137		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	189-191
138		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	163-165
139		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	135-137
140		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₃	base	114-116
141		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₂ (cyclopropyl)	base	95-100
142		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	101-193
143		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	149-151
144		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	146-150
145		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	171-173
146		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	140-142
147		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	160-162
148		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	148-150
149		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	HCl	219-221
150		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	130-132
151		1	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	109-111
152		1	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	99-102

No	R ₁	m	n	A	B	R ₂	base or salt	m.p. (°C)
153		2	2	CH	-	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	232-237
154		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	208-212
155		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	132-138
156		2	2	CH	(CH ₂) ₃	CH ₂ CONH ₂	HCl	120-124
157		2	2	CH	(CH ₂) ₃	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	385*
158		2	2	CH	(CH ₂) ₃	CH ₂ CONH ₂	base	135-139
159		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	144-148
160		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	134-138
161		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	387*
162		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	100-104
163		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	118-120
164		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	188-188
165		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	80-86
166		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	156-158
167		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	178-178
168		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	148-150
169		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	154-156
170		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	156-158
171		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	156-158
172		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	205-210
175		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	419*

No	R ₁	m	n	A	B	R ₂	base or salt	m.p.(°C)
174.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	105-106
175.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	129-130
176.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	112-113
177.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	180-181
178.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	244-245
179.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	146-150
180.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	169-171
181.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	137-138
182.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	208-209
183.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	183-184
184.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	172-173
185.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	187-188
186.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	191-192
187.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	222-223
188.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	149-150
189.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	167-168
190.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	220-221
191.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	201-202

* M+H (LC-MS)

dec. = decomposition of the product

The compounds of the invention underwent
5 pharmacological trials to determine their inhibitory
effect on the enzyme FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase).

The inhibitory activity was demonstrated in a
radioenzymatic test based on measuring the product of
hydrolysis (ethanolamine [1-³H]) of anandamide (ethanol-
10 amine 1-³H) with FAAH (Life Sciences (1995), 56, 1999-
2005 and Journal of Pharmacology and Experimented
Therapeutics (1997), 283, 729-734). Thus, mouse brains
(minus the cerebellum) are removed and stored at -80°C.

YB

Membrane homogenates are prepared extemporaneously by homogenizing the tissues using a Polytron blender in 10 mM tris-HCl buffer (pH 8.0) containing 150 mM NaCl and 1 mM EDTA. The enzymatic reaction is then performed in 70 μ l of buffer containing fatty-acid-free bovine serum albumin (1 mg/mL). To test compounds at different concentrations, anandamide [ethanolamine 1- ^{3} H] (specific activity of 15-20 Ci/mmol) diluted to 10 μ M with cold anandamide, and the membrane preparation (400 μ g of frozen tissue per test) are successively added. After 15 minutes at 25°C, the enzymatic reaction is quenched by adding 140 μ L of chloroform/methanol (2:1). The mixture is stirred for 10 minutes and then centrifuged for 15 minutes at 3500 g. An aliquot (30 μ L) of the aqueous phase containing the ethanolamine [1- ^{3} H] is counted by liquid scintillation. Under these conditions, the most active compounds of the invention have IC₅₀ values (concentration that inhibits 50% of the control enzymatic activity of FAAH) of between 0.001 and 1 μ M.

Table 2 below shows the IC₅₀ values of a few compounds according to the invention.

Table 2

Compound No.	IC ₅₀
47	85 μ M

126	113 μ M
166	87 μ M

It is thus seen that the compounds according to the invention have inhibitory activity on the enzyme FAAH.

5 The *in vivo* activity of the compounds of the invention was evaluated in a test of analgesia.

 Thus, the intraperitoneal (i.p.) administration of PBQ (phenylbenzoquinone, 2 mg/kg in 0.9% sodium chloride solution containing 5% ethanol) to
10 male OF1 mice weighing 25 to 30 g, causes abdominal tractions, on average 30 torsions or contractions during the period of 5 to 15 minutes after injection. The test compounds are administered orally or intraperitoneally as a 0.5% suspension in Tween 80,
15 minutes or 120 minutes before the administration of PBQ. Under these conditions, the most powerful compounds of the invention produce a 35% to 70% reduction in the number of tractions induced with PBQ, within a dose range of between 1 and 30 mg/kg.

20 Table 3 below shows the results of the analgesia test for a few compounds according to the invention.

Table 3

Compound No.	Reduction in the number of tractions (%)
47	-63% (b)
126	-43% (b)
166	-62% (a)

(a) 1 mg/kg p.o. at 2 hours;

(b) 3 mg/kg p.o. at 1 hour

5

The enzyme FAAH (*Chemistry and Physics of Lipids*, (2000), 108, 107-121) catalyses the hydrolysis of the endogenous amide and ester derivatives of various fatty acids such as *N*-arachidonoyl-ethanolamine (anandamide), *N*-palmitoyl-ethanolamine, *N*-oleoyl-ethanolamine, oleamide or 2-arachidonoyl-glycerol. These derivatives exert different pharmacological activities by interacting, *inter alia*, with the cannabinoid and vanilloid receptors.

15

The compounds of the invention block this degradation pathway and increase the tissue content of these endogenous substances. They may be used in this respect in the prevention and treatment of pathologies in which the endogenous cannabinoids, and/or any other substrates metabolized by the enzyme FAAH, are involved. Examples that may be mentioned include the following diseases and complaints:

20

pain, especially acute or chronic pain of neurogenic type: migraine, neuropathic pain including the forms associated with the herpes virus and diabetes, acute or chronic pain associated with inflammatory diseases:

- 5 arthritis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, spondylitis, gout, vascularitis, Crohn's disease, irritable bowel syndrome, acute or chronic peripheral pain, vertigo, vomiting, nausea, in particular post-chemotherapy nausea,
 - 10 eating disorders, in particular anorexia and cachexia of diverse nature, neurological and psychiatric pathologies: tremor, dyskinesia, dystonia, spasticity, compulsive and
 - 15 obsessive behaviour, Tourette's syndrome, all forms of depression and anxiety of any nature or origin, mood disorders, psychoses,
 - acute and chronic neurodegenerative diseases: Parkinson's disease, Alzheimer's disease, senile
 - 20 dementia, Huntington's chorea, lesions associated with cerebral ischaemia and cranial and medullary trauma, epilepsy,
 - sleeping disorders, including sleep apnoea, cardiovascular diseases, in particular hypertension,
 - 25 cardiac arrhythmia, arteriosclerosis, heart attack, cardiac ischaemia,
 - renal ischaemia,
-

- cancers: benign skin tumours, papillomas and cerebral tumours, prostate tumours, cerebral tumours (glioblastomas, medullar-epitheliomas, medullo-blastomas, neuroblastomas, tumours of embryonic origin,
- 5 astrocytomas, astroblastomas, ependyomas, oligodendroglomas, plexus tumour, neuroepitheliomas, pineal gland tumours, ependymoblastomas, malignant meningiomas, sarcomatoses, malignant melanomas, schwannomas),
- immune system disorders, especially autoimmune
- 10 diseases: psoriasis, lupus erythematosus, connective tissue diseases, Sjögren's syndrome, ankylosing spondylitis, undifferentiated spondylitis, Behcet's disease, haemolytic autoimmune anaemias, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, amylosis,
- 15 graft rejection, diseases affecting the plasmocytic line,
- allergic diseases: immediate or delayed hypersensitivity, allergic rhinitis or allergic conjunctivitis, contact dermatitis,
- 20 parasitic, viral or bacterial infectious diseases: AIDS, meningitis, inflammatory diseases, especially articular diseases: arthritis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, spondylitis, gout, vascularitis, Crohn's disease, irritable bowel syndrome,
- 25 osteoporosis, ocular complaints: ocular hypertension, glaucoma,
- pulmonary complaints: respiratory pathway diseases, bronchospasms, coughing, asthma, chronic bronchitis,

chronic obstruction of the respiratory pathways,
emphysema,

gastrointestinal diseases: irritable bowel syndrome,
intestinal inflammatory disorders, ulcers, diarrhoea,

5 urinary incontinence and inflammation of the bladder.

The use of the compounds according to the
invention, in the form of the base, or a
pharmaceutically acceptable acid-addition salt, hydrate
or solvate, for the preparation of a medicinal product
10 for treating the pathologies mentioned above forms an
integral part of the invention.

A subject of the invention is also medicinal
products comprising a compound of formula (I), or an
acid-addition salt, or alternatively a pharmaceutically
15 acceptable hydrate or solvate of the compound of
formula (I). These medicinal products find their
therapeutic use especially in the treatment of the
pathologies mentioned above.

According to another of its aspects, the
20 present invention relates to pharmaceutical
compositions containing, as active principal, at least
one compound according to the invention. These
pharmaceutical compounds contain an effective dose of a
compound according to the invention, or a
25 pharmaceutically acceptable acid-addition salt, hydrate
or solvate of the said compound, and optionally one or
more pharmaceutically acceptable excipients.

The said excipients are chosen, according to the pharmaceutical form and the desired administration form, from the usual excipients known to those skilled in the art.

5 In the pharmaceutical compositions of the present invention for oral, sublingual, subcutaneous, intramuscular, intravenous, topical, local, intrathecal, intranasal, transdermal, pulmonary, ocular or rectal administration, the active principal of
10 formula (I) above, or the possible acid-addition salt, solvate or hydrate thereof, may be administered in a unit administration form, as a mixture with standard pharmaceutical excipients, to man and animals for the prophylaxis or treatment of the above disorders or
15 diseases.

 The appropriate unit administration forms comprise oral forms such as tablets, soft or hard gel capsules, powders, granules, chewing gums and oral
solutions or suspensions, sublingual, buccal, intra-
20 tracheal, intraocular and intranasal administration forms, forms for administration by inhalation, subcutaneous, intramuscular or intravenous administration forms and rectal or vaginal administration forms. For topical administration, the compounds according to the
25 invention may be used in creams, ointments or lotions.

 By way of example, a unit administration form of a compound according to the invention in the form of a tablet may comprise the following components:

	Compound according to the invention	50.0 mg
	Mannitol	223.75 mg
	Sodium croscarmellose	6.0 mg
	Maize starch	15.0 mg
5	Hydroxypropylmethylcellulose	2.25 mg
	Magnesium stearate	3.0 mg

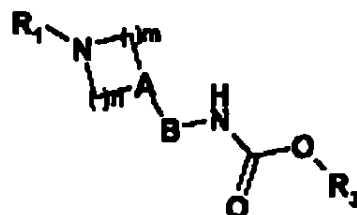
The said unit forms are dosed to allow a daily administration of from 0.01 to 20 mg of active principal per kg of body weight, depending on the presentation form.

There may be particular cases in which higher or lower doses are suitable, and such doses also form part of the invention. According to the usual practice, the dose that is suitable for each patient is determined by the doctor according to the mode of administration and the weight and response of the said patient.

According to another of its aspects, the invention also relates to a method for treating the pathologies mentioned above, which comprises the administration of an effective dose of a compound according to the invention, a pharmaceutically acceptable acid-addition salt thereof or a solvate or hydrate of the said compound.

CLAIMS

1. Compound corresponding to formula (I)



(I)

5

in which

A represents a nitrogen atom or a group CR_2 in which R_2 represents a hydrogen or fluorine atom or a hydroxyl,

10 cyano, trifluoromethyl, C_{1-6} -alkyl or C_{1-6} -alkoxy group;

n represents an integer equal to 2 or 3 and m

represents an integer equal to 2 when A represents a nitrogen atom;

n represents an integer equal to 1, 2 or 3 and m

15 represents an integer equal to 1 or 2 when A represents a group CR_2 ;

B represents a covalent bond or a C_{1-6} -alkylene group;

R_1 represents a group chosen from phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl,

20 oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl,

imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl,

naphthyl, quinolyl, tetrahydroquinolyl, isoquinolyl,

tetrahydroisoquinolyl, phthalazinyl, quinazolinyl,

quinoxaliny, naphthyridiny, cinnoly,
 imidazopyrimidiny, thienopyrimidiny, benzofurany,
 benzothieny, benzimidazolyl, benzoxazolyl,
 benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl,
 5 indazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridyl,
 dihydrofuropyridyl, thienopyridyl, dihydro-
 thienopyridyl, imidazopyridyl, pyrazolopyridyl,
 oxazolopyridyl, isoxazolopyridyl and thiazolopyridyl;
 the group R_2 optionally being substituted with one or
 10 more groups R' and/or R'' ;

R' represents a halogen atom or a cyano, nitro,
 hydroxyl, C_{1-4} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -thioalkyl, C_{1-6} -
 fluoroalkyl, C_{1-6} -fluoroalkoxy, C_{1-6} -fluorothioalkyl,
 C_{3-7} -cycloalkyl, C_{3-7} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkylene,
 15 azetidiny, piperidyl, pyrrolidinyl, morpholinyl,
 piperazinyl, azepiny, NH_2 , NHR_6 , NR_6R_7 , NR_6COR_7 ,
 $NR_6SO_2R_7$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , $SO_2NR_6R_7$ or $-O-(C_{1-6}$ -
 alkylene)-O- group;

R'' represents a phenyl, imidazolyl, pyridyl or
 20 pyrimidinyl;

the group(s) R'' being optionally substituted with one
 or more groups R' , which may be identical to or
 different from each other;

R_3 represents a group of general formula CHR_4CONHR_5 in
 25 which

R_4 represents a hydrogen atom or a C_{1-4} -alkyl group and
 R_5 represents a hydrogen atom or a C_{1-6} -alkyl, C_{3-7} -
 cycloalkyl or C_{3-7} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkylene group;

R_2 and R_1 represent, independently of each other, a C_1-6 -alkyl group;

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

5 2. Compound of formula (I) according to Claim 1, characterized in that:

A represents a nitrogen atom;

n represents an integer equal to 2 or 3 and m

represents an integer equal to 2;

10 B represents a C_1-8 -alkylene group;

R_1 represents a group chosen from phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiadiazolyl and naphthyl;

the group R_1 being optionally substituted with one or more groups R' and/or R'' ;

15 R' represents a halogen atom or a nitro or C_1-8 -fluoroalkyl group;

R'' represents a phenyl optionally substituted with one or more groups, which may be identical to or different from each other, chosen from a halogen atom or a cyano,

20 C_1-8 -alkoxy or C_1-8 -fluoroalkoxy group;

R_3 represents a group of general formula CHR_4CONHR_5 in which

R_4 represents a hydrogen atom and

R_5 represents a hydrogen atom or a C_1-8 -alkyl, C_2-7 -

25 cycloalkyl or C_2-7 -cycloalkyl- C_1-8 -alkylene group;

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

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

A represents a group CR_2 in which R_2 represents a hydrogen or fluorine atom or a hydroxyl group;

5 n represents an integer equal to 1 or 2 and m represents an integer equal to 1 or 2;

B represents a covalent bond or a C_{1-4} -alkylene group;

R_1 represents a group chosen from phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thiazolyl, quinolyl, isquinolyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, quinoxaliny, naphthyridinyl, furopyridyl, thienopyrimidinyl, imidazopyrimidinyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl and benzoxazolyl;

15 the group R_1 being optionally substituted with one or more groups R' and/or R'' ;

R' represents a halogen atom, a cyano or C_{1-4} -alkyl, a C_{1-4} -alkoxy, C_{2-4} -fluoroalkyl, C_{1-4} -fluoroalkoxy, C_{3-7} -cycloalkyl, pyrrolidinyl, NH_2 , NR_4R_5 or $CONR_6$ group;

R'' represents a phenyl, imidazolyl or pyridyl;

20 the group(s) R'' being optionally substituted with one or more groups R' , which may be identical to or different from each other, more particularly with one or more chlorine or fluorine atoms;

R_3 represents a group of general formula CHR_4CONHR_5 in which

R_4 represents a hydrogen atom or a C_{1-4} -alkyl group, and

R_5 represents a hydrogen atom or a C_{1-4} -alkyl, C_{3-7} -cycloalkyl or C_{3-7} -cycloalkyl- C_{1-4} -alkylene group;

R_6 and R_7 represent, independently of each other, a C_{1-6} -alkyl group;

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

5 4. Compound of formula (I) according to Claim 1 or 3, characterized in that:

A represents a group CR_2 in which R_2 represents a hydrogen atom;

m is equal to 2 and n is equal to 2;

10 B represents an ethyl group;

R_1 represents a group chosen from phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, furOPYRIDYL, thienopyrimidinyl, imidazopyrimidinyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl and benzoxazolyl;

the group R_2 being optionally substituted with one or more groups R' and/or R'' ;

R' represents a halogen atom or a cyano or C_{1-6} -alkyl, a

20 C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -fluoroalkyl, C_{1-6} -fluoroalkoxy, C_{3-7} -cycloalkyl, pyrrolidinyl, NH_2 , NR_6R_7 or COR_8 group;

R'' represents a phenyl, imidazolyl or pyridyl;

the group(s) R'' being optionally substituted with one or more groups R' , which may be identical to or

25 different from each other, more particularly with one or more chlorine or fluorine atoms;

R_3 represents a group of general formula CHR_4CONHR_5 in which

R_1 represents a hydrogen atom and

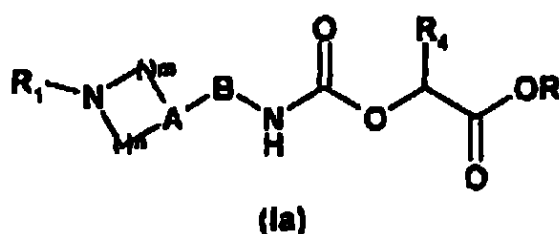
R_2 represents a hydrogen atom or a C_1 - C_6 -alkyl group;

R_4 and R_5 represent, independently of each other, a C_1 - C_6 -alkyl group;

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

5. Process for preparing a compound of formula (I) according to any one of Claims 1 to 4, comprising the step consisting in

- 10 converting the carbamate ester of general formula (Ia)



in which n , m , A , B , R_1 and R_4 are as defined in the

- 15 general formula (I) according to Claim 1 and R

represents a methyl or ethyl group,

by aminolysis using an amine of general formula R_3NH_2 in

which R_3 is as defined in the general formula (I)

according to Claim 1.

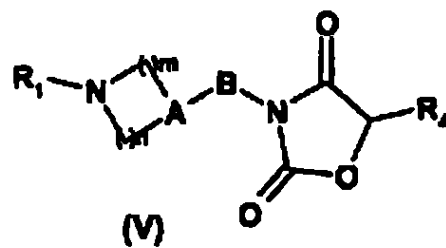
- 20 6. Process for preparing a compound of

formula (I) according to any one of Claims 1 to 4,

comprising the step consisting in

converting the oxazolidinedione derivative of general

formula (V)

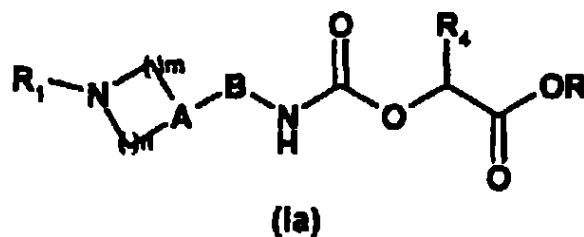


in which n , m , A , B , R_1 and R_4 are as defined in the general formula (I) according to Claim 1,

- 5 by aminolysis using an amine of general formula R_5NH_2 in which R_5 is as defined in the general formula (I) according to Claim 1.

7. Compound corresponding to the general formula (Ia)

10



in which

- A represents a nitrogen atom or a group CR_2 in which R_2 represents a hydrogen or fluorine atom or a hydroxyl, cyano, trifluoromethyl, C_1 - t -alkyl or C_1 - t -alkoxy group;
- n represents an integer equal to 2 or 3 and m represents an integer equal to 2 when A represents a nitrogen atom;
- 20 n represents an integer equal to 1, 2 or 3 and m represents an integer equal to 1 or 2 when A represents a group CR_2 ;

- B represents a covalent bond or a C_{1-7} -alkylene group;
 R_1 represents a group chosen from phenyl, pyridyl,
 pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl,
 oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl,
 5 imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl,
 naphthyl, quinolyl, tetrahydroquinolyl, isoquinolyl,
 tetrahydroisoquinolyl, phthalazinyl, quinazolinyl,
 quinoxalinyl, naphthyridinyl, cinnolyl,
 imidazopyrimidinyl, thienopyrimidinyl, benzofuranyl,
 10 benzothienyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl,
 benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl,
 indazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridyl,
 dihydrofuropyridyl, thienopyridyl, dihydro-
 thienopyridyl, imidazopyridyl, pyrazolopyridyl,
 15 oxazolopyridyl, isoxazolopyridyl and thiazolopyridyl;
 the group R_1 optionally being substituted with one or
 more groups R' and/or R'' ;
 R' represents a halogen atom or a cyano, nitro,
 hydroxyl, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, C_{1-6} -thioalkyl, C_{1-6} -
 20 fluoroalkyl, C_{1-6} -fluoroalkoxy, C_{1-6} -fluorothioalkyl,
 C_{3-7} -cycloalkyl, C_{3-7} -cycloalkyl- C_{1-6} -alkylene,
 azetidiny, piperidyl, pyrrolidinyl, morpholinyl,
 piperazinyl, azepinyl, NH_2 , NHR_6 , NR_6R_7 , NR_6COR_7 ,
 $NR_6SC_2R_7$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , $SO_2NR_6R_7$ or $-O-(C_{1-6}-$
 25 alkylene)-O- group;
 R'' represents a phenyl, imidazolyl, pyridyl, pyrazinyl,
 pyridazinyl or pyrimidinyl;

the group(s) R'' being optionally substituted with one or more groups R' , which may be identical to or different from each other;

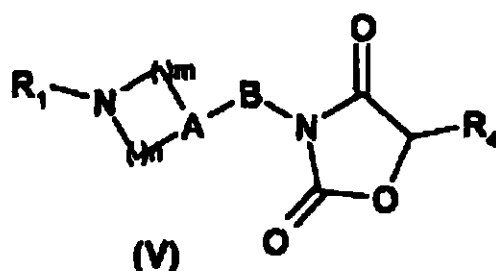
R_4 represents a hydrogen atom or a C_{1-6} -alkyl group;

5 R_5 and R_6 represent, independently of each other, a C_{1-6} -alkyl group;

R represents a methyl or ethyl group.

8. Compound corresponding to the general formula (V)

10



in which

A represents a nitrogen atom or a group CR_2 in which R_2 represents a hydrogen or fluorine atom or a hydroxyl, cyano, trifluoromethyl, C_{1-6} -alkyl or C_{1-6} -alkoxy group;

n represents an integer equal to 2 or 3 and m

represents an integer equal to 2 when A represents a nitrogen atom;

20 n represents an integer equal to 1, 2 or 3 and m

represents an integer equal to 1 or 2 when A represents a group CR_2 ;

B represents a covalent bond or a C_{1-6} -alkylene group;

- R_1 represents a group chosen from phenyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, naphthyl, quinoil, tetrahydroquinolyl, isoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, cinnoil, imidazopyrimidinyl, thienopyrimidinyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, indazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridyl, dihydrofuropyridyl, thienopyridyl, dihydrothienopyridyl, imidazopyridyl, pyrazolopyridyl, oxazolopyridyl, isoxazolopyridyl and thiazolopyridyl; the group R_1 optionally being substituted with one or more groups R' and/or R'' ;
- R' represents a halogen atom or a cyano, nitro, hydroxyl, C_1 - ϵ -alkyl, C_1 - ϵ -alkoxy, C_1 - ϵ -thioalkyl, C_1 - ϵ -fluoroalkyl, C_1 - ϵ -fluoroalkoxy, C_1 - ϵ -fluorothioalkyl, C_1 - γ -cycloalkyl, C_2 - γ -cycloalkyl- C_1 - ϵ -alkylene, azetidiny, piperidyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, piperazinyl, azepinyl, NH_2 , NHR_6 , NR_6R_7 , NR_6COR_7 , $NR_6SC_2R_7$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , $SO_2NR_6R_7$ or $-O-(C_1$ - ϵ -alkylene)- $O-$ group;
- R'' represents a phenyl, imidazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl or pyrimidinyl;

the group(s) R" being optionally substituted with one or more groups R', which may be identical to or different from each other;

R₄ represents a hydrogen atom or a C₁₋₆-alkyl group;

5 R₅ and R₆ represent, independently of each other, a C₁₋₆-alkyl group;

the following compounds being excluded:

* 3-[1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-piperidyl]-2,4-oxazolidinedione

10 * 3-[1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-piperidyl]-5-methyl-2,4-oxazolidinedione

* 3-[1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-piperidyl]-5-ethyl-2,4-oxazolidinedione

15 * 3-[1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-piperidyl]-5-propyl-2,4-oxazolidinedione

* 3-[1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-piperidyl]-5-(1-methylethyl)-2,4-oxazolidinedione.

9. Compound of formula (I) according to any one of Claims 1 to 4, in the form of the base or of a
20 pharmaceutically acceptable acid-addition salt, hydrate or solvate, for its use as a medicament.

10. Pharmaceutical composition containing at least one compound of formula (I) according to any one of Claims 1 to 4, in the form of the base or of a
25 pharmaceutically acceptable acid-addition salt, hydrate or solvate, and optionally one or more pharmaceutically acceptable excipients.

11. Use of a compound of formula (I)
according to any one of Claims 1 to 4, in the form of
the base or of a pharmaceutically acceptable acid-
addition salt, hydrate or solvate, for the preparation
5 of a medicament for preventing or treating a pathology
in which the endogenous cannabinoids and/or any other
substrate metabolized by the enzyme FAAH are involved.

12. Use of a compound of formula (I)
according to any one of Claims 1 to 4, in the form of
10 the base or of a pharmaceutically acceptable acid-
addition salt, hydrate or solvate, for the preparation
of a medicament for preventing or treating acute or
chronic pain, vertigo, vomiting, nausea, eating
disorders, neurological and psychiatric pathologies,
15 acute or chronic neurodegenerative diseases, epilepsy,
sleeping disorders, cardiovascular diseases, renal
ischaemia, cancers, immune system disorders, allergic
diseases, parasitic, viral or bacterial infectious
diseases, inflammatory diseases, osteoporosis, ocular
20 complaints, pulmonary complaints, gastrointestinal
diseases or urinary incontinence.

**MEMORIA DESCRIPTIVA
DE LA**

PATENTE DE INVENCION

PRIORIDAD DE LA SOLICITUD FRANCESA No. 0305540

SOBRE:

**"DERIVADOS DE PIPERIDINIL- Y PIPERAZINIL-ALQUILCARBAMATOS;
SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA"**

**SOLICITADO POR:
SANOEL-SYNTHELABO**

**CON DOMICILIO EN:
(FRANCIA)**

**VEINTE
POR EL PLAZO DE AÑOS**

La invención tiene por objeto derivados de piperidinil- y piperazinil-alquilcarbamatos, su preparación, y su aplicación en terapéutica.

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



(I)

en la cual

A representa un átomo de nitrógeno o un grupo CR₂ en el cual R₂ representa un átomo de hidrógeno, de flúor o un grupo hidroxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₄;

n representa un número entero igual a 2 ó 3 y m representa un número entero igual a 2 cuando A representa un átomo de nitrógeno;

n representa un número entero igual a 1, 2 ó 3 y m un número entero igual a 1 ó 2 cuando A representa un grupo CR₂;

B representa un enlace covalente o un grupo alquileno-C₁₋₄;

R₁ representa un grupo elegido entre un fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo,

imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, naftilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isquinolinilo, tetrahydroisquinolinilo, ftelazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, cinolinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, dihidrefuropiridinilo, tienopiridinilo, dihidrotienopiridinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo;

el grupo R₁ está substituido eventualmente por uno o varios grupos R' y/o R'';

R' representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, nitro, hidroxilo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, tialquilo-C₁₋₆, fluoroalquilo-C₁₋₆, fluoroalcoxi-C₁₋₆, fluorotialquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₆, azetidínilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazínilo, azepínilo, NH₂, NHR₆, NR₆R₇, NR₆COR₇, NR₆SO₂R₇, COR₈, CO₂R₈, SO₂R₈, SO₂NR₆R₉ o -O- (alquilenos-C₁₋₆)-O-;

R'' representa un fenilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo o pirimidínilo;

el o los grupos R'' están eventualmente substituidos por uno o varios grupos R' idénticos o diferentes entre sí;

R₃ representa un grupo de fórmula general CHR₄CONHR₅ en la

cual

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-4} y

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-4} , cicloalquilo- C_{1-7} , cicloalquilo- C_{1-7} -alquileno- C_{1-4} ;

R_3 y R_4 representan independientemente entre sí un grupo alquilo- C_{1-4} .

Entre los compuestos de fórmula general (I), un primer subgrupo de compuestos está constituido por compuestos para los cuales:

A representa un átomo de nitrógeno; y/o

n representa un número entero igual a 2 ó 3 y m representa un número entero igual a 2; y/o

B representa un grupo alquileno- C_{1-3} , más particularmente un etilo o propilo; y/o

R_1 representa un grupo elegido entre fenilo, piridinilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, naftalenilo;

el grupo R_1 está eventualmente substituido por uno o varios grupos R' y/o R'' ; y/o

R' representa un átomo de halógeno, más particularmente un cloro, o un grupo nitro o fluoroalquilo- C_{1-4} , más particularmente un trifluorometilo; y/o

R'' representa un fenilo eventualmente substituido por uno o varios grupos, idénticos o diferentes entre sí, elegidos entre un átomo de halógeno, más particularmente un cloro, o un grupo ciano, alcoxi- C_{1-4} , más particularmente un metoxi,

-5-

fluoroalcoxi- C_{1-5} , más particularmente un trifluorometoxi; y/o R_2 representa un grupo de fórmula general CHR_1CONHR_3 en la cual

R_1 representa un átomo de hidrógeno y

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-4} , más particularmente un metilo o un etilo, cicloalquilo- C_{3-7} , más particularmente un ciclopropilo, cicloalquilo- C_{3-7} -alquileno- C_{1-5} , más particularmente un ciclopropilometileno.

Entre los compuestos de fórmula general (1), un segundo subgrupo de compuestos está constituido por compuestos para los cuales:

A representa un grupo CR_2 en el cual R_2 representa un átomo de hidrógeno, de flúor o un grupo hidroxilo; y/o

m representa un número entero igual a 1 ó 2 y n representa un número entero igual a 1 ó 2; y/o

B representa un enlace covalente o un grupo alquileno- C_{1-4} , más particularmente un metilo, etilo o n-propilo; y/o

R_1 representa un grupo elegido entre fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, furopiridinilo, tienopirimidinilo, imidazopirimidinilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo;

el grupo R_1 está substituido eventualmente por uno o varios grupos R' y/o R'' ; y/o

-6-

R' representa un átomo de halógeno, más particularmente un flúor, un cloro o un bromo, o un grupo ciano, alquilo- C_{1-4} , más particularmente un metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, un alcoxi- C_{1-6} , más particularmente un metoxi, fluorcalquilo- C_{1-6} , más particularmente un trifluorometilo, fluoroalcoxi- C_{1-6} , más particularmente un trifluorometoxi, cicloalquilo- C_{3-7} , más particularmente un ciclopropilo o ciclopentilo, pirrolidinilo, NH_2 , NR_6R_7 , $CONR_6$; y/o

R'' representa un fenilo, imidazolilo, o piridinilo;

el o los grupos R'' están eventualmente substituidos por uno o varios grupos R' idénticos o diferentes entre sí, más particularmente por uno o varios átomos de cloro o de flúor; y/o

R_5 representa un grupo de fórmula general CHR_6CONHR_7 en la cual

R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} , más particularmente un metilo, y

R_7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} , más particularmente un metilo o un etilo, cicloalquilo- C_{3-7} , más particularmente un ciclopropilo, cicloalquilo- C_{3-7} -alquileno- C_{1-6} , más particularmente un ciclopropilo-metileno; y/o

R_6 y R_7 representan independientemente entre sí un grupo alquilo- C_{1-6} , más particularmente un metilo.

Entre los compuestos de fórmula general (1), un tercer subgrupo de compuestos está constituido por compuestos para

los cuales:

A representa un grupo CR_2 en el cual R_2 representa un átomo de hidrógeno; y/o

m es igual a 2 y n es igual a 2; y/o

B representa un grupo etilo; y/o

R_1 representa un grupo elegido entre fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalínilo, naftiridinilo, furopiridinilo, tienopirimidinilo, imidazopirimidinilo, benzotiazolilo, beancimidazolilo, benzoxazolilo;

el grupo R_1 está substituido eventualmente por uno o varios grupos R' y/o R'' ; y/o

R' representa un átomo de halógeno, más particularmente un flúor, un cloro o un bromo, o un grupo ciano, alquilo- C_{1-6} , más particularmente un metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, un alcoxi- C_{1-6} , más particularmente un metoxi, fluoroalquilo- C_{1-6} , más particularmente un trifluorometilo, fluoroalcoxi- C_{1-6} , más particularmente un trifluorometoxi, cicloalquilo- C_{3-7} , más particularmente un ciclopropilo o ciclopentilo, pirrolidinilo, NH_2 , NR_1R_2 , COR_1 ; y/o

R'' representa un fenilo, imidazolilo, o piridinilo;

el o los grupos R'' están eventualmente substituidos por uno o varios grupos R' idénticos o diferentes entre sí, más particularmente por uno o varios átomos de cloro o de flúor; y/o

R_7 representa un grupo de fórmula general $\text{CHR}_6\text{CONHR}_8$ en la cual

R_6 representa un átomo de hidrógeno y

R_8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} , más particularmente un metilo o un etilo; y/o

R_6 y R_8 representan independientemente entre sí un grupo alquilo- C_{1-6} , más particularmente un metilo.

La invención también tiene por objeto, entre los compuestos de fórmula general (I), compuestos que responden a la fórmula general (I'):



(I')

en la cual:

A representa un átomo de nitrógeno o un grupo CR_2 en el cual R_2 representa un átomo de hidrógeno, de flúor o un grupo hidroxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-4} ;

n representa un número entero igual a 2 ó 3 y m representa un número entero igual a 2 cuando A representa un átomo de nitrógeno;

n representa un número entero igual a 1, 2 ó 3 y m un

-9-

número entero igual a 1 ó 2 cuando A representa un grupo CR_2 ;

B representa un enlace covalente o un grupo alquileo- C_{1-4} ;

R_1 representa un grupo elegido entre un fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, naftilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, cinolinilo, imidazolilpirimidinilo, tienopirimidinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, dihydrofuropiridinilo, tienopiridinilo, dihidrotienopiridinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo,

eventualmente substituido por uno o varios substituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, alquilo- C_{1-4} , alcoxi- C_{1-3} , tioalquilo- C_{1-5} , fluoroalquilo- C_{1-5} , fluoroalcoxi- C_{2-3} , fluoroticalquilo- C_{1-3} , cicloalquilo- C_{3-8} -alquileo- C_{1-3} , piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, NH_2 , NHR_6 , NR_6R_7 , $NHCOR_6$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , -O-alquileo- C_{1-3} , -O-, fenilo, piridinilo o pirimidinilo; los grupos fenilo, piridinilo y pirimidinilo pueden ser substituidos por uno o varios substituyentes elegidos entre un átomo de halógeno,

un grupo ciano, nitro, alquilo- C_{1-3} , alcoxí- C_{1-3} , tioalquilo- C_{1-3} , fluoroalquilo- C_{1-3} , fluoroalcoxí- C_{1-3} , flucrotioalquilo- C_{1-3} , cicloalquilo- C_{3-6} , cicloalquilo- C_{1-3} -alquileno- C_{1-3} , piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, NH_2 , NHR_6 , NR_6R_7 , $NHCOR_6$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , alquileno- C_{1-3} -O-;

R_1 representa un grupo de fórmula general CHR_1CONHR_2 en la cual

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-3} y

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-3} , cicloalquilo- C_{3-6} , cicloalquilo- C_{1-3} -alquileno- C_{1-3} ;

R_6 y R_7 representan independientemente entre sí un grupo alquilo- C_{1-3} .

Los compuestos de fórmula general (I) pueden presentar uno o varios carbonos asimétricos. Estos pueden existir en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Esos enantiómeros y diastereoisómeros, 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 para el aislamiento 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.

En el marco de la invención, se entiende por:

- C_{t-z} , donde t y z pueden tomar los valores de 1 a 3, 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, lín al 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, 1-metiletilo,

- alquileno, un grupo alquilo bivalente saturado, lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo alquileno- C_{1-3} , representa una cadena carbonada bivalente de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente un metileno, etilano, 1-metiletileno, propileno,

- cicloalquilo, un grupo alquilo cíclico, por ejemplo un grupo cicloalquilo- C_{3-5} , representa un grupo carbonado cíclico de 3 a 5 átomos de carbono, más particularmente un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

- alcoxi, un grupo -O-alquilo de cadena alifática

-12-

saturada, lineal o ramificada,

- tioalquilo, un grupo -S-alquilo de cadena alifática saturada, lineal o ramificada,

- fluoroalquilo, un grupo alquilo en el cual uno o varios átomos de hidrógeno han sido substituidos por un átomo de flúor,

- fluoroalcoxi, un grupo alcoxi en el cual uno o varios átomos de hidrógeno han sido substituidos por un átomo de flúor,

- fluorotioalquilo, un grupo tioalquilo en el cual uno o varios átomos de hidrógeno han sido substituidos por un átomo de flúor,

- átomo de halógeno, un flúor, un cloro, un bromo o un yodo.

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

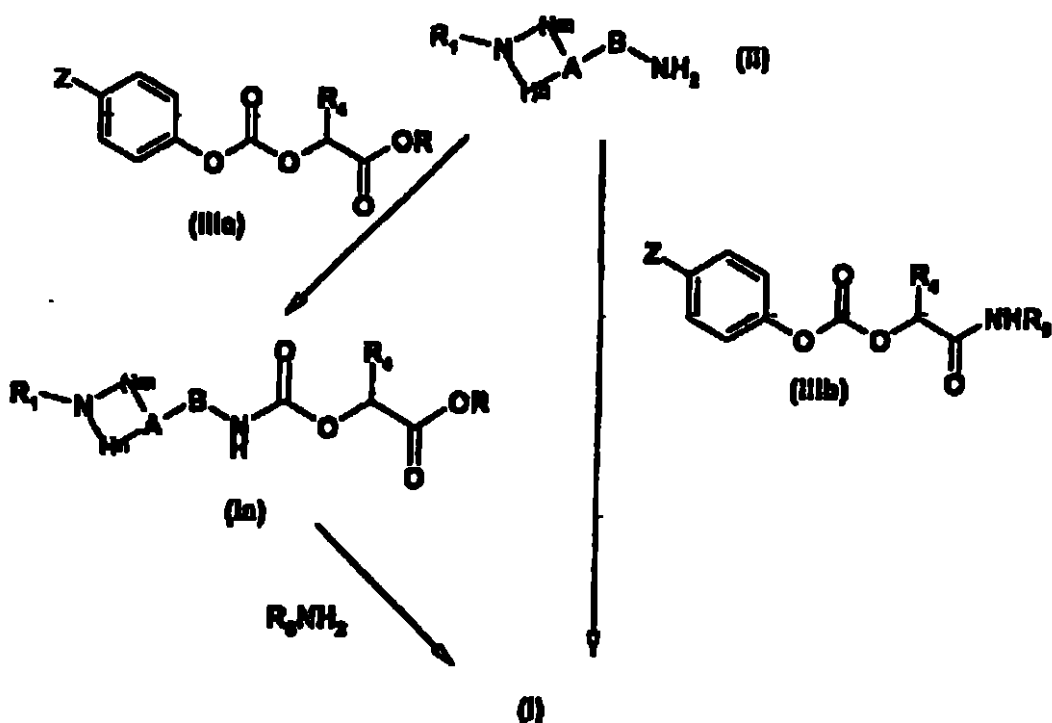
De esta forma, un primer método (esquema 1) consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula general (II), en la cual A, B, R₁, n y m son tal como se los ha definido anteriormente, con un carbonato de fórmula general (IIIa) en la cual Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro, R₂ es tal como se ha definido anteriormente y R representa un grupo metilo o etilo. El carbamato-éster de fórmula general (Ia) obtenido de esa forma se transforma luego en compuesto de fórmula general (I), por aminólisis

por medio de una amina de fórmula general R_2NH_2 en la cual R_2 es tal como se ha definido anteriormente. La reacción de aminólisis puede realizarse en un solvente tal como metanol o en una mezcla de solventes tales como metanol y tetrahidrofurano o metanol y dioxano.

Una variante de obtención de los compuestos de fórmula general (I) (esquema 1) consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula general (II), tal como se la ha definido anteriormente, con un carbonato de fórmula general (IIIb), en la cual Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro y R_4 y R_5 son tal como se los ha definido anteriormente, en un solvente tal como tolueno o dicloroetano, a una temperatura comprendida entre 0 °C y 80 °C.

Los carbonatos de fórmula general (IIIa) y (IIIb) pueden prepararse de acuerdo con cualquier método descrito en la literatura, por ejemplo por reacción de un alcohol de fórmula general $HOCHR_4COOR$ donde R representa un grupo metilo o etilo, o $HOCHR_4CONHR_5$ donde R_4 y R_5 son tal como se los ha definido anteriormente, con cloroformiato de fenilo o 4-nitrofenilo, en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina.

Esquema 1



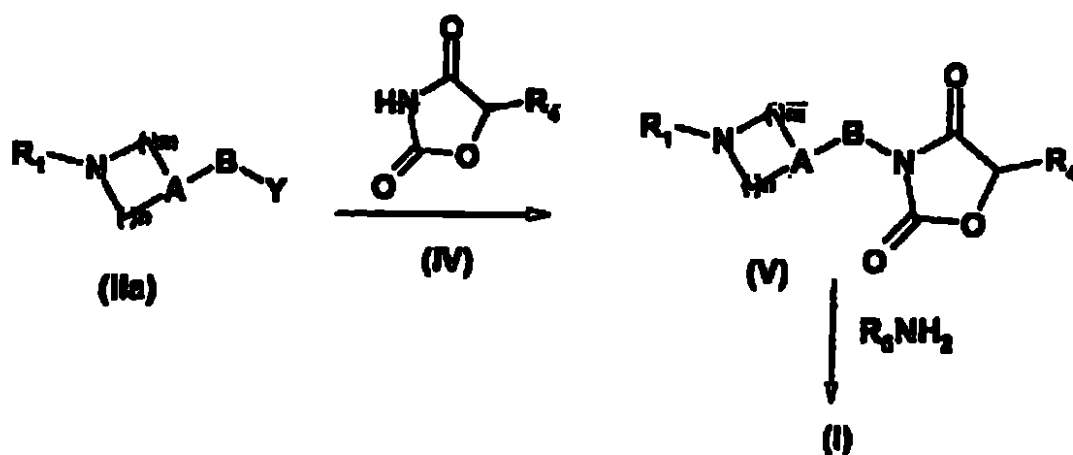
Un segundo método de obtención de los compuestos de fórmula general (I) (esquema 2), consiste en hacer reaccionar un derivado de fórmula general (IIa) en la cual Y representa un grupo hidroxilo, mesilato, tosilato, o un átomo de cloro, de bromo o de yodo, y A, B, R₁, n y m son tal como se los ha definido anteriormente, con una oxazolidin-diona de fórmula general (IV) en la cual R₁ es tal como se ha definido anteriormente, para dar el derivado oxazolidin-diona de fórmula general (V). En el caso en que Y representa un grupo hidroxilo, la puede llevarse a cabo

-15-

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 que Y representa un átomo de cloro, d 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 oxazolidin-diona de fórmula general (V) obtenido de esa forma, se transforma luego en compuesto de fórmula general (I), por aminólisis, por medio de una amina de fórmula general R_5NH_2 en la cual R_5 es tal como se ha definido anteriormente.

Esquema 2



Los compuestos de fórmula general (I), (Ia), (II), (IIa) y (V) en la cual R_1 ha sido substituido por un grupo R'' , también pueden prepararse por reacción de los compuestos de fórmula general (I), (Ia), (II), (IIa) y (V) correspondientes, para los cuales R_1 está substituido por un átomo de cloro, de bromo, de yodo o por un grupo triflato en la posición en la cual el grupo R'' debe ser introducido, con un derivado de ácido aril- o heteroaril-borónico de acuerdo con las condiciones de reacción de Suzuki (Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483) o con un derivado de aril- o de heteroaril-trialquilestanano de acuerdo con las condiciones de reacción de Stille (Angew. Chem. Int. Ed. 1986, 25, 504-524).

Los compuestos de fórmulas generales (II), (IIa) y (IV) 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 allí se describen o que son conocidos por el hombre de oficio.

Las aminas de fórmula general R_3NH_2 están disponibles en el comercio.

La invención, de acuerdo con otro de sus aspectos, tiene también por objeto los compuestos de fórmula (Ia) en la cual n , m , A , B , R_1 y R_2 son tal como se los ha definido anteriormente, y R representa un grupo metilo o etilo. Los compuestos de fórmula (Ia) son útiles como intermediarios de síntesis para la preparación de los compuestos de

fórmula (I).

La invención, de acuerdo con otro de sus aspectos, tiene también por objeto los compuestos de fórmula (V) en la cual n, m, A, B, R₁ y R₂ son tal como se los ha definido anteriormente, y se excluyen los compuestos siguientes:

- * 3-[1-(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)-4-piperidinil]-2,4-oxazolidin-diona
- * 3-[1-(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)-4-piperidinil]-5-metil-2,4-oxazolidin-diona
- * 3-[1-(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)-4-piperidinil]-5-etil-2,4-oxazolidin-diona
- * 3-[1-(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)-4-piperidinil]-5-propil-2,4-oxazolidin-diona
- * 3-[1-(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)-4-piperidinil]-5-(1-metiletil)-2,4-oxazolidin-diona.

Los compuestos de fórmula (V) son útiles como intermediarios de síntesis para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

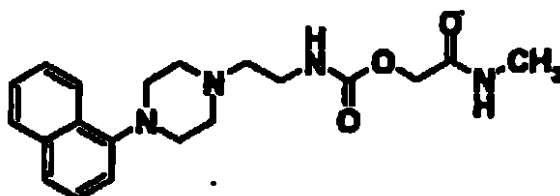
Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de algunos compuestos de la invención. Esos ejemplos no son limitativos y sólo ilustran la invención. Los microanálisis, los espectros I.R. y R.M.N. y/o la LC-MS (*Liquid Chromatography coupled to Mass Spectroscopy*) confirman las estructuras y las purezas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

PF(°C) representa el punto de fusión en grados Celsius. Los números indicados entre paréntesis en los títulos de los ejemplos corresponden a los de la 1^{ra}. columna del cuadro que se presenta más adelante.

Se ha utilizado para la denominación de los compuestos en los siguientes ejemplos, la nomenclatura UICPA (Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada - IUPAC en inglés)).

Ejemplo 1 (Compuesto N° 38)

Clorhidrato de 2-[4-(1-naftil)-1-piperazinil]etil-carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



1.1. 2-[2-[4-(1-naftil)-1-piperazinil]etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Se calienta a 90 °c durante dos horas una suspensión de 1,17 g (5,52 mmoles) de 1-(1-naftil)piperazina (Tetrahedron Letters, 1998, 39 (15), 2219-2222), d 0,99 g (7,15 mmoles) de carbonato de potasio y de 1,68 g (6,62 mmoles) de 2-(2-bromcetil)-1H-isoindol-1, 3 (2H)-diona, en 15 ml de N,N-dimetilformamida.

Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo con acetato de etilo y agua, se separa la fase acuosa, se la extrae tres veces con acetato de etilo, 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 obtenido por cromatografía sobre gel de sílice y se procede a la elución con una mezcla 40/60 de acetato de

etilo y de ciclohexano.

Se obtiene de esta forma 1,14 g de producto puro en forma de aceite.

1.2. 2-(4-(1-naftil)-1-piperazinil)etanamina

Se agrega lentamente a temperatura ambiente a una solución de 1,14 g (2,96 mmoles) de 2-[2-[4-(1-naftil)-1-piperazinil]etil]-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona, preparada en la etapa 1.1., en 15 ml de etanol, 0,17 ml (3,55 mmoles) de hidrazina monohidrato. Luego se lleva la mezcla reaccionante a reflujo durante una hora.

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 con 20 ml de éter y se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante veinte minutos. Se separa nuevamente el insoluble y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre gel de sílica, y se procede a la elución con una mezcla 90/10/1 de diclorometano, metano y amoníaco al 28%.

Se obtienen de esta forma 0,45 g de amina en forma de aceite incoloro.

1.3. [(Feniloxicarbonil)oxi]acetato de etilo

Se agregan lentamente a temperatura ambiente a una solución de 25 g (240 mmoles) de glicolato de etilo y de 55

ml (315 mmoles) de diisopropiletilamina en 500 ml de tolueno, 32 ml (256 mmoles) de cloroformiato de fenilo. Se continua la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas.

Se separa la sal y se concentra el filtrado bajo presión reducida.

Se obtienen 53,7 g de producto aceitoso que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

1.4. {{{2-4-(1-naftil)-1-piperazinil}etil}amino}carbonil oxiacetato de etilo

Se calienta a 50 °C durante 6 horas, una solución de 0,45 g (1,76 mmoles) de 2-[4-(1-naftil)-1-piperazinil] etanamina, preparada en la etapa 1.2., y de 0,48 g (2,16 mmoles) de [(feniloxycarbonil)oxil]acetato de etilo, obtenido en la etapa 1.3., en 15 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 con diclorometano y agua, se separa la fase acuosa, se 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 obtenido por cromatografía sobre gel de sílice, y se procede a la elución con una mezcla 97/3, luego 93/7 de diclorometano y de metanol. 8

-22-

obtienen de esta forma 0,49 g de producto puro en forma de aceite.

1.5. 2 [4-(1-Naftil)-1-piperazinil]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se agrega a una solución de 0,48 g (1,25 mmoles) de [((2-4-(1-naftil)-piperazinil]etil)amino)carbonil]oxiacetato de etilo, preparada en la etapa 1.4., en 5 ml de metanol, 1,9 ml (3,75 mmoles) de una solución de metilamina (2M) en tetrahidrofurano. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora.

Después de concentrar bajo presión reducida, se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre gel de sílice, y se procede a la elución con una mezcla 97/3 de diclorometano y de metanol. Se obtiene un residuo aceitoso que se retoma con una solución de ácido clorhídrico (5N) en isopropanol. Se concentra a seco, luego se recristaliza la sal obtenida con una mezcla 1/1 de acetona y de diisopropiléter.

Se obtienen de esta forma 0,23 g de producto puro, monoclórhidrato, en forma de sólido blanco.

LC-MS: $M+H^+$ = 371

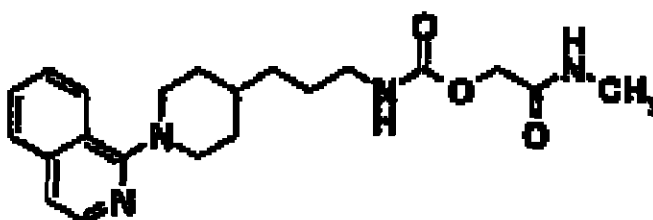
PF (°C): 166 °C

RMN¹H (DMSO) δ (ppm): 2,55 (d, 3H); 3,20-3,75 (masivo, 12H); 4,40 (s, 2H); 7,10 (d, 1H); 7,35-7,70 (masivo, 4H); 7,80-8,05 (masivo, 2H); 9,15 (dd, 1H); 10,90 (amplio s,

1H).

Ejemplo 2 (Compuesto N° 157)

Clorhidrato de 3-[1-(1-isoquinolinil)-4-piperidinil] propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



2.1. 2-[1-(1-Isoquinolinil)-4-piperidinil]etanol

Se introducen bajo atmósfera inerte 4,17 g (25,50 mmoles) de 1-cloroisoquinolina, 3,62 g (28 mmoles) de 2-(4-piperidinil)etanol, 5,90 g (61,20 mmoles) de terbutilato de sodio y 0,476 g (0,765 mmol) de BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) en suspensión en 50 ml de tolueno. Se agregan luego 0,233 g (0,255 mmol) de dipaladio tris(dibencilidén acetona). Después se lleva la mezcla reaccionante a reflujo durante 12 horas.

Se separan las sales por filtración sobre Celite, luego, se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se retoma el residuo con acetato de etilo y agua, se separa la fase acuosa, se la extrae dos veces con acetato d etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se las seca sobre

-24-

sulfato de sodio. Después de la evaporación del solvente, se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre gel de sílica, y se procede a la elución con una mezcla 97/3 de diclorometano y de metanol.

Se obtienen 3,34 g de producto en forma de pasta gris.

2.2. 1-[4-(2-Cloroetil)-1-piperidinil]isoquinolina

Se agregan, gota a gota, a una solución de 3,09 g (12,10 mmoles) de 2-[1-(1-isoquinolinil)-4-piperidinil] etanol, preparada en la etapa 2.1., en 30 ml de diclorometano, 2,20 ml (30,10 mmoles) de cloruro de tionilo. La mezcla reaccionante se lleva luego a $\times$ flujo durante 5 horas.

Se concentra a seco bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 40 ml de diclorometano y 30 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio (1M). Se separa la fase acuosa, se la extrae dos veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se las seca sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se obtienen 2,70 g de producto en forma de pasta marrón utilizada tal cual en la etapa siguiente.

2.3. 3-[1-(1-Isoquinolinil)-4-piperidinil]propanenitrilo

Se agregan en pequeñas porciones a una suspensión de

-25-

2,63 g (9,57 mmol) de 1-[4-(2-cloroetil)-1-piperidinil]isoquinolina, preparada en la etapa 2.2., y de 0,048 g (0,29 mmol) de yoduro de potasio en 30 ml de dimetilsulfóxido, 0,63 g (9,57 mmol) de cianuro de potasio. La mezcla reaccionante se lleva luego aproximadamente a 120 °C durante 16 horas.

Se deja que vuelva a temperatura ambiente, luego se agregan 90 ml de agua y de acetato de etilo. Se separa la fase acuosa, se la extrae tres veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se las seca sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido de esa forma por cromatografía sobre gel de sílice, y se procede a la elución con una mezcla 30/70 de acetato de etilo y de ciclohexano.

Se obtienen 0,77 g de producto en forma de sólido amarillo.

PF (°C): 141-143 °C

2.4. 3-[1-(1-Isoquinolinil)-4-piperidinil]propanamina

Se agrega, gota a gota, a una suspensión de 0,22 g (5,80 mmol) de hidruro de litio y aluminio en 8 ml de tetrahidrofurano, una solución de 0,77 g (2,90 mmol) de 3-[1-(1-Isoquinolinil)-4-piperidinil]propanenitrilo, preparada en la etapa 2.3., en 16 ml de tetrahidrofurano.

-26-

La mezcla reaccionante se lleva luego a reflujo durante 5 horas.

Se enfría el medio reaccionante aproximadamente a 0 °C, luego se agregan lentamente 15 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio (1M). Se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego, se agrega en pequeñas porciones sulfato de sodio húmedo. Se separan las sales por filtración sobre papel, luego se deja decantar. Se extrae la fase acuosa tres veces con acetato de etilo, se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido de esa forma por cromatografía sobre gel de sílica, y se procede a la elución con una mezcla 93/7/0,7 de diclorometano, metano y amoníaco al 28%.

Se obtienen 0,329 g de producto en forma de aceite amarillo, que cristaliza a temperatura ambiente.

2.5. {(3-[1-(1-Isoquinolinil)-4-piperidinil]propil]amino) carbonil]oxiacetato de etilo

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.4.). A partir de 0,350 g (1,30 mmoles) de 3-[1-(1-Isoquinolinil)-4-piperidinil]propanamina, obtenida en la etapa 2.4., y de 0,32 g (1,43 mmoles) de [(feniloxycarbonil)oxil]acetato de etilo, preparado en la etapa 1.3. del ejemplo 1, y después de cromatografiar sobre

8x

-27-

gel de sílice y de proceder a la elución con una mezcla 20/80, luego 30/70 de acetato de etilo y de ciclohexano, se obtienen 0,383 g de producto en forma de pasta amarilla.

2.6. 3-[1-(1-Isoquinolinil)-4-piperidinil]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.5.). A partir de 0,380 g (0,95 mmol) de [3-[1-(1-isoquinolinil)-4-piperidinil]propil]amino)carbonil]oxiacetato de etilo, obtenido en la etapa 2.5., y de 4,8 ml (9,51 mmoles) de una solución de metilamina (2M) en tetrahidrofurano, y después de cromatografiar sobre gel de sílice y de proceder a la elución con una mezcla 98/2, luego 95/5 de diclorometano y de metanol, se obtienen 0,277 g de producto en forma de aceite. Se retoma luego ese residuo aceitoso con una solución de ácido clorhídrico (5N) en isopropanol, se filtra la sal formada, luego se la lava con acetato de etilo.

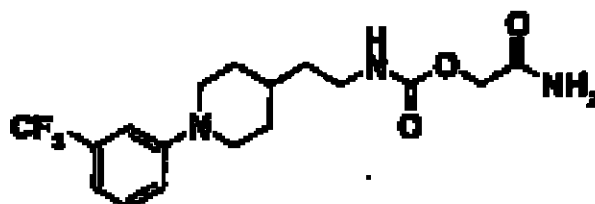
Se obtienen, después de secar al vacío aproximadamente a 40 °C, 0,204 g de clorhidrato en forma de sólido blanco amorfo.

LC-MS: M+H = 385

RMN ¹H (DMSO+D₂O) δ (ppm): 1,30 (m, 2H); 1,40-1,80 (masivo, 5H); 1,90 (amplio d, 2H); 2,60 (s, 3H); 3,05 (m, 2H); 3,40 (t, 2H); 4,05 (amplio d, 2H); 4,30 (s, 2H); 7,50 (d, 1H); 7,80 (m, 2H); 7,95 (t, 1H); 8,05 (d, 1H); 8,20 (d, 1H).

Ejemplo 3 (Compuesto N° 44)

2-(1-[3-(Trifluorometil)fenil]-4-piperidinil)-etilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo



3.1. 2-(1-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinil)etanol

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 2 (etapa 2.1.). A partir de 25,6 g (113,90 mmoles) de 1-bromo-3-(trifluorometil)-benceno, de 17,66 g (136,60 mmoles) de 2-(4-piperidinil)-etanol, de 26,24 g (273 mmoles) de terbutilato de sodio, de 2,12 g (3,41 mmoles) de BINAP y de 1,04 g (1,14 mmoles) de dipaladio tris(dibencilideno acetona), y después de cromatografiar sobre gel de sílice y de proceder a la elución con una mezcla 25/75 de acetato de etilo y de ciclohexano, se obtienen 17,90 g de un residuo aceitoso anaranjado. Después, se retoma ese residuo con 100 ml de metanol, luego se agrega una solución de 4,24 g de hidróxido de potasio en 15 ml de metanol y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentra bajo presión reducida, luego se retoma el residuo con cloroformo y con una solución acuosa de ácido clorhídrico (1N). Se separa la

-29-

fase orgánica, se la seca sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se obtienen 14 g de producto En forma de aceite amarillo oscuro utilizado tal cual en la etapa siguiente.

3.2. Metanosulfonato de 2-(1-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinil)etilo

Se agrega, gota a gota, bajo atmósfera inerte a una solución de 2 g (7,32 mmoles) de 2-(1-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinil)etanol, obtenida en la etapa 3.1., y de 1,53 ml (10,98 mmoles) de trietilamina en 40 ml de diclorometano, enfriada aproximadamente a 0 °C, una solución de 1 g (8,78 mmoles) de cloruro de mesilo en 5 ml de diclorometano. Se continúa la agitación a 0 °C durante una hora, luego a temperatura ambiente durante dos horas.

Se agrega agua al medio reaccionante, se separa la fase acuosa, se la extrae tres veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se las seca sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida.

Se obtienen de esta forma 2,5 g de producto En forma de aceite utilizado tal cual en la etapa siguiente.

3.3. 3-(2-(1-(3-(Trifluorometil)fenil)-4-piperidinil)etil)-1,3-oxazolidin-2,4-diona

Se lleva a reflujo durante 12 horas, bajo atmósfera

-30-

inerte, una solución de 2,2 g (6,545 mmoles) de metano sulfonato de 2-{1-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinil}etilo, preparada en la etapa 3.2., de 0,694 g (6,87 mmoles) de 1,3-oxazolidin-2,4-diona (J. Med. Chem., 1991, 34, 1538-1544) y de 1,5 g (13,09 mmoles) de 1,1,3,3-tetrametilguanidina, en 30 ml de tetrahidrofurano.

Se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo con diclorometano y agua, se separa la fase acuosa, se la extrae dos 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 obtenido por cromatografía sobre gel de sílice, y se procede a la elución con una mezcla 20/80, luego 40/60 de acetato de etilo y de ciclohexano.

Se obtiene 1,61 g de producto puro en forma de aceite.

3.4. 2-{1-[3-(Trifluorometil)fenil]-4-piperidinil}etilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo

Se agregan a una solución de 0,77 g (2,16 mmoles) de 3-{2-[1-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinil}etil)-1,3-oxazolidin-2,4-diona, obtenida en la etapa 3.3., en 10 ml de una mezcla 1/1 de metanol y de tetrahidrofurano, 9,3 ml (64,82 mmoles) de una solución de amoníaco (7N) en metanol. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 24

horas.

Después de concentrar bajo presión reducida, se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre gel de sílice, y se procede a la elución con una mezcla 97/3, luego 95/5 de diclorometano y de metanol, seguida de una recristalización en una mezcla de acetato de etilo y de diisopropiléter.

Se obtienen 0,370 g de producto puro en forma de sólido blanco.

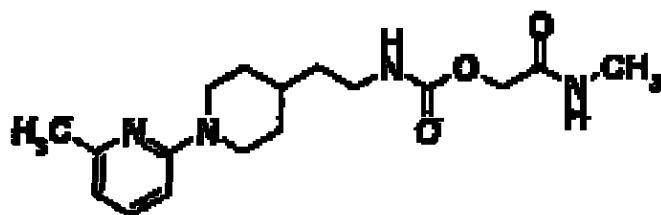
LC-MS: M+H = 374

PF (°C): 140-142 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,30-1,55 (masivo, 5H); 1,30 (amplio d, 2H); 2,80 (t, 2H); 3,35 (q, 2H); 3,30 (amplio d, 2H); 4,60 (s, 2H); 4,90 (amplio s, 1H); 5,55 (amplio s, 1H); 6,05 (amplio s, 1H); 7,10 (m, 3H); 7,35 (t, 1H).

Ejemplo 4 (Compuesto N° 47)

Clorhidrato de 2-[1-(6-metil-2-piridinil)-4-piperidinil]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



4.1. 2-[1-(6-Metil-2-piridinil)-4-piperidinil]etanol

Se introduce en un autoclave, 1 g (7,74 mmoles) de 2-(4-piperidinil)etanol y 0,987 g (7,74 mmoles) de 2-cloro-6-metilpiridina. Luego se calienta 130 °C durante 17 horas.

Se deja que vuelva a temperatura ambiente, luego se retona la mezcla reaccionante con cloroformo y con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se separa la fase acuosa, se la extrae dos veces con cloroformo, se lavan las fases orgánicas reunidas con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se las seca sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida.

Se obtiene de esta forma 1,21 g de producto En forma de un líquido naranja utilizado tal cual en la etapa siguiente.

4.2. Metancsulfonato de 2-[1-(6-metil-2-piridinil)-4-piperidinil]etilo

Se procede tal como se ha descripto en el ejemplo 3 (etapa 3.2.). A partir de 0,661 g (3 mmoles) de 2-[1-(6-metil-2-piridinil)-4-piperidinil]etanol, obtenido en la etapa 4.1., de 0,378 g (3,30 mmoles) de cloruro de mesilo y de 0,63 ml (4,50 mmoles) de trietilamina, se obtienen 0,779 g de producto en forma de aceite naranja que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

4.3. 3-{2-[1-(6-Metil-2-piridinil)-4-piperidinil]etil}-1,3-oxazolidin-2,4-diona

Se procede de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 3 (etapa 3.3.). A partir de 0,776 g (2,60 mmoles) de metanosulfonato de 2-[1-(6-metil-2-piridinil)-4-piperidinil]etilo, obtenido en la etapa 4.2., de 0,315 g (3,12 mmoles) de 1, 3-oxazolidin-2,4 -diona y de 0,65 ml (5,20 mmoles) de 1,1,3,3-tetrametilguanidina, y después de cromatografiar sobre gel de sílice y de proceder a la elución con una mezcla 30/70 de acetato de etilo y de ciclohexano, se obtienen 0,76 g de producto puro en forma de aceite amarillo.

4.4. 2-[1-(6-Metil-2-piridinil)-4-piperidinil]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se procede de acuerdo con el modo operatorio descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.5.). A partir de 0,941 g (2,77 mmoles) de 3-{2[1-(6-metil-2-piridinil)-4-piperidinil]etil}-1,3-oxazolidin-2,4-diona, obtenido en la etapa 4.3., y de 6,9 ml (13,86 mmoles) de una solución de metilamina (2M) en tetrahidrofurano, se obtienen 0,598 g de producto puro en forma de aceite, después de cromatografiar sobre gel de sílice, y se procede a la elución con una mezcla 95/5 de diclorometano y de metanol. Ese residuo aceitoso se retoma luego con una solución de ácido clorhídrico (5N) en isopropanol, se filtra la sal formada, después se la lava

sucesivamente con acetona, luego con éter.

Se obtienen, después de secar al vacío aproximadamente a 80 °C, 0,492 g de clorhidrato en forma de polvo blanco.

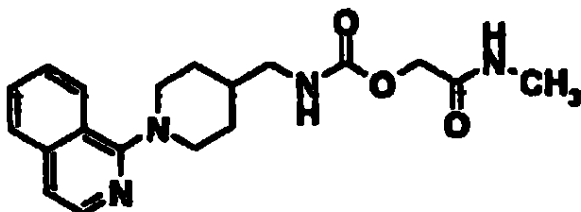
LC-MS: M+H = 335

PF (°C): 95-100 °C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 0,95-1,45 (masivo, 4H); 1,60 (m, 1H); 1,80 (amplio d, 2H); 2,40 (s, 3H); 2,60 (s, 3H); 2,90-3,20 (masivo, 4H); 4,10 (amplio d, 2H); 4,30 (s, 2H); 6,70 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,75 (dd, 1H).

Ejemplo 5 (Compuesto N° 154)

Clorhidrato de [1-(1-isoquinolinil)-4-piperidinil] metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxostilo



5.1. [1-(1-Isoquinolinil)-4-piperidinil]metanol

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 2 (etapa 2.1.). A partir de 2,50 g (15,28 mmoles) de 1-cloroisoquinolina, de 1,94 g (136,6 mmoles) de 4-piperidinilmetanol, de 3,53 g (36,67 mmoles) de terbutilato de sodio, de 0,285 g (0,46 mmol) de BINAP y de 0,140 g (0,15 mmol) de dipaladio tris(dibenciliden acetona), y

-35-

después de cromatografiar sobre gel de sílice y de proceder a la elución con una mezcla 98/2/0,2, luego 95/5/0,5 de diclorometano, de metanol y de amoniaco al 28%, se obtienen 2,40 g de producto puro en forma de aceite naranja viscoso.

5.2. 3-([1-(1-Isoquinolinil)-4-piperidinil]metil)-1,3-oxazolidin-2,4-diona

Se agrega, gota a gota bajo atmósfera inerte a una solución de 2,4 g (9,95 mmoles) de [1-(1-isoquinolinil)-4-piperidinil]metanol, preparada en la etapa 5.1., de 2,87 g (10,94 mmoles) de trifenilfosfina y de 1,21 g (11,93 mmoles) de 1,3-oxazolidin-2,4-diona en 40 ml de tetrahidrofurano, enfriada aproximadamente a -10 °C, una solución de 2,01 g (9,95 mmoles) de diisopropilazodicarboxilato (DIAD) en 5 ml de tetrahidrofurano, manteniendo simultáneamente la temperatura del medio reaccionante entre -10 °C y 0 °C. Se continúa la agitación a 0 °C durante 1 hora, luego a 25 °C durante 18 horas.

Se concentra bajo presión reducida, se retoma el residuo con diclorometano y 10 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 5%. Se separa la fase acuosa, luego se la extrae 2 veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas y se las lava sucesivamente con una solución acuosa de ácido clorhídrico (1N), luego con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con una

-36-

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 obtenido de esa forma por cromatografía sobre gel de sílice, y se procede a la elución con una mezcla 99/1/0,1, luego 98/2/0,2 de diclorometano, de metanol y de amoníaco al 28%.

Se obtienen de esta forma 3,57 g de oxazolidín-diona en forma de pasta naranja.

5.3. [1-(1-Isoquinolinil)-4-piperidinil]metilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se procede de acuerdo con el modo operatorio descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.5.). A partir de 3,57 g (10,97 mmoles) de 3-{ [1-(1-isoquinolinil)-4-piperidinil]metil}-1,3-oxazolidín-2,4-diona, obtenida en la etapa 5.2., y de 27 ml (54,86 mmoles) de una solución de metilamina (2M) en tetrahidrofurano, y después de cromatografiar sobre gel de sílice y de proceder a la elución con una mezcla 95/5/0,5 de diclorometano, de metanol y de amoníaco al 28%, se obtienen 0,90 g de producto puro en forma de pasta amarilla. Después, se retoma ese residuo con una solución de ácido clorhídrico (5N) en isopropanol, se filtra la sal formada, luego se la lava con acetona.

Se obtienen, después de secar al vacío aproximadamente a 80 °C, 0,728 g de clorhidrato en forma de sólido

-37-

amarillo pálido.

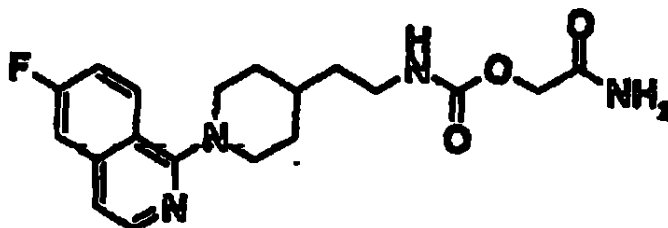
LC-MS: M+H = 357

PF (°C): 208-212 °C (descomposición)

RMN ¹H (D₂O) δ (ppm): 1,55 (m, 2H) (s, 3H); 3,20 (amplio d, 2H); 3,45 (t, 2H); 4,10 (amplio d, 2H); 4,50 (s, 2H); 7,35 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,90 (d, 2H); 8,20 (d, 1H).

Ejemplo 6 (Compuesto N° 158)

2-[1-(6-Fluoro-1-isoquinolinil)-4-piperidinil]etilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo



6.1. 2-[1-(6-Fluoro-1-isoquinolinil)-4-piperidinil]etanol

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 4 (etapa 4.1.). A partir de 1,52 g (8,39 mmoles) de 1-cloro-6-fluoroisoquinolina y de 1,20 g (9,23 mmoles) de 2-(4-piperidinil)etanol, y después de cromatografiar sobre gel de sílice y de proceder a la elución con una mezcla 95/5/0,5 de diclorometano, de metanol y de amoníaco al 28%, se obtienen 0,90 g de producto puro en forma d pasta

amarilla.

6.2. Metanosulfonato de 2-[1-(6-fluoro-1-isoquinolinil)-4-piperidinil]etilo

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 3 (etapa 3.2.). A partir de 1,47 g (5,36 mmoles) de 2-[1-(6-fluoro-1-isoquinolinil)-4-piperidinil]etanol, obtenido en la etapa 6.1., de 0,675 g (5,89 mmoles) de cloruro de mesilo y de 1,13 ml (8,04 mmoles) de trietilamina, se obtienen 1,90 g de producto en forma de aceite utilizado tal cual en la etapa siguiente.

6.3. 13-(2-[1-(6-Fluoro-1-isoquinolinil)-4-piperidinil]etil 1,3-oxazolidine-2,4-diona

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 3 (etapa 3.3.). A partir de 1,90 g (5,10 mmoles) de metanosulfonato de 2-[1-(6-fluoro-1-isoquinolinil)-4-piperidinil]etilo, obtenido en la etapa 6.2., de 0,62 g (6,13 mmoles) de 1, 3-oxazolidin-2,4-diona y de 1,30 ml (10,21 mmoles) de 1,1,3, 3-tetrametilguanidina, y después de cromatografiar sobre gel de sílice y de proceder a la elución con una mezcla 40/60 de acetato de etilo y de ciclohexano, se obtiene 1,34 g de producto puro en forma de sólido amorfo blanco.

6.4. 2- [1- (6-Fluoro-1-isoquinolinil) -4-piperidinil]

carbamato de 2-amino-2-oxoetilo

Se procede de acuerdo con el modo operatorio descrito en el ejemplo 3 (etapa 3.4.). A partir de 0,597 g (1,67 mmoles) de 3-(2-[1-(6-fluoro-1-isoquinolinil)-4-piperidinil]etil)1,3-oxazolidin-2,4-diona, obtenida en la etapa 6.3., y de 14,30 ml (100,20 mmoles) de una solución de amoníaco (7M) en metanol, y después de cromatografiar sobre gel de sílice y de proceder a la elución con una mezcla 95/5 de diclorometano y de metanol, seguida de una recristalización en diisopropiléter, se obtienen 0,168 g de producto puro en forma de sólido blanco.

LC-MS: M+H = 375

PF (°C): 135-139 °C

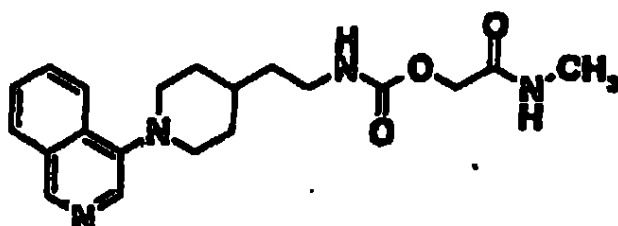
RMN ¹H (DMSO) δ (ppm): 1,20-1,70 (masivo, 3H); 1,80 (amplio d, 2H); 2,85 (t, 2H); 3,10 (amplio d, 2H); 3,70 (amplio d, 2H); 4,30 (s, 2H); 6,95-7,20 (masivo, 3H); 7,30 (d, 1H); 7,45 (td, 1H); 7,60 (dd, 1H); 8,10 (m, 2H).

Ejemplo 7 (Compuesto N° 172)

Clorhidrato de 2-[1-(4-isoquinolinil)-4-piperidinil]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Rj
97

-40-



7.1. 2-[1-(4-isoquinolinil)-4-piperidinil]etanol

Se procede de acuerdo con el protocolo descrito en el ejemplo 2 (etapa 2.1.). A partir de 1 g (4,81 mmoles) de 4-bromoisoquinolina, de 0,683 g (5,29 mmoles) de 2-(4-piperidinil)etanol, de 1,11 g (11,50 mmoles) de terbutilato de sodio, de 0,090 g (0,144 mmol) de BINAP y de 0,044 g (0,048 mmol) de dipaladio tris(dibenciliden acetona), y después de cromatografiar sobre gel de sílice y de proceder a la elución con una mezcla 97/3, luego 95/5 de diclorometano y de metanol, se obtienen 0,810 g de producto en forma de un líquido verde viscoso.

7.2. 3-(2-[1-(4-isoquinolinil)-4-piperidinil]etil)1,3-oxazolidin-2,4-diona

Se utiliza el modo operatorio descrito en el ejemplo 5 (etapa 5.2.). A partir de 0,901 g (3,12 mmoles) de 2-[1-(4-isoquinolinil)-4-piperidinil]etanol, preparado en la etapa 7.1., de 0,902 g (3,44 mmoles) de trifenilfosfina, de 0,379 g (3,75 mmoles) de 1, 3-oxazolidin-2,4-diona, y de 0,632 g (3,12 mmoles) de diisopropilazodicarboxilato

(DIAD), y después de cromatografiar sobre gel de sílice y de proceder a la elución con una mezcla 98/2 de diclorometano y de metanol, se obtiene 1 g de producto en forma de pasta verde.

7.3. 2-[1-(4-Isoquinolinil)-4-piperidinil]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se utiliza el modo operatorio descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.5.). A partir de 1 g (2,95 mmoles) de 3-[2-[1-(4isoquinolinil)-4-piperidinil]etil]1,3-oxazolidin-2,4-diona, obtenida en la etapa 7.2., y de 7,40 ml (14,73 mmoles) de una solución de metilamina (2M) en tetrahidrofurano, y después de cromatografiar sobre gel de sílice y de proceder a la elución con una mezcla 95/5 de diclorometano y de metanol, se obtienen 0,410 g de producto puro en forma de sólido amorfo blanco. Luego se retoma ese residuo aceitoso con una solución de ácido clorhídrico (5N) en isopropanol, se filtra la sal formada, luego se la lava sucesivamente con acetona, luego con diisopropiléter.

Se obtienen, después de secar al vacío aproximadamente a 90 °C, 0,359 g de clorhidrato en forma de sólido amarillo.

LC-MS: M+H = 371

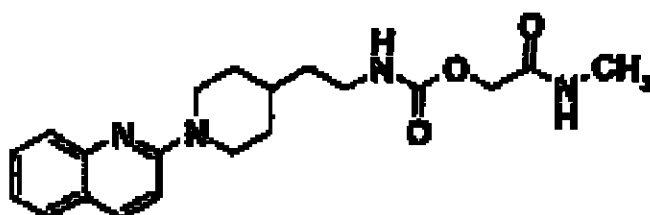
PF (°C): 205-210 °C

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm): 1,30-1,70 (masivo, 5H); 1,90 (amplio d, 2H); 2,60 (d, 3H); 2,90 (t, 2H); 3,15 (m, 2H); 3,50

{amplio d, 2H}; 4,35 (s, 2H); 7,25 {amplio t, 1H}; 7,80 (amplio s, 1H); 6,0 (dd, 1H); 8,05-8,30 (masivo, 3H); 8,45 (d, 1H); 9,45 (s, 1H).

Ejemplo 8 (Compuesto N° 126)

2-[1-(2-quinolinil)-4-piperidinil]etilcarbamato de 2(metilamino)2-oxoetilo



8.1. 2-[1-(2-quinolinil)-4-piperidinil]etanol

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 4 (etapa 4.1.). A partir de 2 g (12,20 mmoles) de 2-cloroquinolina y de 1,58 g (12,20 mmoles) de 2-(4-piperidinil)etanol, y después de cromatografiar sobre gel de sílice y de proceder a la elución con una mezcla 98/2/0,2, luego 95/5/0,5 de diclorometano, de metanol y de amoníaco al 28%, se obtienen 2,36 g de producto puro en forma de aceite amarillo pálido que cristaliza a temperatura ambiente.

8.2. 3{2-[1-(2-quinolinil)-4-piperidinil]etil-1,3-oxazolidín-2,4-diona

Se procede de acuerdo con el modo operatorio descrito

en el ejemplo 5 (etapa 5.2.). A partir de 2,22 g (8,65 mmoles) de 2-[1-(2-quinolinil)-4-piperidinil]etanol, preparado en la etapa 8.1., de 2,50 g (9,52 mmoles) de trifenilfosfina, de 1,05 g (10,38 mmoles) de 1,3-oxazolidin-2,4-diona, y de 1,75 g (8,65 mmoles) de diisopropilazodicarboxilato (DIAD), y después de cromatografiar sobre gel de sílice y de proceder a la elución con una mezcla 30/70, luego 40/60 de acetato de etilo y de ciclohexano, se obtienen 2,63 g de producto en forma de sólido amorfo blanco.

8.3. 2-[1-(2-quinolinil)-4-piperidinil]etilcarbamato de 2-(metilamino)2-oxoetilo

Se procede de acuerdo con el modo operatorio descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.5.). A partir de 1,5 g (4,42 mmoles) de 3(2-[1-(2-quinolinil)-4-piperidinil]etil)-1,3-oxazolidin-2,4-diona, obtenida en la etapa 8.2., y de 11 ml (22,10 mmoles) de una solución de metilamina (2M) en tetrahidrofurano, y después de cromatografiar sobre gel de sílice y de proceder a la elución con una mezcla 98/2/0,2, luego 95/5/0,3 de diclorometano, de metanol y de amoníaco al 28%, seguida de una cristalización en acetato de etilo, se obtienen 0,405 g de producto puro en forma de sólido blanco.

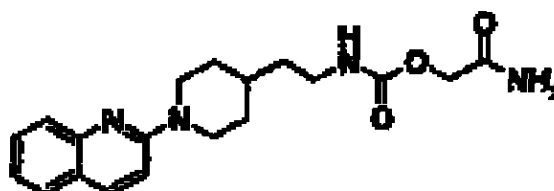
LC-MS: M+R = 371 PF (°C): 126-128 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,20-1,60 (masivo, 5H); 1,85

(amplio d, 2H); 2,85 (d, 3H); 3, 0 (amplio t, 2H); 3,30 (amplio q, 2H); 4,55 (amplio d, 2H); 4,60 (s, 2H); 4,85 (amplio s, 1H); 6,10 (amplio s, 1H); 7, 0 (d, 1H); 7,20 (t, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,70 (d, 1H); 7,90 (d, 1H).

Ejemplo 9 (Compuesto N° 127)

2-[1-(2-Quinolinil)-4-piperidinil]etilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo



Se procede de acuerdo con el modo operatorio descrito en el ejemplo 3 (etapa 3.4.). A partir de 1,14 g (3,36 mmoles) de 3{2-[1-(2-quinolinil)-4-piperidinil]etil}-1,3-oxazolidin-2,4-diona, descrito en el ejemplo 8 (etapa B.2.), y de 9,60 ml (67,20 mmoles) de una solución de amoníaco (7M) en metanol, y después de cromatografiar sobre gel de sílice y de proceder a la elución con una mezcla 95/5 de diclorometano y de metanol, seguida de una recristalización en acetato de etilo, se obtienen 0,360 g de producto puro en forma de sólido blanco.

LC-MS: M+H = 357

PF (°C): 135-137 °C

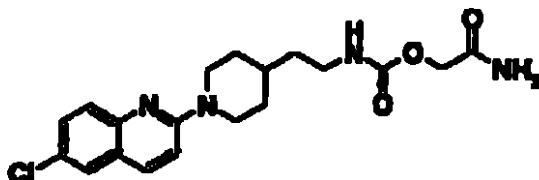
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,15-1,70 (masivo, 5H); 1,85

-45-

{amplio d, 2H}; 2,95 (t, 2H); 3,35 (q, 2H); 4,55 (amplio d, 2H); 4,60 (s, 2H); 4,85 (amplio s, 1H); 5,55 (amplio s, 1H); 6,05 (amplio s, 1H); 7,0 (d, 2H); 7,20 (t, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,90 (d, 1H).

Ejemplo 10 (Compuesto N° 137)

2-[1-(6-Cloro-2-quinolinil)-4-piperidinil]etilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo



10.1. 2-[1-(6-Cloro-2-quinolinil)-4-piperidinil]etanol

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 4 (etapa 4.1.). A partir de 2 g (10,10 mmols) de 2,6-dicloroquinolina y de 1,44 g (11,10 mmols) de 2-(4-piperidinil)etanol, y después de cromatografiar sobre gel de sílice y de proceder a la elución con una mezcla 98/2 de diclorometano y de metanol, se obtienen 2,54 g de producto puro en forma de sólido blanco.

10.2. Metanosulfonato de 2-[1-(6-cloro-2-quinolinil)-4-piperidinil]etilo

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 3 (etapa 3.2.). A partir de 2,49 g (8,56 mmols) de 2-[1-

{6-cloro-2-quinolinil}-4-piperidinil} etanol, obtenido en la etapa 10.1., de 1,09 g (9,42 mmoles) de cloruro de mesilo y de 1,81 ml (12,84 mmoles) de trietilamina, se obtienen 3,10 g de producto en forma de aceite, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

10.3. 3-{2-[1-(6-Cloro-2-quinolinil)-4-piperidinil]etil} 1,3-oxazolidin-2,4-diona

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 3 (etapa 3.3.). A partir de 3 g (8,13 mmoles) de metanosulfonato de 2-[1-(6-cloro-2-quinolinil)-4-piperidinil]etilo, obtenido en la etapa 10.2., de 1,09 g (10,8 mmoles) de 1,3-oxazolidin-2,4-diona y de 2,30 ml y después de cromatografiar sobre gel de sílica y de proceder a la elución con una mezcla 98/2 de diclorometano y 2 metanol, se obtienen 2,57 g de producto.

10.4. 2-[1-(6-Cloro-2-quinolinil)-4-piperidinil] etilcarbamato de 2-amino-2-cxoetilo

Se procede de acuerdo con el modo operatorio descrito en el ejemplo 3 (etapa 3.4.). A partir de 1,28 g (3,42 mmoles) de 3-{2-[1-(6-cloro-2-quinolinil)-4-piperidinil]etil}1,3-oxazolidin-2,4-diona, obtenida en la etapa 10.3., y de 22,10 ml (154,08 mmoles) de una solución de amoníaco (7M) en metanol, y después de la cristalización en etanol, se obtienen 0,64 g de producto puro en forma de sólido

blanco.

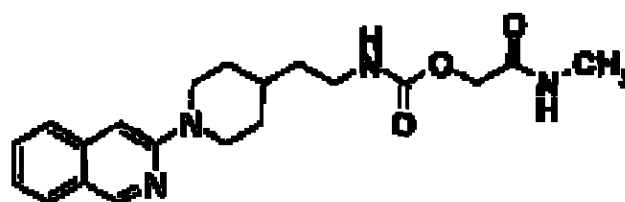
LC-MS: $M+H = 391$

FF ($^{\circ}C$): 189-191 $^{\circ}C$

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm): 1,10 (m, 2H); 1,40 (m, 2H); 1,60 (m, 1H); 1,80 (amplio d, 2H); 2,90 (amplio t, 2H); 3,05 (m, 2H); 4,30 (s, 2H); 4,50 (amplio d, 2H); 7,15 (m, 3H); 7,25 (d, 1H); 7,50 (m, 2H); 7,75 (d, 1H); 7,95 (d, 1H).

Ejemplo 11 (Compuesto N $^{\circ}$ 155)

2-[1-(3-Isoquinolinil)-4-piperidinil]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



11.1. 2-[1-(3-Isoquinolinil)-4-piperidinil]etanol

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 4 (etapa 4.1.). A partir de 1 g (6,11 mmoles) de 3-cloroisoquinolina y de 0,869 g (6,72 mmoles) de 2-(4-piperidinil)etanol, y después de cromatografiar sobre gel de sílice y de proceder a la elución con una mezcla 98/2 de diclorometano y de metanol, se obtienen 0,34 g de producto puro en forma de aceite.

11.2. Metanosulfonato de 2-[1-(3-isoquinolinil)-4-piperidinil]etilo

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 3 (etapa 3.2.). A partir de 0,34 g (1,33 mmoles) de 2-[1-(3-isoquinolinil)-4-piperidinil]etanol, obtenido en la etapa 11.1., de 0,18 g (1,59 mmoles) de cloruro de mesilo y de 0,30 ml (1,99 mmoles) de trietilamina, se obtienen 0,44 g de producto en forma de aceite utilizado tal cual en la etapa siguiente.

11.3. 3-(2-[1-(3-isoquinolinil)-4-piperidinil]etil)-1,3-oxazolidin-2,4-diona

Se procede de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 3 (etapa 3.3.). A partir de 0,44 g (1,32 mmoles) de metanosulfonato de 2-[1-(3-isoquinolinil)-4-piperidinil]etilo, obtenido en la etapa 11.2., de 0,16 g (1,58 mmoles) de 1,3-oxazolidin-2,4-diona y de 0,30 g (2,63 mmoles) de 1,1,3,3-tetrametilguanidina, y después de cromatografiar sobre gel de sílice y se procede a la elución con una mezcla 98/2 de diclorometano y de metanol, se obtienen 0,25 g de producto.

11.4. 2-[1-(3-Isoquinolinil)-4-piperidinil]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se procede de acuerdo con el modo operatorio descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.5.). A partir de 0,24 g (0,71

-49-

mmol) de 3-{2-[1-(3-isoquinolinil)-4-piperidinil]etil}-1,3-oxazolidin-2,4-diona, obtenido en la etapa 11.3., y de 1,9 ml (3,53 mmoles) de una solución de metilamina (2M) en tetrahidrofurano, y después de cromatografiar sobre gel de sílice y se procede a la elución con una mezcla 98/2, luego 96/4 de diclorometano y de metanol, seguida de una cristalización en diisopropiléter, se obtienen 0,16 g de producto puro en forma de sólido blanco.

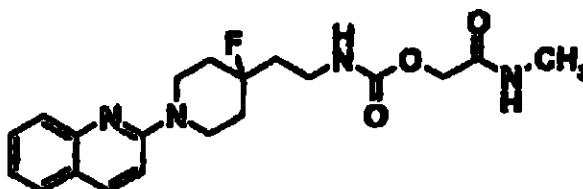
LC-MS: M+B = 371

PF (°C): 156-158 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,20-1,70 (masivo, 5H); 1,85 (d, 2H); 2,90 (m, 5H); 3,30 (q, 2H); 4,40 (d, 2H); 4,60 (s, 2H); 4,85 (amplio s, 1H); 6,10 (amplio s, 1H); 6,80 (s, 1H); 7,30 (m, 1H); 7,60 (m, 2H); 7,80 (d, 1H); 8,95 (s, 1H).

Ejemplo 12 (Compuesto N° 128)

2-[4-Fluoro-1-(2-quinolinil)-4-piperidinil]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



12.1. 4-Hidroxi-4-(2-hidroxi-etil)-1-piperidina carboxilato de terbutilo

Se agrega, gota a gota, a una suspensión de 4,12 g (108,50 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 150 ml de tetrahidrofurano, una solución de 31,20 g (108,30 mmoles) de 4-(2-etoxi-2-oxoetil)-4-hidroxi-1-piperidina carboxilato de terbutilo (WO 0216352) en 150 ml de tetrahidrofurano. Se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 2 (etapa 2.4.).

Se obtienen 26 g de producto en forma de aceite amarillo que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

12.2. 4-(2-{ [Terbutil(difenil)silil]oxi}etil)-4-hidroxi-1-piperidina carboxilato de terbutilo

Se agrega, gota a gota bajo atmósfera inerte, a una solución de 18,4 g (75 mmoles) de 4-hidroxi-4-(2-hidroxietil)-1-piperidina carboxilato de terbutilo, obtenido en la etapa 12.1., y de 11,60 ml (82,50 mmoles) de trietilamina en 100 ml de diclorometano, enfriada aproximadamente a 0 °C, una solución de 21,50 ml (82,50 mmoles) de cloruro de terbutil(difenil)sililo en 15 ml de diclorometano. Se deja que vuelva a temperatura ambiente, luego se continúa la agitación durante 12 horas. Se agrega al medio reaccionante una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se separa la fase acuosa, se la extrae dos veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con una solución acuosa saturada de cloruro de

103

-51-

sodio, se las seca sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía sobre gel de sílice, y se procede a la elución con una mezcla 10/90, luego 20/80 de acetato de etilo y de ciclohexano.

Se obtienen de esta forma 33,48 g de producto en forma de aceite amarillo.

12.3. 4-{2-([Terbutil(difenil)silil]oxi)etil}-4-fluoro-1-piperidina carboxilato de terbutilo

Se agrega gota a gota, bajo atmósfera inerte a una solución de 5 g (10,34 mmoles) de 4-{2-([terbutil(difenil)silil]oxi)etil}-4-hidroxi-1-piperidina carboxilato de terbutilo obtenido en la etapa 12.2., en 100 ml de diclorometano, enfriada aproximadamente a 0 °C, una solución de 1,70 ml (13,40 mmoles) de 1,1'-[(trifluoro- λ^6 -sulfanil)imino]-dietano (DAST) en 10 ml de diclorometano. Se deja que vuelva a temperatura ambiente, luego se continúa la agitación durante 12 horas. Se agrega al medio reaccionante una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se separa la fase acuosa, 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. Se concentra el filtrado bajo presión reducida, luego se purifica el residuo así obtenido por cromatografía sobre

gel de sílica, y se procede a la elución con una mezcla 10/90 de acetato de etilo y de ciclohexano. Se obtienen así 4,65 g de producto en forma de aceite naranja. A una solución de 4,50 g de ese residuo aceitoso, de 1,25 g (10,7 μ moles) óxido de N-metil-morfolina (NMO) en una mezcla de 8 ml de acetona y de 6 ml de agua, se agrega a temperatura ambiente 0,60 ml de una solución de tetróxido de osmio (2,5%) terbutanol. Se continúa la agitación durante 21 horas, se retoma el residuo con acetato de etilo y agua, se separa la fase acuosa, se la extrae dos veces con acetato de etilo, 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 obtenido por cromatografía sobre gel de sílice, y se procede a la elución con una mezcla 6/94 de acetato de etilo y de ciclohexano.

Se obtienen de esta forma 3,40 g de producto en forma de aceite amarillo pálido.

12.4. 4-(2-([Terbutil(difenil)silil]oxi)etil)-4-fluoropiperidina

Se agregan lentamente a una solución de 3 g (6,17 μ moles) de 4-(2-([terbutil-(difenil)silil]oxi)etil)-4-fluoro-1-piperidina carboxilato de terbutilo, obtenido en la etapa 12.3., en 20 ml de diclorometano, 2,80 ml (37,06 μ moles) de ácido trifluoroacético. Se continúa la agitación

a temperatura ambiente durante 5 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla de agua helada y de amoníaco al 28%. Se decanta, se extrae dos veces la fase acuosa con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se las seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

Se obtienen 2,30 g de producto en forma de aceite amarillo que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

12.5. 2-[4-(2-((Terbutil(difenil)silil)oxi)etil)-4-fluoro-1-piperidinil]quinolina

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 2 (etapa 2.1.). A partir de 1,18 g (5,68 mmoles) de 2-bromoquinolina (Eur. J. Org. Chem. 2002, 4181-4184), de 2,30 g (5,98 mmoles) de 4-(2-((terbutil(difenil)silil)oxi)etil)-4-fluoropiperidina, obtenido en la etapa 12.4., de 0,66 g (6,81 mmoles) de terbutilato de sodio, de 0,149 g (0,239 mmole) de BINAP y de 0,074 g (0,081 mmol) de dipaladio tris (dibenciliden acetona), y después de cromatografiar sobre gel de sílice y de proceder a la elución con una mezcla 10/90 de acetato de etilo y de ciclohexano, se obtienen 2,15 g de producto puro en forma de aceite naranja.

12.6. 2-[4-Fluoro-1-(2-quinolinil)-4-piperidinil]etanol

Se agregan a una solución de 2,15 g (4,19 mmoles) de 2-[4-(2-((terbutil(difenil)silil)oxi)etil)-4-fluoro-1-piperidinil]quinolina, obtenida en la etapa 12.5., en 20 ml de tetrahydrofurano, 0,40 g (1,26 mmoles) de fluoruro de n-tetrabutilamonio trihidrato. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se concentra a seco, luego se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre gel de sílice, y se procede a la elución con una mezcla 35/65, luego 40/60 de acetato de etilo y de ciclohexano.

Se obtienen 0,61 g de producto en forma de aceite naranja.

12.7. Metanosulfonato de 2-[4-fluoro-1-(2-quinolinil)-4-piperidinil]etilo

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 3 (etapa 3.2.). A partir de 0,61 g (2,22 mmoles) de 2-[4-fluoro-1-(2-quinolinil)-4-piperidinil] etanol, obtenido en la etapa 12.6., de 0,280 g (2,45 mmoles) de cloruro de mesilo y de 0,35 ml (2,45 mmoles) de trietilamina, se obtienen 0,80 g de producto en forma de aceite naranja que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

12.8. 3-(2-[4-Fluoro-1-(2-quinolinil)-4-piperidinil]etil) 1,3-oxazolidin-2,4-diona

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 3 (etapa 3.3.). A partir de 0,780 g (2,22 mmoles) de metanosulfonato de 2-[4-fluoro-1-(2-quinolinil)-4-piperidinil]etilo, obtenido en la etapa 12.7., de 0,27 g (2,66 mmoles) de 1,3-oxazolidin-2,4-diona y de 0,51 g (4,43 mmoles) de 1,1,3,3-tetrametilguanidina, y después de cromatografiar sobre gel de sílice, y proceder a la elución con una mezcla 99/1 de diclorometano y de metanol, se obtienen 0,520 g de producto puro en forma de sólido beige.

12.9. 2-[4-Fluoro-1-(2-quinolinil)-4-piperidinil]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se procede de acuerdo con el modo operatorio descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.5.). A partir de 0,52 g (1,46 mmoles) de 3-{2-[4-fluoro-1-(2-quinolinil)-4-piperidinil]etil}-1,3-oxazolidin-2,4-diona, obtenida en la etapa 12.8., y de 3,6 ml (7,28 mmoles) de una solución de metilamina (2N) en tetrahidrofurano, y después de cromatografiar sobre gel de sílice y de proceder a la elución con una mezcla 99/1 de acetato de etilo y de metanol, seguida de una cristalización en dietiléter, se obtienen 0,390 g de producto puro en forma de sólido blanco.

LC-MS: M+B = 389

PF (°C): 147-149 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,70-2,10 (masivo, 6H); 2,90 (d,

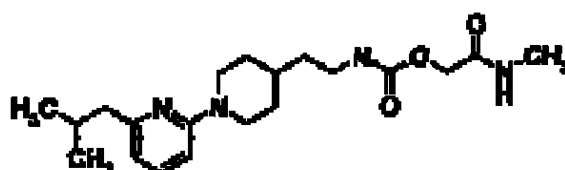
113
113

-56-

3H); 3,40 (amplio t, 2H); 3,50 (q, 2H); 4,40 (amplio d, 2H); 4,60 (s, 2H); 5,15 (amplio s, 1H); 6,15 (amplio s, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,75 (d, 1H); 7,95 (d, 1H).

Ejemplo 13 (Compuesto N° 49)

2-[1-(6-Isobutil-2-piridinil)-4-piperidinil]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



13.1. 2-[1-(6-Bromo-2-piridinil)-4-piperidinil]etanol

Se procede tal como en el ejemplo 4 (etapa 4.1.). A partir de 30,20 g (127 mmoles) de 2,6-dibromopiridina y de 16,45 g (127 mmoles) de 2-(4-piperidinil)etanol, y después de cromatografiar sobre gel de sílice y de proceder a la elución con una mezcla 30/70 de acetato de etilo y de ciclohexano, se obtienen 7 g de producto puro en forma de aceite.

13.2. Metanosulfonato de 2-[1-(6-bromo-2-piridinil)-4-piperidinil]etilo

Se procede tal como en el ejemplo 3 (etapa 3.2.). A

partir de 7 g (24,50 mmoles) de 2-[1-(6-bromo-2-piridinil)4-piperidinil]etanol, obtenido en la etapa 13.1., de 2,50 ml (26,90 mmoles) de cloruro de mesilo y de 3,80 ml (26,90 mmoles) de trietilamina, se obtienen 8,68 g de producto en forma de aceite utilizada tal cual en la etapa siguiente.

13.3. 3-{2-[1-(6-bromo-2-piridinil)-4-piperidinil]etil} 1,3-oxazolidin-2,4-diona

Se procede de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 3 (etapa 3.3.). A partir de 8,68 g (23,80 mmoles) de metanosulfonato de 2-[1-(6-bromo-2-piridinil)-4-piperidinil]etilo, obtenido en la etapa 13.2., de 2,90 g (28,60 mmoles) de 1,3-oxazolidin-2,4-diona y de 5 ml (47,60 mmoles) de 1,1,3, 3-tetrametilguanidina, y después de cromatografiar sobre gel de sílice y de proceder a la elución con una mezcla 97/3 de diclorometano y de metanol, se obtienen 4,52 g de producto en forma de aceite.

13.4. 3-{2-[1-(6-Isobutil-2-piridinil)-4-piperidinil]etil} 1,3-oxazolidin-2,4-diona

Se introducen, bajo atmósfera inerte, 2 g (5,43 mmoles) de 3-{2-[1-(6-bromo-2-piridinil)-4-piperidinil]etil}-1,3-oxazolidin-2,4-diona, preparada en la etapa 13.3., y 0,20 g (0,271 mmol) de paladio dicloro bis (trifenilfosfina) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) en suspensión en 10 ml de

tetrahidrofurano. Se agregan luego 22 ml (10,80 mmoles) de una solución de bromo(isobutil) zinc (0,5M) en tetrahidrofurano. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. Se vierte la mezcla reaccionante en agua y de acetato de etilo. Se decanta, se extrae dos veces la fase acuosa por medio de acetato de etilo, se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido de esa forma 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 1,41 g de producto en forma de sólido blanco.

PF (°C): 94-96 °C

13.5. 2-{1-(6-isobutil-2-piridinil)-4-piperidinil}etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se procede de acuerdo con el modo operatorio descripto en el ejemplo 1 (etapa 1.6.). A partir de 0,72 g (2,08 mmoles) de 3-{2-[1-(6-isobutil-2-piridinil)-4-piperidinil]etil}-1,3-oxazolidin-2,4-diona, obtenida en la etapa 13.4., y de 5,20 ml (10,40 mmoles) de una solución de metilamina (2M) en tetrahidrofurano, y después de cromatografiar sobre gel de sílice, y de proceder a la elución con una mezcla 95/5/0,5 de diclorometano, metanol y amoníaco al 22%, seguida de una cristalización en

diisopropiléter, se obtienen 0,540 g de producto puro en forma de sólido blanco.

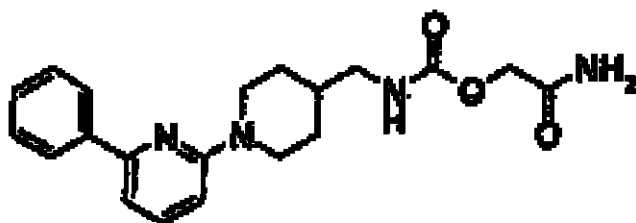
LC-MS: M+H = 377

PF (°C): 97-99 °C

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm): 0,85 (d, 6H); 1,05 (m, 2H); 1,20 1,60 (masivo, 3H); 1,70 (amplio d, 2H); 2,0 (m, 1H); 2,40 ((d, 2H); 2,55 (d, 3H); 2,70 (amplio t, 2H); 3,05 (amplio q, 2H); 4,20 (amplio d, 2H); 4,30 (s, 2H); 6,35 (d, 1H); 6,55 (d, 1H); 7,15 (amplio t, 1H); 7,40 (dd, 1H); 7,75 (amplio s, 1H).

Ejemplo 14 (Compuesto N° 58)

2-[1-(6-Fenil-2-piridinil)-4-piperidinil]metilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo



14.1. 3-{2-[1-(6-Fenil-2-piridinil)-4-piperidinil]metil}-1,3-oxazolidin-2,4-diona

Se introducen bajo atmósfera inerte, 0,20 g (0,56 mmol) de 3-{2-[1-(6-bromo-2-piridinil)-4-piperidinil]metil}-1,3-oxazolidin-2,4-diona, preparada de acuerdo con el modo operatorio descrito en el ejemplo 13 (tapas

13.1., 13.2. y 13.3.), 0,049 g (0,73 mmoles) de ácido fenilborónico y 0,480 g (2,25 mmoles) de fosfato de potasio hidratado en suspensión en 3 ml de 1,2-dimetoxietano. Se agregan luego 0,040 g (0,0346 mmol) de paladio tetrakis (trifenilfosfina). Se lleva luego la mezcla reaccionante aproximadamente a 85 °C durante 16 horas. Se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo con acetato de etilo y agua, se separa la fase acuosa, se la extrae 2 veces con acetato de etilo, se secan las fases orgánicas reunidas, sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el residuo así obtenido por cromatografía sobre gel de sílice, y se eluciona con una mezcla 40/60 de acetato de etilo y de ciclohexano. Se obtienen 0,175 g de producto.

14.2. 2-[1-(6-Fenil-2-piridinil)-4-piperidinil] metilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo

Se procede de acuerdo con el modo operatorio descrito en el ejemplo 3 (etapa 3.4.). A partir de 0,175 g (0,499 mmol) de 3-([1-(6-fenil-2-piridinil)-4-piperidinil]metil;-1,3-oxazolidin-2,4-diona, obtenido en la etapa 14.1., y de 2,5 ml (17,45 mmoles) de una solución de amoníaco (7M) en metanol, se obtienen 0,070 g de producto puro en forma de sólido blanco, después de la cristalización en acetato de etilo.

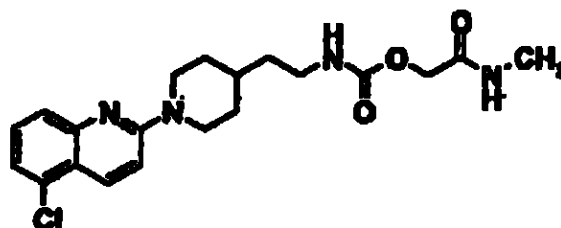
LC-MS: M+H = 369

PF (°C): 131-132 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,20-1,90 (masivo, 5H); 2,90 (amplio t, 2H); 3,20 (t, 2H); 4,50 (amplio d, 2H); 4,60 (s, 2H); 5,0 (amplio s, 1H); 5,55 (amplio s, 1H); 6,15 (amplio s, 1H); 6,65 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 7,35-7,60 (m, 4H); 8,15 (dd, 2H).

Ejemplo 15 (Compuesto N° 130)

2-[1-(5-Cloro-2-quinolinil)-4-piperidinil]etilcarbamato de 2-(metilamino)2-oxoetilo



15.1. 2-[1-(5-Cloro-2-quinolinil)-4-piperidinil]etanol

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 4 (etapa 4.1.). A partir de 4,78 g cloroquinolina (J. Med. Chem., 2002, 45, 3130-3137) y de 3,43 g (26,55 mmoles) de 2-(4-piperidinil)etanol, se obtienen 7 g de product en la etapa siguiente.

15.2. Metanosulfonato de 2-[1-(5-cloro-2-quinolinil)-4-piperidinil]etilo

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 3

(etapa 3.2.). A partir de 7 g (24,07 mmoles) de 2-[1-(5-cloro-2-quinolinil)-4-piperidinil]etanol, obtenido en la etapa 15.1., de 3,31 g (28,69 mmoles) de cloruro de mesilo y de 5,10 ml (36,11 mmoles) de trietilamina, se obtienen 8,70 g de producto en forma de aceite utilizado tal cual en la etapa siguiente.

15.3. 3-{2-[1-(5-Cloro-2-quinolinil)-4-piperidinil]etil}-1,3-oxazolidin-2,4-diona

Se procede de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 3 (etapa 3.3.). A partir de 8,70 g (23,58 mmoles) de metanosulfonato de 2-[1-(5-cloro-2-quinolinil)-4-piperidinil]etilo, obtenido en la etapa 15.2., de 2,86 g (28,30 mmoles) de 1,3-oxazolidin-2,4-diona y de 5,43 g (47,17 mmoles) de 1,1,3, 3-tetrametilguanidina, y después de cromatografiar sobre gel de sílice, y de proceder a la elución con una mezcla 99,5/0,5 de diclorometano y de metanol, se obtienen 6,40 g de producto en forma de sólido blanco.

PF (°C): 136 °C

15.4. 2-[1-(5-Cloro-2-quinolinil)-4-piperidinil]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxetilo

Se procede de acuerdo con el modo operativo descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.5.). A partir de 6,40 g (17,12 mmoles) de 3-{2-[1-(5-cloro-2-quinolinil)-4-

piperidinil}etil}-1,3-oxazolidin-2,4-diona, obtenida en la etapa 15.3., y de 60 ml (119,84 mmol) de una solución de metilamina (2M) en tetrahidrofurano, y después de cromatografiar sobre gel de sílice y de proceder a la elución con una mezcla 98/2, luego 96/4 de diclorometano y de metanol, seguida de una cristalización en diisopropiléter, se obtienen 5,14 g de producto en forma de sólido blanco.

LC-MS: M+B = 405

PF (°C): 158-162 °C

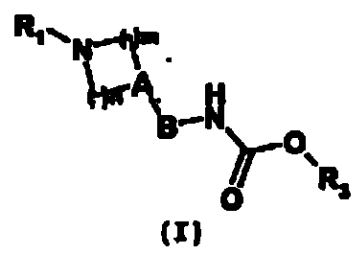
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,10-1,80 (masivo, 5H); 1,9 (amplio d, 2H); 2,90 (d, 3B); 3,0 (m, 2H); 3,30 (q, 2H); 4,60 (m, 4B); 4,85 (amplio s, 1H); 6,10 (amplio s, 1H); 7,05 (d, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,40 (dd, 1H); 7,60 (d, 1H); 8,30 (s, 1H).

El siguiente cuadro 1 ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos conforme a la invención.

En ese cuadro:

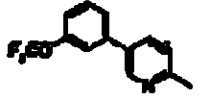
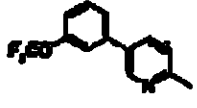
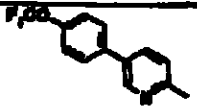
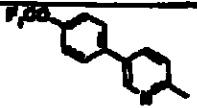
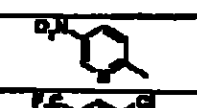
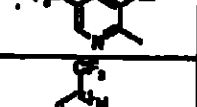
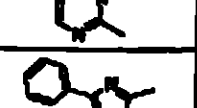
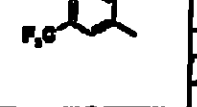
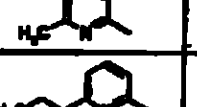
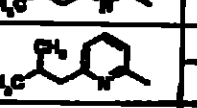
- en la columna "base o sal", "base" representa un compuesto en forma de base libre, mientras que "HCl" representa un compuesto en forma de clorhidrato;
- OMe representa un grupo metoxi.

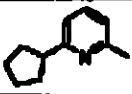
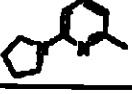
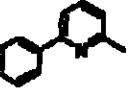
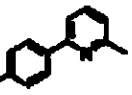
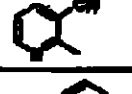
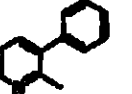
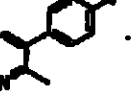
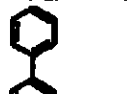
Quadro 1



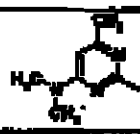
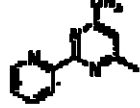
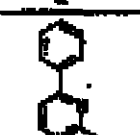
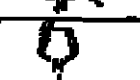
Nº	R ₁	m	n	A	B	R ₂	base o sal	PF (°C)
1.		2	2	N	(CH ₂) _n	CH ₂ CONHCH ₃	base	131
2.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	417°
3.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	165-166
4.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	144-145
5.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	138-139

N°	R ₁	m	n	A	B	R ₂	base o sal	PF (°C)
6.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	173-174
7.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	186-187
8.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	167-168
9.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	225-226
10.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	121-122
11.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	141-142
12.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	138-140
13.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	170-171
14.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	128-129
15.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	153-154
16.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	160-161
17.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	148-149
18.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	156-157
19.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	167-168
20.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	178-179
21.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	432°
22.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	158-159
23.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	180-181
24.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	165-166
25.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	193-194
26.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	153-154
27.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	126-128
28.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	183-184

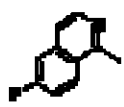
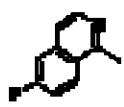
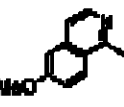
N°	R ₁	m	n	A	B	R ₂	base o sal	PF (°C)
29.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	175-177
30.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	180-181
31.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	156-157
32.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	188-189
33.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	188-187
34.		2	3	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	100 (dec.)
35.		2	3	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	451°
36.		2	3	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	172-174
37.		2	3	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	118-122
38.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	188
39.		2	2	N	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	187
40.		1	1	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	148-151
41.		1	1	CH	CH ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	137-139
42.		1	1	CH	CH ₂	CH ₂ CONHCH ₂ (cyclopropyl)	base	119-121
43.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	110-112
44.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	140-142
45.		2	2	CF	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	127-128
46.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	168-170
47.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	88-100
48.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	113-115
49.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	97-99
50.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	107-109
51.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	108-110

N°	R ₁	m	n	A	B	R ₂	base n sal	PP (°C)
52.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	98-100
53.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	123-125
54.		2	2	CH	-	CH ₂ CONH ₂	base	159
55.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	146-148
56.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	131-132
57.		2	2	CH	-	CH ₂ CONH ₂	base	153
58.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	131-132
59.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	116-117
60.		2	2	CH	-	CH ₂ CONH ₂	base	190-191
61.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	155-156
62.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	155-156
63.		2	2	CH	-	CH ₂ CONH ₂	base	159-160
64.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	132
65.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	134-135
66.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	146-147
67.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	332°
68.		2	2	CH	-	CH ₂ CONH ₂	base	131-132
69.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	129-130
70.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	58-59
71.		2	2	CH	-	CH ₂ CONH ₂	base	58-59
72.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	357°
73.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	58-59
74.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	152-153
75.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	163
76.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	121-123
77.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	137-138
78.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	327°
79.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	152-153

N ^o	R ₁	m	n	A	B	R ₂	base q. sol.	PF (°C)
80.		2	2	CH	-	CH ₂ CONH ₂	base	163
81.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	178
82.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	174-176
83.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	165-170
84.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	146-148
85.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	119-121
86.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	109-111
87.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	169-170
88.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	104-105
89.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	174-176
90.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	162-163
91.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	151-162
92.		2	2	CH	-	CH ₂ CONH ₂	base	195-196
93.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	229-230
94.		2	2	CH	-	CH ₂ CONH ₂	base	194-196
95.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	222-223
96.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	142
97.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	196-197
98.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	161-163
99.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	157-159
100.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	176-178
101.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	163-164
102.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	418*
103.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	190-191

N°	R ₁	m	n	A	B	R ₂	base to sol	PP (°C)
104		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	185-188
105		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	323°
106		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	202-203
107		2	2	CH	CH ₂	OH ₂ CONH ₂	base	172-173
108		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	370°
109		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	177-178
110		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	282-283
111		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	185-186
112		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	183-188
113		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	128-127
114		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	309°
115		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	189-190
116		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	181-182
117		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	128-127
118		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	158-158
119		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	174-175
120		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	204-205
121		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	229-230
122		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	228-229
123		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	183-187
124		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	208-212

N°	R ₁	m	n	A	B	R ₂	base n eq.	pt (°C)
125		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	125-130
126		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	125-128
127		2	2	CH	(CH ₂) ₃	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	135-137
128		2	2	CH	(CH ₂) ₄	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	147-149
129		2	2	CH	(CH ₂) ₅	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	82-80
130		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	180-222
131		2	2	CH	(CH ₂) ₃	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	171-175
132		2	2	CH	(CH ₂) ₄	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	202-163
133		2	2	CH	(CH ₂) ₅	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	154-156
134		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	147-151
135		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	207-220
136		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	155-157
137		2	2	CH	(CH ₂) ₃	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	160-161
138		2	2	CH	(CH ₂) ₄	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	163-165
139		2	2	CH	(CH ₂) ₅	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	133-137
140		2	2	CH	(CH ₂) ₆	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	114-118
141		2	2	CH	(CH ₂) ₇	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	85-100
142		2	2	CH	(CH ₂) ₈	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	191-233
143		2	2	CH	(CH ₂) ₉	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	149-151
144		2	2	CH	(CH ₂) ₁₀	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	146-160
145		2	2	CH	(CH ₂) ₁₁	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	171-173
146		2	2	CH	(CH ₂) ₁₂	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	143-142
147		2	2	CH	(CH ₂) ₁₃	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	160-162
148		2	2	CH	(CH ₂) ₁₄	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	HCl	145-160
149		2	2	CH	(CH ₂) ₁₅	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	HCl	210-221
150		2	2	CH	(CH ₂) ₁₆	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	130-132
151		1	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	100-111
152		1	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₂	base	89-102

N°	R ₁	m	n	A	B	R ₂	base to salt	PF (°C)
153.		2	2	CH	-	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	222-237
154.		2	2	CH	(CH ₃) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	208-212
155.		2	2	CH	(CH ₃) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	132-138
156.		2	2	CH	(CH ₃) ₂	CH ₂ CONH ₂	HCl	120-124
157.		2	2	CH	(CH ₃) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	385 ^a
158.		2	2	OH	(CH ₃) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	135-139
159.		2	2	CH	(CH ₃) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	144-148
160.		2	2	CH	(CH ₃) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	124-130
161.		2	2	CH	CH ₃	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	387 ^a
162.		2	2	CH	(CH ₃) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	100-104
163.		2	2	CH	(CH ₃) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	118-120
164.		2	2	CH	(CH ₃) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	188-189
165.		2	2	CH	(CH ₃) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	80-85
166.		2	2	CH	(CH ₃) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	156-159
167.		2	2	CH	(CH ₃) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	176-178
168.		2	2	CH	(CH ₃) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	148-150
169.		2	2	CH	(CH ₃) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	154-158
170.		2	2	CH	(CH ₃) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	158-159
171.		2	2	CH	(CH ₃) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	base	156-158
172.		2	2	CH	(CH ₃) ₂	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	208-210
173.		2	2	CH	CH ₃	CH ₂ CONH ₂	base	418 ^a

Nº	R ₁	m	n	A	B	R ₂	base	PF (°C)
174.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	108-109
175.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	129-130
176.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	112-113
177.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	180-181
178.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	244-245
179.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONHCH ₂	base	148-150
180.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	169-171
181.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	137-138
182.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	208-209
183.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	183-184
184.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	172-173
185.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	187-188
186.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	181-182
187.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	222-223
188.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	149-150
189.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	167-168
190.		2	2	CH	CH ₂	CH ₂ CONH ₂	base	220-221
191.		2	2	CH	(CH ₂) ₂	CH ₂ CONH ₂	base	201-202

M+H (LC-MS)

desc. = descomposición del producto

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

La actividad inhibidora ha sido puesta en evidencia en una prueba radioenzimática basada en la medición del

-73-

producto de hidrólisis (etanolamina [$1\text{-}^3\text{H}$]) de anandamida [etanolamina $1\text{-}^3\text{H}$] por la FAAH (Life Sciences (1995), 56, 1999-2005 y *Journal of Pharmacology y Experimented Therapeutics* (1997), 283, 729-734). De esta forma, se extraen cerebros de ratones (menos el cerebelo) y se conservan a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Los homogenados membranarios se preparan en forma extemporánea por homogeneización de los tejidos con Polytron en un tampón Tris-HCl 10mM (pH 8,0) que contiene 150 mM NaCl y 1 mM EDTA. Posteriormente, se trata la reacción enzimática por medio de 70 μL de tampón que contiene albúmina de suero bovino sin ácidos grasos (1 mg/ml). Se agregan en forma sucesiva los compuestos probados en diferentes concentraciones, la anandamida [etanolamina $1\text{-}^3\text{H}$] (actividad específica de 15-20 Ci/mmol) diluida en 10 μM de anandamida fría y la preparación membranaria (400 μg de tejido congelado por prueba). Después de 15 minutos a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, la reacción enzimática se detiene por adición de 140 μL de cloroformo/metanol (2:1). La mezcla se agita 10 minutos, luego se centrifuga durante 15 minutos a 3500g. Se procede al recuento de una alícuota (30 μL) de la fase acuosa que contiene la etanolamina [$1\text{-}^3\text{H}$] por centellografía líquida. En esas condiciones, los compuestos más activos de la invención presentan CI_{50} (concentración que inhibe al 50% la actividad enzimática de control de la FAAH) comprendidas entre 0,001 y 1 μM .

El cuadro 2 que sigue a continuación presenta las CI_{50}

de algunos compuestos conformes a la invención.

Cuadro 2

Compuesto N°	CI ₅₀
47	85 µM
126	113 µM
166	87 µM

Por lo tanto, surge de esta forma que los compuestos conformes a la invención tienen una actividad inhibidora de 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 cloruro de sodio al 0,9% que contiene 5% de etanol) en ratones macho 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 intraperitoneal en suspensión en Tween 80 al 0,5%, 60 minutos o 120 minutos antes de la administración de PBQ. En esas condiciones, los compuestos más poderosos de la invención reducen en un 35 a 70% el número de estiramientos inducidos por el PBQ, en una gama de dosis

-75-

comprendida entre 1 y 30 mg/kg.

El cuadro 3 que sigue a continuación presenta los resultados de la prueba de analgesia para algunos compuestos conformes a la invención.

Cuadro 3

Compuesto N°	Reducción del número de estiramientos (%)
47	-63% (b)
126	-43% (b)
166	-62% (a)

(a) 1 mg/kg p.o. a las 2 horas;

(b) 3 mg/kg p.o. a la hora;

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

substancias endógenas. Estos pueden utilizarse a ese título en la prevención y el tratamiento de las patologías en las cuales están implicados los cannabinoides endógenos y/o cualquier otro sustrato metabolizado por la enzima FAAH.

Se pueden citar, por ejemplo, citar 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 que son consecuencia de una quimioterapia,

los trastornos del comportamiento alimenticio, en particular las anorexias y caquexias de diversas naturalezas,

las patologías neurológicas y psiquiátricas: temblores, disquinesias, distonias, 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 y crónicas: enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia

senil, corea de Huntington, lesiones relacionadas con la isquemia cerebral y a los traumatismos de cráneo y de médula,

la epilepsia,

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

la isquemia renal,

los cánceres: los tumores benignos de piel, papilomas y tumores cerebrales, tumores de próstata, tumores cerebrales (glioblastomas, medulo-epiteliomas, meduloblastomas, neuroblastomas, tumores de origen embrionario, astrocitomas, astroblastomas, ependinomas, oligodendrogliomas, tumor de plexo, neuroepiteliomas, tumor de epifisis, ependimoblastomas, meningiomas malignos, sarcomatosis, melanomas malignos, schwannomas),

los desórdenes del sistema inmunitario, en especial las enfermedades autoinmunes: psoriasis, lupus eritematoso, enfermedades del tejido conjuntivo o de las conectividades, síndrome de Sjögrens, espondiloartritis anquilosante, espondiloartritis 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, rinitis o conjuntivitis alérgicas, dermatitis de contacto,

las enfermedades infecciosas parasitarias, víceles 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, tos, asma, bronquitis crónicas, obstrucción crónica de las vías respiratorias, enfisema,

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

la incontinencia urinaria y la inflamación vesical.

La utilización de los compuestos conformes a la invención, en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado 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 de adición con un ácido, o también un hidrato o un solvato

farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I). Esos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, en especial en 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 de adición con un ácido, 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 deseados, 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 de adición con un ácido, solvato o hidrato eventual, puede ser administrado en forma unitaria de administración, mezclado con soportes farmacéuticos clásicos, a animales y a seres humanos para la profilaxis 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 granulados, las gomas de mascar y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa 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 de acuerdo con 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;

Puedan haber casos particulares en los cuales sean apropiadas dosis más elevadas o más bajas, y dichas dosis también pertenecen a la invención. De acuerdo con la práctica habitual, la dosificación 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 de adición con un ácido farmacéuticamente aceptable, de un solvato o de un hidrato de dicho compuesto.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos caracterizados porque responden a la fórmula general (I):



(I)

en la cual

A representa un átomo de nitrógeno o un grupo CR₂ en el cual R₂ representa un átomo de hidrógeno, de flúor o un grupo hidroxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆;

n representa un número entero igual a 2 ó 3 y m representa un número entero igual a 2 cuando A representa un átomo de nitrógeno;

n representa un número entero igual a 1, 2 ó 3 y m un número entero igual a 1 ó 2 cuando A representa un grupo CR₂;

B representa un enlace covalente o un grupo alquileno-C₁₋₆;

R₁ representa un grupo elegido entre un fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo,

142

triazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, naftilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, cinolinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, dihidrofuropiridinilo, tienopiridinilo, dihidrotienopiridinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo;

el grupo R_1 está substituido eventualmente por uno o varios grupos R' y/o R'' ;

R' representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, nitro, hidroxilo, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , tialquilo- C_{1-6} , fluoroalquilo- C_{1-6} , fluoroalcoxi- C_{1-6} , fluorctialquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , cicloalquilo- C_{3-7} -alquileno- C_{1-6} , azetidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepinilo, NH_2 , NHR_6 , NR_6R_7 , NR_6COR_7 , $NR_6SO_2R_7$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , $SO_2NR_6R_7$ o -O- (alquileno- C_{1-6})-O-;

R'' representa un fenilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo o pirimidinilo;

el o los grupos R" están eventualmente substituidos por uno o varios grupos R' idénticos o diferentes entre sí;

R₃ representa un grupo de fórmula general CHR₄CONHR₅ en la cual

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆ y

R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆, ciclicalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇-alquileno-C₁₋₆;

R₆ y R₇ representan independientemente entre sí un grupo alquilo-C₁₋₆,

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:

A representa un átomo de nitrógeno;

n representa un número entero igual a 2 ó 3 y m representa un número entero igual a 2;

B representa un grupo alquileno-C₁₋₆,

R₁ representa un grupo elegido entre fenilo, piridinilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, naftalenilo;

el grupo R₁ está eventualmente substituido por uno o varios grupos R' y/o R";

7/14/2

-85-

R' representa un átomo de halógeno, más particularmente un cloro, o un grupo nitró o fluoroalquilo-C₁₋₆;

R" representa un fenilo eventualmente substituido por uno o varios grupos, idénticos o diferentes entre sí, elegidos entre un átomo de halógeno, o un grupo ciano, alcoxi-C₁₋₆, fluoroalcoxi-C₁₋₆,

R₁ representa un grupo de fórmula general CHR₂CONHR₃ en la cual

R₂ representa un átomo de hidrógeno y

R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₆;

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:

A representa un grupo CR₂ en el cual R₂ representa un átomo de hidrógeno, de flúor o un grupo hidroxilo;

n representa un número entero igual a 1 ó 2 y n representa un número entero igual a 1 ó 2;

B representa un enlace covalente o un grupo alquilenos-C₁₋₆;

R₁ representa un grupo elegido entre fenilo,

143

-86-

piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinil, furopiridinilo, tienopirimidinilo, imidazopirimidinilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo;

el grupo R_1 está substituido eventualmente por uno o varios grupos R' y/o R'' ;

R' representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, alquilo- C_{1-6} , un alcoxi- C_{1-6} , fluoroalquilo- C_{1-6} , fluoroalcoxi- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , pirrolidinilo, NH_2 , NR_4R_5 , COR_6 ;

R'' representa un fenilo, imidazolilo, o piridinilo;

el o los grupos R'' están eventualmente substituidos por uno o varios grupos R' idénticos o diferentes entre sí, más particularmente por uno o varios átomos de cloro o de flúor;

R_2 representa un grupo de fórmula general CHR_4CONHR_5 en la cual

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} y

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , cicloalquilo- C_{3-7} -alquileno- C_{1-6} ;

R_5 y R_7 representan independientemente entre sí un grupo alquilo- C_{1-6} ,

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 ó 3 caracterizado porque:

A representa un grupo CR_2 en el cual R_2 representa un átomo de hidrógeno;

m es igual a 2 y n es igual a 2;

B representa un grupo etilo;

R_1 representa un grupo elegido entre fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, europiridinilo, tienopirimidinilo, imidazopirimidinilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo;

el grupo R_1 está substituido eventualmente por uno o varios grupos R' y/o R'' ;

R' representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, alquilo- C_{1-6} , un alcoxi- C_{1-6} , fluoroalquilo- C_{1-6} , fluoroalcoxi- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{2-7} , pirrolidinilo, NH_2 , NR_4R_7 , COR_8 ;

R'' representa un fenilo, imidazolilo, o piridinilo;

447145

el o los grupos R" están eventualmente substituidos por uno o varios grupos R' idénticos o diferentes entre sí, más particularmente por uno o varios átomos de cloro o de flúor;

R₃ representa un grupo de fórmula general CHR₄CONHR₅ en la cual

R₄ representa un átomo de hidrógeno y

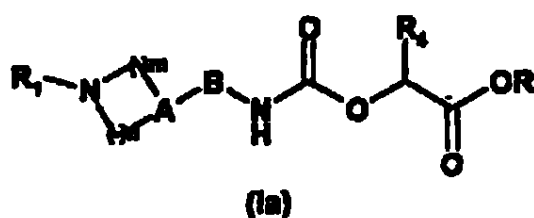
R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₄;

R₆ y R₇ representan independientemente entre sí un grupo alquilo-C₁₋₄;

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

5. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado porque comprende la etapa que consiste en

transformar el carbanato-éster de fórmula general (Ia)

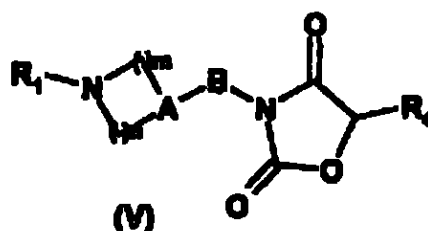


en la cual n , m , A , B , R_1 y R_2 son tal como se han definido en la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, y R representa un grupo metilo o etilo,

por aminolisis por medio de una amina de fórmula general R_3NH_2 en la cual R_3 es tal como se ha definido en la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1.

6. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado porque comprende la etapa que consiste en

transformar el derivado oxazolidin-dione de fórmula general (V)



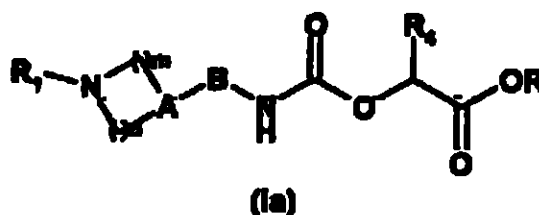
en la cual n , m , A , B , R_1 y R_2 son tal como se han definido en la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1,

por aminolisis por medio de una amina de fórmula

147

general R_7NH_2 en la cual R_7 es tal como se ha definido en la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1.

7. Compuesto caracterizado porque responde a la fórmula general (Ia),



en la cual

A representa un átomo de nitrógeno o un grupo CR_2 en el cual R_2 representa un átomo de hidrógeno, o flúor o un grupo hidroxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} ;

n representa un número entero igual a 2 ó 3 y m representa un número entero igual a 2 cuando A representa un átomo de nitrógeno;

n representa un número entero igual a 1, 2 ó 3 y m un número entero igual a 1 ó 2 cuando A representa un grupo CR_2 ;

B representa un enlace covalente o un grupo alquilen- C_{1-6} ;

R₁ representa un grupo elegido entre un fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, naftilo, quinolinil, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, cinolinilo, imidazolilpirimidinilo, tienopirimidinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, dihidrofuropiridinilo, tienopiridinilo, dihidrotienopiridinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo,;

el grupo R₁ está eventualmente substituido por uno o varios grupos R' y/o R'';

R' representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, nitro, hidroxilo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, tioalquilo-C₁₋₆, fluoroalquilo-C₁₋₆, fluoroalcoxi-C₁₋₆, fluorotioalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₆, azetidinilo, piperidinil, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepinilo, NH₂, NHR₆, NR₆R₇, NR₆COR₇, NR₆SO₂R₇, COR₆, CO₂R₆, SO₂R₆.

149

$SO_2NR_1R_2$ o $-O\text{-alquileo-}C_{1-6}\text{-}O\text{-}$;

R'' representa un fenilo, imidazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidinilo;

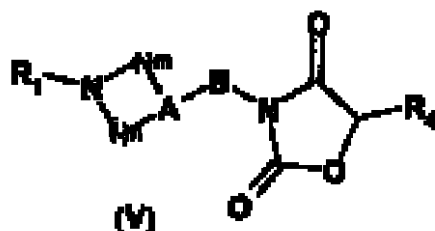
el o los grupos R'' están eventualmente substituidos por uno o varios grupos R' , idénticos o diferentes entre sí,

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} ;

R_2 y R_3 representan independientemente entre sí un grupo alquilo- C_{1-6} ;

R representa un grupo metilo o etilo.

8. Compuesto caracterizado porque responde a la fórmula general (V),



en la cual:

A representa un átomo de nitrógeno o un grupo CR_2 en el cual R_2 representa un átomo de hidrógeno, de flúor o un grupo hidroxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} ;

152
150

-93-

n representa un número entero igual a 2 ó 3 y m representa un número entero igual a 2 cuando A representa un átomo de nitrógeno;

n representa un número entero igual a 1, 2 ó 3 y m un número entero igual a 1 ó 2 cuando A representa un grupo CR₂;

B representa un enlace covalente o un grupo alquilenos-C₁₋₄;

R: representa un grupo elegido entre un fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, naftilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, cinolinilo, imidazolilpirimidinilo, tienopirimidinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, dihidrofuropiridinilo, tienopiridinilo, dihidrotienopiridinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo,

el grupo R_1 esté eventualmente substituido por uno o varios grupos R' y/o R'' ;

R' representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, nitro, hidroxilo, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , tioalquilo- C_{1-6} , fluoroalquilo- C_{1-6} , fluoroalcoxi- C_{1-6} , fluorotioalquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , cicloalquilo- C_{3-7} , alquilenos- C_{1-6} , azetidínico, piperidínico, pirrolidínico, morfolínico, piperazínico, azepínico, NH_2 , NHR_6 , NR_6R_7 , NR_6COR_7 , $NR_6SO_2R_7$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , $SO_2NR_6R_7$ o $-O$ -alquilenos- C_{1-6} - O ;

R'' representa un fenilo, imidazólico, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo o pirimidínico;

el o los grupos R'' están eventualmente substituidos por uno o varios grupos R' , idénticos o diferentes entre sí,

R_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} ;

R_6 y R_7 representan independientemente entre sí un grupo alquilo- C_{1-6} ;

Se excluyen los siguientes compuestos:

* 3-[1-(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)-4-piperidinil]-2,4-oxazolidin-diona

* 3-[1-(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)-4-piperidinil]-5-metil-2,4-oxazolidin-diona

154 152

- * 3-[1-(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)-4-piperidinil]-5-etil-2,4-oxazolidin-diona
- * 3-[1-(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)-4-piperidinil]-5-propil-2,4-oxazolidin-diona
- * 3-[1-(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)-4-piperidinil]-5-(1-metiletil)-2,4-oxazolidin-diona.

9. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se encuentra en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable, para su utilización como medicamento.
10. Composición farmacéutica caracterizada porque contiene al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable y eventualmente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
11. Utilización de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se encuentra en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar una patología en la cual estén implicados los

153

-96-

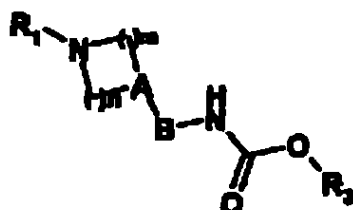
canabinoides endógenos y/o cualquier otro sustrato metabolizado por la enzima FAAH.

12. Utilización de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se encuentra en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar los dolores agudos o crónicos, los vértigos, los vómitos, las náuseas, los trastornos del comportamiento alimenticio, 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 afecciones pulmonares, las enfermedades gastrointestinales o la incontinencia urinaria.

154
156

1
RESUMEN

Compuestos caracterizados porque responden a la fórmula general (I):



en la cual

A representa un átomo de nitrógeno o un grupo CR_2 , en el cual R_2 representa un átomo de hidrógeno, de flúor o un grupo hidroxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} ;

n representa un número entero igual a 2 ó 3 y m representa un número entero igual a 2 cuando A representa un átomo de nitrógeno;

n representa un número entero igual a 1, 2 ó 3 y m un número entero igual a 1 ó 2 cuando A representa un grupo CR_2 ;

B representa un enlace covalente o un grupo alquilen- C_{1-8} ;

R_1 representa un grupo elegido entre un fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo,

157155

triazinilo, oxazolilo, isexazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolil, triazolilo, naftilo, quinolinil, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, cinolinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, dihidrofuropiridinilo, tienopiridinilo, dihidrotienopiridinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo;

el grupo R_1 está substituido eventualmente por uno o varios grupos R' y/o R'' ;

R' representa un átomo de halógeno o un grupo ciano, nitro, hidroxilo, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , tioalquilo- C_{1-6} , fluoroalquilo- C_{1-6} , fluoroalcoxi- C_{1-6} , fluorotioalquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , cicloalquilo- C_{3-7} -alquilenos- C_{1-6} , azetidínilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepinilo, NH_2 , NHR_4 , NR_6R_7 , NR_6COR_7 , $NR_6SO_2R_7$, COR_6 , CO_2R_6 , SO_2R_6 , $SO_2NR_6R_7$ o $-O-$ (alquilenos- C_{1-6})- $O-$;

R'' representa un fenilo, imidazolilo, piridazinilo, pirazinilo o pirimidinilo;

758156

el o los grupos R" están eventualmente substituidos por uno o varios grupos R' idénticos o diferentes entre sí;

R₃ representa un grupo de fórmula general CHR₄CONHR₅ en la cual.

R₄ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆ y

R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇, alquilenos-C₁₋₆;

R₆ y R₇ representan independientemente entre sí un grupo alquilo-C₁₋₆,

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

PCT

REQUÊTE

Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets.

Réservé à l'office récepteur

Demande internationale n°

Date du dépôt international

Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"

Référence du dossier du déposant ou du mandataire (facultative)
(12 caractères au maximum) **SSL0142/AG**

Cadre n° I TITRE DE L'INVENTION

DERIVES DE PIPERIDINYL- ET PIPERAZINYL-ALKYLCARBAMATES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

Cadre n° II DÉPOSANT

☐ Cette personne est aussi inventeur

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

SANOFI-SYNTHELABO
174 avenue de France
FR - 75013 PARIS

n° de téléphone

n° de télécopieur

n° de télécopieur

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité (nom de l'État) :

FR

Domicile (nom de l'État) :

FR

Cette personne est déposant pour :

☐ tous les États désignés

☒ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique

☐ les États-Unis d'Amérique seulement

☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

Cadre n° III AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

ABOUABDELLAH Ahmed
2 rue des Eglantiers
FR - 94320 THIAIS

Cette personne est :

☐ déposant seulement

☒ déposant et inventeur

☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité (nom de l'État) :

FR

Domicile (nom de l'État) :

FR

Cette personne est déposant pour :

☐ tous les États désignés

☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique

☒ les États-Unis d'Amérique seulement

☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

☒ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexée.

Cadre n° IV MANDATAIRE OU REPRÉSENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

La personne dont l'identité est donnée ci-dessous est/à été désignée pour agir au nom de ou des déposants auprès des autorités internationales compétentes, comme :

☒ mandataire

☐ représentant commun

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

LUDWIG Jacques
SANOFI-SYNTHELABO
174 avenue de France
FR - 75013 PARIS

n° de téléphone

+ 33 1 41 24 12 56

n° de télécopieur

+ 33 1 41 24 12 66

n° de télécopieur

n° sous lequel le mandataire est inscrit auprès de l'office

☐ Adresse pour la correspondance : cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est/à été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.

158
760

Suite du cadre n° III AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)	
Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la requête.	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiqué dans ce cadre est l'état où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.) BURNIER Philippe 8 allée du Bel-Air FR - 78600 MAISONS-LAFFITTE	Cette personne est : ☐ déposant seulement ☒ déposant et inventeur ☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.) n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office
Nationalité (nom de l'Etat) : FR	Domicile (nom de l'Etat) : FR
Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiqué dans ce cadre est l'état où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.) HOORNAERT Christian 49 avenue Aristide Briand FR - 92160 ANTONY	Cette personne est : ☐ déposant seulement ☒ déposant et inventeur ☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.) n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office
Nationalité (nom de l'Etat) : BE	Domicile (nom de l'Etat) : FR
Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiqué dans ce cadre est l'état où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.) JEUNESSE Jean 6 rue André Messager FR - 75018 PARIS	Cette personne est : ☐ déposant seulement ☒ déposant et inventeur ☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.) n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office
Nationalité (nom de l'Etat) : FR	Domicile (nom de l'Etat) : FR
Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☐ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire	
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiqué dans ce cadre est l'état où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.) PUECH Frédéric 1 allée de Savoir FR - 78170 LA CELLE SAINT-CLOUD	Cette personne est : ☐ déposant seulement ☒ déposant et inventeur ☐ inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.) n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office
Nationalité (nom de l'Etat) : FR	Domicile (nom de l'Etat) : FR
Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire	
☐ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.	

159
164

Cadre n° V DÉSIGNATIONS				
Le dépôt de la présente requête vaut, selon la règle 4.9.a), désignation de tous les États contractants liés par le PCT à la date du dépôt international, aux fins de la délivrance de tout titre de protection disponible et, le cas échéant, aux fins de la délivrance à la fois de brevets régionaux et nationaux. Cependant, ☐ DE Allemagne n'est désignée pour aucun titre de protection nationale ☐ KR République de Corée n'est désignée pour aucun titre de protection nationale ☐ RU Fédération de Russie n'est désignée pour aucun titre de protection nationale (Les cases mentionnées ci-dessus peuvent être utilisées pour exclure (irrévocablement) les désignations concernées afin d'éviter qu'une demande nationale antérieure dont la priorité est revendiquée ne cesse de produire ses effets en vertu de la législation nationale. Voir les notes relatives au cadre n° V en ce qui concerne les conséquences de telles dispositions de la législation nationale dans ces États et dans certains autres.)				
Cadre n° VI REVENDEICATION DE PRIORITÉ				
La priorité de la ou des demandes antérieures suivantes est revendiquée :				
Date de dépôt de la demande antérieure (jour/mois/année)	Numéro de la demande antérieure	Lorsque la demande antérieure est une :		
		demande nationale : pays ou membre de l'OMC	demande régionale : office régional	demande internationale : office récepteur
point 1) 07.05.2003	0305540	FR		
point 2)				
point 3)				
☐ D'autres revendications de priorité sont indiquées dans le cadre supplémentaire.				
L'office récepteur est prié de préparer et de transmettre au Bureau international une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures (seulement si la demande antérieure a été déposée auprès de l'office qui, aux fins de la présente demande internationale, est l'office récepteur) indiquées ci-dessus sous : ☐ tous les points ☐ le point 1) ☐ le point 2) ☐ le point 3) ☐ autre, voir le cadre supplémentaire * Si la demande antérieure est une demande ARIPO, indiquer au moter un pays partie à la Convention de Paris pour la protection de la propriété industrielle ou un membre de l'Organisation mondiale du commerce pour lequel cette demande antérieure a été déposée (règle 4.10.b)(ii)) :				
Cadre n° VII ADMINISTRATION CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE				
Choix de l'administration chargée de la recherche internationale (ISA) (si plusieurs administrations chargées de la recherche internationale sont compétentes pour procéder à la recherche internationale, indiquer l'administration choisie; le code à deux lettres peut être utilisé) : ISA / EP..... Demande d'utilisation des résultats d'une recherche antérieure; mention de cette recherche (si une recherche antérieure a été effectuée par l'administration chargée de la recherche internationale ou demandée à cette dernière) : Date (jour/mois/année) Numéro Pays (ou office régional) 29.09.2003 FA634066 OEB				
Cadre n° VIII DÉCLARATIONS				
Les déclarations suivantes figurent dans les cadres n° VIII.i) à v) (cocher ci-dessous la ou les cases appropriées et indiquer dans la colonne de droite le nombre de chaque type de déclaration) :				Nombre de déclarations
☐ cadre n° VIII.i)	déclaration relative à l'identité de l'inventeur			:
☐ cadre n° VIII.ii)	déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de demander et d'obtenir un brevet			:
☐ cadre n° VIII.iii)	déclaration relative au droit du déposant, à la date du dépôt international, de revendiquer la priorité d'une demande antérieure			:
☐ cadre n° VIII.iv)	déclaration relative à la qualité d'inventeur (seulement aux fins de la désignation des États-Unis d'Amérique)			:
☐ cadre n° VIII.v)	déclaration relative à des divulgations non opposables ou à des exceptions ou défaut de nouveauté			:

Cadre n° IX BORDENEAU LANGUE DE DÉPÔT		
La présente demande internationale recouvre :		
a) sous forme papier le nombre de feuilles suivantes :		Le ou les éléments qui varient sont joints à la présente demande internationale (cocher la ou les cases appropriées et indiquer dans la colonne de droite le nombre de chaque élément) :
requête (y compris la ou les feuilles pour déclaration) :	4	1. ☒ feuille de calcul des taxes :
description (à l'exception du listing des séquences ou des tableaux y relatifs) :	58	2. ☒ original du pouvoir distinct :
revendications :	9	3. ☐ original du pouvoir général :
abrégi :	1	4. ☒ copie du pouvoir général ; le cas échéant, numéro de référence : 1.3-54 :
dessins :	0	5. ☐ explication de l'absence d'une signature :
Sous-total de feuilles :	70	6. ☒ document(s) de priorité indiqué(s) dans le cadre n° VI au(x) point(s) :
listing des séquences :		7. ☐ traduction de la demande internationale en (langue) :
tableaux y relatifs :		8. ☐ indications séparées concernant des micro-ou génomes ou autre matériel biologique dépendant :
(pour les deux éléments, nombre total de feuilles s'ils sont déposés sous forme papier, qu'ils soient ou non également déposés sous forme déchiffrable par ordinateur, voir (i) ci-dessus)		9. ☐ listing des séquences sous forme déchiffrable par ordinateur (indiquer type et nombre de supports) :
		i) ☐ copie remise aux fins de la recherche internationale en vertu de la règle 13ter seule (et non en tant que partie de la demande internationale) :
		ii) ☐ (uniquement lorsque la case bii) ou cii) de la colonne de gauche est cochée) exemplaires supplémentaires, y compris, le cas échéant, copie remise aux fins de la recherche internationale en vertu de la règle 13ter :
		iii) ☐ avec la déclaration pertinente quant à l'identité entre la copie et les exemplaires supplémentaires – et le listing des séquences mentionné dans la colonne de gauche :
b) ☐ également sous forme déchiffrable par ordinateur (instruction 801.ii)(i)) :		10. ☐ tableaux sous forme déchiffrable par ordinateur relatifs au listing des séquences (indiquer type et nombre de supports) :
i) ☐ listing des séquences :		i) ☐ copie remise aux fins de la recherche internationale en vertu de l'instruction 802.h-quater) seulement (et non en tant que partie de la demande internationale) :
ii) ☐ tableaux y relatifs :		ii) ☐ (uniquement lorsque la case bii) ou cii) de la colonne de gauche est cochée) exemplaires supplémentaires, y compris, le cas échéant, copie remise aux fins de la recherche internationale en vertu de l'instruction 802.h-quater) :
Type et nombre de supports (disquette, CD-ROM, CD-R ou autre) sur lesquels figurent le ou les :		iii) ☐ avec la déclaration pertinente quant à l'identité entre la copie et les exemplaires supplémentaires – et les tableaux mentionnés dans la colonne de gauche :
i) ☐ listing des séquences :		11. ☒ autres éléments (préciser) : copie rapport de recherche :
ii) ☐ tableaux y relatifs :		
(exemplaires supplémentaires à indiquer aux points 9 ii) ou 10 ii), dans la colonne de droite)		
Figure des dessins qui sont accompagnés l'abrégi :		Langue de dépôt de la demande internationale : FRANÇAIS
Cadre n° X SIGNATURE DU DÉPOSANT, DU MANDATAIRE OU DU REPRÉSENTANT COMMUN		
À côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et à quel titre l'adresse signer (si cela n'apparaît pas autrement à la lecture de la requête).		
 LUDWIG Jacques		

Réserve à l'office récepteur	
1. Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale :	2. Dessins : ☐ remis : ☐ non remis :
3. Date effective de réception, notifiée au moins de la réception ultérieure, mais dans les délais, du document ou de dessins constituant ce qui est supposé constituer la demande internationale :	
4. Date de réception, dans les délais, des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT :	
5. Administration chargée de la recherche internationale (si plusieurs sont compétentes) : ISA /	6. ☐ Transmission de la copie de recherche diffusée jusqu'au paiement de la taxe de recherche

Réserve au Bureau international
Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau international :

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

Expéditeur: L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
LA RECHERCHE INTERNATIONALE

REÇU LE 24 SEP. 2004 PCT

165
161

Destinataire

SANOFI-SYNTHELABO
À l'att. de Ludwig, Jacques
174 Avenue de France
FR-75013 PARIS
FRANCE

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
ET DE L'OPINION ÉCRITE DE L'ADMINISTRATION
CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE
OU DE LA DÉCLARATION
(règle 44.1 du PCT)

PAPPEL expirer le 24/09/2004

Date d'expédition
(jour/mois/année)

24/09/2004

Référence du dossier du déposant ou du brevetaire

96L0142/AG

POUR SUITE À DONNER

voir les paragraphes 1 et 4 ci-après

Demande internationale n°

PCT/FR2004/001102

Date du dépôt international

(jour/mois/année)

06/05/2004

Déposant

SANOFI-SYNTHELABO

1. ☒ 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 18 :

Le déposant peut, s'il le souhaite, modifier les revendications de la demande internationale (voir la règle 46):

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.

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.

2. ☐ 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), ainsi que l'opinion écrite de l'administration chargée de la recherche internationale sont transmises par le présent formulaire.

3. ☐ En ce qui concerne la réserve pouvant être formée, 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 au 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.

4. Rapports

Pès 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.

Le déposant a la possibilité de présenter des observations de manière informelle au Bureau international sur l'opinion écrite de l'administration chargée de la recherche internationale. Le Bureau international enverra aux offices désignés une copie de ces observations, à moins qu'un rapport d'examen préliminaire international ait été établi ou doive être établi. Ces observations seront également mises à la disposition des tiers mais pas avant l'expiration d'un délai de 30 mois à compter de la date de priorité.

Dans un délai de 18 mois à compter de la date de priorité, indépendamment de ce qui concerne certains offices désignés, le déposant doit présenter une 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); si tel n'est pas le cas, le déposant doit accomplir, dans un délai de 30 mois à compter de la date de priorité, les démarches prescrites pour l'ouverture de la phase nationale auprès de ces offices désignés.

En ce qui concerne d'autres offices désignés, le délai de 30 mois (ou plus) s'applique à même si aucune demande d'examen préliminaire international n'est présentée dans le délai de 18 mois.

Voir l'annexe du formulaire PCT/IB/301 et, pour plus de précisions quant aux délais applicables, office par office, voir les chapitres nationaux dans le volume II du Guide du déposant du PCT et le site internet de l'OMPI.

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

Office Européen des Brevets, P.B. 5815 Postbus 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 840-2040, Tx. 91 851 upo nl,
Fax: (+31-70) 340-3318

Fonctionnaire autorisé

Stefan Brell

166
162

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 prennent. 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 États.

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 on supprime entièrement une ou plusieurs revendications, soit on ajoute une ou plusieurs revendications nouvelles ou encore on modifie 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.

163

**OPINION ECRITE DE L'ADMINISTRATION
CHARGÉE DE LA RECHERCHE
INTERNATIONALE (FEUILLE SEPAREE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2004/001102

Concernant le point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Il est fait référence aux documents suivants :

D1: WO 01/64632 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 septembre 2001 (2001-09-07)

D2: WO 98/43636 A (CONDAMINE CHRISTIAN ;SANOFI SA (FR);

ABRAMOVICI BERNARD (FR); GROM) 8 octobre 1998 (1998-10-08)

D3: US-A-4 539 323 (GAIDA WOLFRAM ET AL) 3 septembre 1985 (1985-09-03)

2. Nouveauté

Les documents D1 et D2 divulguent des composés structurellement parlant très éloignés de ceux revendiqués dans cette demande.

Le document US-A-4539323 (D3) divulguent les composés qui sont "disclaimé" dans la revendication 8.

3. Activité inventive

Le problème que se propose de résoudre la présente invention peut donc être considéré comme étant la mise au point de nouveaux composés utile comme antagonistes sélectifs des récepteurs aux cannabinoïdes CB1.

Les documents D1 et D2 divulguent des composés qui ont la même activité biologique mais qui sont structurellement parlant très éloignés de ceux revendiqués dans cette demande, par conséquent l'objet revendiqué dans cette demande ne découle pas de manière évidente de l'état de la technique.

Concernant le point VI

166/64

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 illustrent la manière dont les modifications doivent être expliquées dans la lettre d'accompagnement:

1. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 46 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, 16 et 19 supprimées; revendications 14, 15 et 16 remplacées par la revendication modifiée 14; revendication 17 divisée en revendications modifiées 18, 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 contenue 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 précisions sur les exigences de chaque office désigné ou élu, voir le volume I) du Guide du déposant du PCT.

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

167103

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire SSL0142/AG	POUR SUITE À DONNER voir le formulaire PCT/ISA/220 et, le cas échéant, le point 5 ci-après.	
Demande internationale n° PCT/FR2004/001102	Date du dépôt international (jour/mois/année) 06/05/2004	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 07/05/2003
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 13. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend _____ 4 _____ 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 ce point.

☐ La recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration chargée de la recherche internationale (règle 23.1(b)).

b. ☐ En ce qui concerne la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale, (le cas échéant), voir le cadre n° 1.

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

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre n° 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 chargée de la recherche internationale et a la teneur suivante:

DÉRIVÉS DU PIPERIDINYL- ET PIPERAZINYL-ALKYL CARBAMATES, LEURS PROCÉDES DE PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

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 n° IV, a été établi par l'administration chargée de la recherche internationale conformément à la règle 38.2(a). Le déposant peut présenter des observations à l'administration chargée de la recherche internationale dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. En ce qui concerne les dessins,

a. La ligne des dessins à publier avec l'abrégé est la figure n° _____

☐ proposée par le déposant.

☐ proposée par l'administration chargée de la recherche internationale, parce que le déposant n'a pas proposé de figure.

☐ proposée par l'administration chargée de la recherche internationale, parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

b. ☐ Aucune des figures n'est publiée avec l'abrégé.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR2004/001102

160

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D401/04 C07D401/14 C07D471/04 C07D491/04 C07D495/04
C07D295/12 A61K31/436 A61K31/435 A61K31/506 A61K31/44
A61K31/495 A61P25/00

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation nationale consultée (système de classification ainsi que symboles de classement):

CIB 7 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation nationale: dans la mesure où ces documents ont révélé des données en rapport avec la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si utilisable, séries de recherche utilisées):

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

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des pages pertinentes
A	WO 01/64632 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 septembre 2001 (2001-09-07) page 46, ligne 13-22 revendication 1	1-12
A	WO 98/43636 A (CONDANINE CHRISTIAN ; SANOFI SA (FR); ABRAMOVICI BERNARD (FR); GROM) 8 octobre 1998 (1998-10-08) page 1, ligne 17-26 revendication 1	1-12
A	US 4 539 323 A (GAIDA WOLFRAM ET AL) 3 septembre 1985 (1985-09-03) exemples 1,3,7-9	B

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

☒ Les documents de la liste de brevets sont indiqués en abrégé

* Catégories spéciales de documents cités

- *A* documents décrivant l'état général de la technique, non considérés comme particulièrement pertinents
- *B* documents antérieurs, mais publiés à la date de dépôt international ou après cette date
- *C* documents publiés prior à la date de dépôt international ou après cette date, mais publiés dans une revue spécialisée (sans qu'indiqués)
- *D* documents relatifs à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *E* documents publiés avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

F documents ultérieurs publiés après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cités pour comprendre le principe de la invention consistant la base de l'invention

G documents particulièrement pertinents; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou évidente impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

H documents particulièrement pertinents; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents du même niveau, cette combinaison étant nouvelle pour une personne du métier

I documents qui ont fait partie de la même suite de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été officiellement achevée

16 septembre 2004

Date d'expiration du présent rapport de recherche internationale

24/09/2004

Nom et adresse postale de l'administrateur chargé de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.O. 5812 Friesenheim 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 360-3246, Tx. 20 061 apo nl
Fax (+31-70) 343-3016

Fonctionnaire autorisé

Samsan Bakhtiary, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR2004/001102

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets	Date de publication
WO 0164632	A	07-09-2001	FR 2805818 A1	07-09-2001
			AU 3752501 A	12-09-2001
			BG 107056 A	31-07-2003
			BR 0108871 A	29-04-2003
			CA 2400116 A1	07-09-2001
			CN 1423633 T	11-06-2003
			CZ 20022931 A3	15-01-2003
			EE 200200487 A	16-02-2004
			EP 1263720 A1	11-12-2002
			WO 0164632 A1	07-09-2001
			HU 0301404 A2	28-08-2003
			JP 2003525268 T	26-08-2003
			NO 20024175 A	29-10-2002
			PL 357534 A1	26-07-2004
			SK 12452002 A3	02-05-2003
			US 2003055033 A1	20-03-2003
			US 2001027193 A1	04-10-2001
			ZA 200206905 A	26-08-2003
WO 9843636	A	08-10-1998	FR 2761266 A1	02-10-1998
			AT 202703 T	15-07-2001
			AU 740486 B2	08-11-2001
			AU 7052798 A	22-10-1998
			BR 9808429 A	23-05-2000
			CA 2284051 A1	08-10-1998
			CN 1126543 B	05-11-2003
			CY 2275 A	04-07-2003
			CZ 9903441 A3	12-01-2000
			DE 69801045 D1	09-08-2001
			DE 69801045 T2	14-03-2002
			DK 969832 T3	22-10-2001
			EE 9900441 A	17-04-2000
			EP 0969832 A1	12-01-2000
			ES 2161049 T3	16-11-2001
			WO 9843636 A1	08-10-1998
			GR 3036382 T3	30-11-2001
			HK 1022831 A1	02-11-2001
			HR 980163 A1	31-12-1998
			HU 0001894 A2	28-04-2001
			ID 22973 A	23-12-1999
			IL 131818 A	31-07-2003
			JP 2001517224 T	02-10-2001
			NO 994706 A	25-11-1999
			NZ 337736 A	23-02-2001
			PL 335942 A1	22-05-2000
			PT 969832 T	30-11-2001
			RU 2193886 C2	10-12-2002
			SI 969832 T1	31-12-2001
			SK 130999 A3	13-03-2000
			TR 9902236 T2	21-12-1999
			TW 565450 B	11-12-2003
			US 2003003145 A1	02-01-2003
			ZA 9802609 A	30-09-1998
US 4539323	A	03-09-1985	DE 3235565 A1	29-03-1984
			AU 561118 B2	30-04-1987
			AU 1939683 A	29-03-1984
			CA 1215981 A1	30-12-1986

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR2004/001102

168
120

Document brevet cité ou support de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets	Date de publication
US 4539323 A		CS 235342 B2	15-05-1985
		DD 212517 A5	15-08-1984
		DK 436583 A	26-03-1984
		EP 0104445 A2	04-04-1984
		ES 8501762 A1	01-03-1985
		ES 8504180 A1	01-07-1985
		ES 8504181 A1	01-07-1985
		ES 8504182 A1	01-07-1985
		FI 833292 A	26-03-1984
		GR 78973 A1	02-10-1984
		HU 191637 B	30-03-1987
		IL 69777 A	30-09-1986
		JP 59078187 A	04-05-1984
		NO 833423 A	26-03-1984
		NZ 205716 A	30-08-1985
		PH 20015 A	28-08-1986
		PL 243878 A1	02-01-1985
		PT 77380 A , B	01-10-1983
		SU 1187720 A3	23-10-1985
		YU 192183 A1	31-12-1986
		ZA 8307081 A	29-05-1985

TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

Expéditeur: L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
LA RECHERCHE INTERNATIONALE

Destinataire:

PCT

voir le formulaire PCT/ISA/220

OPINION ÉCRITE DE L'ADMINISTRATION
CHARGÉE DE LA RECHERCHE
INTERNATIONALE

(règle 43bis.1 du PCT)

Date d'expédition

(jour/mois/année) voir le formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
voir le formulaire PCT/ISA/220

POUR SUITE À DONNER

Voir le point 2 ci-dessous

Demande internationale No.

PCT/FR2004/001102

Date du dépôt international (jour/mois/année)

06.05.2004

Date de priorité (jour/mois/année)

07.05.2003

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

C07D401/04, C07D401/14, C07D471/04, C07D491/04, C07D495/04, C07D295/12, A61K31/436, A61K31/435,

Déposant

SANOFI-SYNTHELABO

1. La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- ☒ Cadre n° I Base de l'opinion
- ☒ Cadre n° II Priorité
- ☐ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention
- ☒ Cadre n° V Déclaration motivée selon la règle 43bis.1(a)(i) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- ☐ Cadre n° VI Certains documents cités
- ☒ Cadre n° VII Irregularités dans la demande internationale
- ☐ Cadre n° VIII Observations relatives à la demande internationale

2. SUITE À DONNER

Si une demande d'examen préliminaire internationale est présentée, la présente opinion sera considérée comme une opinion écrite de l'administration chargée de l'examen préliminaire international, sauf dans le cas où le déposant a choisi une administration différente de la présente administration aux fins de l'examen préliminaire international et que l'administration considérée a notifié au Bureau international, selon la règle 66.1bis.b), qu'elle n'entend pas considérer comme les siennes les opinions écrites de la présente administration chargée de la recherche internationale.

Si, comme cela est indiqué ci-dessus, la présente opinion écrite est considérée comme l'opinion écrite de l'administration chargée de l'examen préliminaire international, le déposant est invité à soumettre à l'administration chargée de l'examen préliminaire international une réponse écrite, avec le cas échéant des modifications, avant l'expiration d'un délai de 3 mois à compter de la date d'envoi du formulaire PCT/ISA/220 ou avant l'expiration d'un délai de 22 mois à compter de la date de priorité, le délai expirant le dernier devant être appliqué.

Pour plus de détails sur les possibilités offertes au déposant, se référer au formulaire PCT/ISA/220.

3. Pour de plus amples détails, se référer aux notes relatives au formulaire PCT/ISA/220

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



Office européen des brevets
D-85298 Munich
Tél. +49 89 2399-0 Tx 523056 epcu d
Fax +49 89 2399-4466

Fonctionnaire autorisé

Samsam Bakhliary, M

N° de téléphone +49 89 2399-8556



**OPINION ECRITE DE L'ADMINISTRATION
CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE**

172
120
Demande internationale n°
PCT/FR2004/001102

Cadre n°1 Base de l'opinion

1. En ce qui concerne la langue, la présente opinion a été établie sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.
☐ La présente opinion a été établie sur la base d'une traduction de la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée dans la langue suivante , qui est la langue de la traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon les règles 12.3 et 23.1.b)).
2. En ce qui concerne la ou 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 des éléments suivants :
 - a. Nature de l'élément :
☐ un listing de la ou des séquences
☐ un ou des tableaux relatifs au listing de la ou des séquences
 - b. Type de support :
☐ sur papier sous forme écrite
☐ sur support électronique sous forme déchiffrable par ordinateur
 - c. Moment du dépôt ou de la remise :
☐ contenu(s) dans la demande internationale telle que déposée
☐ déposé(s) avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur
☐ remis ultérieurement à la présente administration aux fins de la recherche
3. ☐ De plus, lorsque plus d'une version ou d'une copie d'un listing des séquences ou d'un ou plusieurs tableaux y relatifs a été déposée, les déclarations requises selon lesquelles les informations fournies ultérieurement ou au titre de copies supplémentaires sont identiques à celles initialement fournies et ne vont pas au-delà de la divulgation faite dans la demande internationale telle que déposée initialement, selon le cas, ont été remises.
4. Commentaires complémentaires :

**OPINION ECRITE DE L'ADMINISTRATION
CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE**

173 121
Demande internationale n°
PCT/FR2004/001102

Cadre n° II Priorité

1. ☒ Le ou les documents suivants n'ont pas encore été remis :

- ☒ copie de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée (règles 43bis.1 et 66.7.a)).
☐ traduction de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée (règles 43bis.1 et 66.7.b)).

En conséquence, il n'a pas été possible de considérer comme valable la revendication de priorité. La présente opinion a néanmoins été établie sur la présomption selon laquelle la date pertinente est la date de la priorité revendiquée.

2. ☐ La présente opinion a été établie comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que la revendication de priorité a été jugée non valable (règles 43bis.1 et 84.1). Dès lors pour les besoins de la présente opinion, la date du dépôt international indiquée plus haut est considérée comme la date pertinente.

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

Cadre n° V Déclaration motivée selon la règle 43bis.1(a)(i) 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	1-12
	Non:	Revendications	
Activité inventive	Oui:	Revendications	1-12
	Non:	Revendications	
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-12
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications

voir feuille séparée

Cadre n° VII Irrégularités dans la demande internationale

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :

voir feuille séparée

Certaines irrégularités relevées dans la demande internationale

Contrairement à ce qu'exige la règle 5.1 a) ii) PCT, la description n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans les documents D1-D3 et ne cite pas ces documents.

Même si ces documents sont cités comme peu pertinent dans le rapport de recherche, il semblerait important de les citer dans la demande.

D3; car certains de ces composés sont disclaimés.

D1 et D2; car ils divulguent des composés ayant la même propriété biologique de celle de la demande et qu'aucuns autre art antérieur n'a été mentionnés dans la demande.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

NOTIFICATION RELATIVE
A LA PRESENTATION OU A LA TRANSMISSION
DU DOCUMENT DE PRIORITE

(instruction administrative 411 du PCT)

Destinataire:

LUDWIG, Jacques
Sanofi-Synthelabo
174, avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 01 septembre 2004 (01.09.2004)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire SSL0142/AG	
Demande internationale no PCT/FR2004/001102	Date du dépôt international (jour/mois/année) 06 mai 2004 (06.05.2004)
Date de publication internationale (jour/mois/année) Pas encore publiée	Date de priorité (jour/mois/année) 07 mai 2003 (07.05.2003)
Déposant SANOFI-SYNTHELABO etc	

- Par le présent formulaire, qui remplace toute notification antérieure relative à la présentation ou à la transmission de documents de priorité, il est notifié au déposant la date de réception par le Bureau International du ou des documents de priorité concernant toute demande antérieure dont la priorité est revendiquée. Sauf indication contraire consistant en les lettres "NR" figurant dans la colonne de droite, ou un astérisque figurant à côté d'une date de réception, le document de priorité en question a été présenté ou transmis au Bureau International d'une manière conforme à la règle 17.1.a) or b).
- (Le cas échéant) Les lettres "NR" figurant dans la colonne de droite signalent un document de priorité qui, à la date d'expédition du présent formulaire, n'a pas encore été reçu par le Bureau International selon la règle 17.1.a) ou b). Lorsque, selon la règle 17.1.a), le document de priorité doit être présenté par le déposant à l'office récepteur ou au Bureau International, mais que le déposant n'a pas présenté le document de priorité dans le délai prescrit par cette règle, l'attention du déposant est appelée sur la règle 17.1.a) selon laquelle aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité considérée avant d'avoir donné au déposant la possibilité, à l'ouverture de la phase nationale, de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.
- (Le cas échéant) Un astérisque (*) figurant à côté de la date de réception, dans la colonne de droite, signale un document de priorité présenté ou transmis au Bureau International mais de manière non conforme à la règle 17.1.a) ou b) (le document de priorité a été reçu après le délai prescrit par la règle 17.1.a) ou la demande d'établissement et de transmission du document de priorité a été soumise à l'office récepteur après le délai prescrit par la règle 17.1.b)). Même si le document de priorité n'a pas été remis conformément à la règle 17.1.a) ou b), le Bureau International transmettra une copie du document aux offices désignés, pour leur appréciation. Dans le cas où une telle copie n'est pas acceptée par un office désigné comme document de priorité, la règle 17.1.a) énonce que aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité considérée avant d'avoir donné au déposant la possibilité, à l'ouverture de la phase nationale, de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.

<u>Date de priorité</u>	<u>Demande de priorité n°</u>	<u>Pays, office régional ou office récepteur selon le PCT</u>	<u>Date de réception du document de priorité</u>
07 mai 2003 (07.05.2003)	03/05540	FR	13 août 2004 (13.08.2004)

Bureau International de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

n° de télécopieur: (41-22) 338.71.40

Fonctionnaire autorisé:

David LANIEL (Fax 338-87-20)

n° de téléphone: (41-22) 338 8773

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

46124

PCT

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

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

Destinataire:

LUDWIG, Jacques
Sanofi-Aventis
174, avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

BDM

Date d'expédition (jour/mois/année)

07 octobre 2004 (07.10.2004)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire

SSL0142/AG

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale no

PCT/FR2004/001102

Date du dépôt international (jour/mois/année)

06 mai 2004 (06.05.2004)

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 télécopieur

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 télécopieur

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

Fonctionnaire autorisé:

Peggy Steunenber

no de télécopieur: (41-22) 338.71.40

no de téléphone: (41-22) 338 0482

La demande d'examen préliminaire international doit être présentée directement à l'administration chargée de l'examen préliminaire international qui est compétente ou, si plusieurs administrations sont compétentes, à l'une d'entre elles, au choix du déposant. Le déposant peut indiquer le nom complet ou le code à deux lettres de cette administration au-dessus de la ligne qui suit :

PEA/ EP

PCT

CHAPITRE II

DEMANDE D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

selon l'article 31 du Traité de coopération en matière de brevets :

Le soussigné requiert que la demande internationale spécifiée ci-après fasse l'objet d'un examen préliminaire international conformément au Traité de coopération en matière de brevets.

Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

Administration chargée de l'examen préliminaire international	Date de réception de la demande d'examen préliminaire international
---	---

Cadre n° I IDENTIFICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE		Référence du dossier du déposant ou du mandataire SSL0142/AG
Demande internationale n° PCT/FR2004/001102	Date du dépôt international (jour/mois/année) 06/05/2004	Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 07/05/2003

Titre de l'invention
DERIVÉS DU PIPERIDINYL - ET PIPERAZINYL - ALKYL CARBAMATES, LEURS PROCÉDES DE PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

Cadre n° II DÉPOSANT(S)

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

sanofi-aventis
174 avenue de France
FR - 75013 PARIS

n° de téléphone

n° de télécopieur

n° de téléfax

n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office

Nationalité (nom de l'État) :

FR

Domicile (nom de l'État) :

FR

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

ABOUABDELLAH Ahmed
2 rue des Eglantiers
FR - 94320 THIAIS

Nationalité (nom de l'État) :

FR

Domicile (nom de l'État) :

FR

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

BURNIER Philippe
8 allée du Bel-Air
FR - 78600 MAISONS-LAFFITTE

Nationalité (nom de l'État) :

FR

Domicile (nom de l'État) :

FR

☒ D'autres déposants sont indiqués sur une feuille annexée.

727/26

Suite du cadre n° II DÉPOSANT(S)
Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la demande d'examen préliminaire international.

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)
HOORNAERT Christian
49 avenue Aristide Briand
FR - 92160 ANTONY

Nationalité (nom de l'État): BE	Domicile (nom de l'État): FR
------------------------------------	---------------------------------

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)
JEUNESSE Jean
6 rue André Messager
FR - 75018 PARIS

Nationalité (nom de l'État): FR	Domicile (nom de l'État): FR
------------------------------------	---------------------------------

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)
PUECH Frédéric
1 allée de Savoie
FR - 78170 LA CELLE SAINT-CLOUD

Nationalité (nom de l'État): FR	Domicile (nom de l'État): FR
------------------------------------	---------------------------------

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

Nationalité (nom de l'État):	Domicile (nom de l'État):
------------------------------	---------------------------

☐ D'autres déposants sont indiqués sur une autre feuille annexée.

Cadre n° III MANDATAIRE OU REPRÉSENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

La personne indiquée ci-dessous est ☒ mandataire ☐ représentant commun
 et ☒ a été désignée à une date antérieure; elle représente ainsi le ou les déposants pour l'examen préliminaire international.
☐ est désigné par la présente; toute désignation antérieure de mandataires ou d'un représentant commun est de ce fait révoquée.
☐ est désigné par la présente, spécialement pour la procédure devant l'administration chargée de l'examen préliminaire international, en sus du ou des mandataires ou du représentant commun désignés antérieurement.

Nom et adresse : (don de fournir ainsi de prière; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays)

LUDWIG Jacques
 sanofi-aventis
 174 avenue de France
 FR - 75013 PARIS

n° de téléphone
 + 33 1 55 71 61 08

n° de télécopieur
 + 33 1 55 71 61 20

n° de télé-imprimé

n° avec lequel le mandataire est inscrit auprès de l'Office

☐ Adresse pour la correspondance : cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est ou n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.

Cadre n° IV BASE DE L'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Déclaration concernant les modifications : *

1. Le déposant souhaite que l'examen préliminaire international commence sur la base suivante :

- ☐ la demande internationale telle qu'elle a été déposée initialement
 la description ☐ telle qu'elle a été déposée initialement
☐ telle qu'elle a été modifiée en vertu de l'article 34
 les revendications ☐ telles qu'elles ont été déposées initialement
☐ telles qu'elles ont été modifiées en vertu de l'article 19 (avec, le cas échéant, la déclaration jointe aux modifications)
☐ telles qu'elles ont été modifiées en vertu de l'article 34
 les dessins ☐ tels qu'ils ont été déposés initialement
☐ tels qu'ils ont été modifiés en vertu de l'article 34

2. ☐ Le déposant souhaite que les modifications apportées aux revendications en vertu de l'article 19 soient considérées comme corrigées.
 3. ☐ Le déposant souhaite que le commencement de l'examen préliminaire international soit différé jusqu'à l'expiration du délai applicable en vertu de la règle 69.1.4).
 4. ☐ Le déposant demande explicitement que l'examen préliminaire international soit entrepris avant l'expiration du délai applicable en vertu de la règle 54bis.1 a).

* Lorsque aucun cas n'est coché, l'examen préliminaire international commencera sur la base de la demande internationale telle qu'elle a été déposée initialement ou, si l'administration chargée de l'examen préliminaire international reçoit copie des modifications apportées aux revendications en vertu de l'article 19 ou des modifications apportées à la demande internationale en vertu de l'article 34 avant d'avoir commencé à rédiger une opinion écrite ou le rapport d'examen préliminaire international, sur la base de la demande internationale ainsi modifiée.

Langue : l'examen préliminaire international sera effectué en FRANÇAIS, qui est

- ☒ la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée.
☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale.
☒ la langue de publication de la demande internationale.
☐ la langue de la traduction (qui sera) remise aux fins de l'examen préliminaire international.

Cadre n° V ÉLECTION D'ÉTATS

Le dépôt de la présente demande d'examen préliminaire international vaut Election de tous les États contractants qui sont désignés et qui sont liés par le chapitre II du PCT.

780173

Feuille n° ...4...

Demande internationale n°
PCT/FR2004/001102

Cadre n° VI BORDEREAU

Aux fins de l'examen préliminaire international, les éléments suivants, établis dans la langue indiquée au cadre n° IV, sont joints à la présente demande d'examen :

- | | | |
|--|---|----------|
| 1. traduction de la demande internationale | : | feuilles |
| 2. modifications selon l'article 34 | : | feuilles |
| 3. copie (ou, si elle est exigée, traduction) des modifications selon l'article 19 | : | feuilles |
| 4. copie (ou, si elle est exigée, traduction) de la déclaration selon l'article 19 | : | feuilles |
| 5. lettre | : | feuilles |
| 6. autres pièces (préciser) | : | feuilles |

Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

reçu non reçu

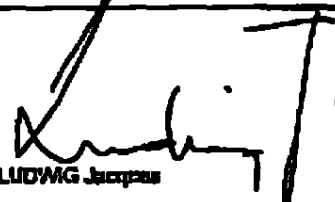
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

Le ou les éléments cochés ci-après sont aussi joints à la demande d'examen préliminaire international :

- | | |
|---|---|
| 1. ☒ feuille de calcul des taxes | 3. ☐ explication de l'absence d'une signature |
| 2. ☐ original du pouvoir distinct | 4. ☐ listing des séquences sous forme déchiffrable par ordinateur |
| 3. ☐ original du pouvoir général | 7. ☐ tableaux relatifs au listing des séquences sous forme déchiffrable par ordinateur |
| 4. ☐ copie du pouvoir général; le cas échéant, numéro de référence ; | 8. ☐ autres éléments (préciser) : |

Cadre n° VII SIGNATURE DU DÉPOSANT, DU MANDATAIRE OU DU REPRÉSENTANT COMMUN

À côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et, si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la demande d'examen préliminaire international, à quel titre l'intéressé signe.


LUDWIG Jacques

Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

1. Date effective de réception de la DEMANDE D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL :

2. Date modifiée de réception de la demande d'examen préliminaire international, en cas de CORRECTIONS apportées en vertu de la règle 60.1.b) :

- | | |
|---|--|
| 3. ☐ La demande d'examen préliminaire international a été reçue PLUS DE 19 mois après la date de priorité et le point 4 ou 5 n'est pas applicable.
☐ Le déposant a été informé en conséquence. | 6. ☐ La demande d'examen préliminaire international a été reçue APRÈS l'expiration du délai en vertu de la règle 54bis.1.a) et le point 7 ou 8 n'est pas applicable. |
| 4. ☐ La demande d'examen préliminaire international a été reçue DANS LE DÉLAI de 19 mois à compter de la date de priorité, prorogé en vertu de la règle 80.5. | 7. ☐ La demande d'examen préliminaire international a été reçue DANS LE DÉLAI en vertu de la règle 54bis.1.a), prorogé en vertu de la règle 80.5. |
| 5. ☐ Bien que la demande d'examen préliminaire international ait été reçue plus de 19 mois après la date de priorité, le retard à l'arrivée est EXCUSÉ en vertu de la règle 82. | 8. ☐ Bien que la demande d'examen préliminaire international ait été reçue après l'expiration du délai en vertu de la règle 54bis.1.a), le retard à l'arrivée est EXCUSÉ en vertu de la règle 82. |

Réservé au Bureau international

Demande d'examen préliminaire international reçue de l'administration chargée de l'examen préliminaire international le :

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

14/1/27

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

PCT

Destinataire :

LUDWIG, Jacques
Sanofi-Aventis
174, avenue de France
75013 Paris
FRANCE

DIRECTION BREVETS

01 AVR. 2005

PATENT DEPARTMENT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
RAPPORT PRÉLIMINAIRE
INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ
(règle 71.1 du PCT)

Vu 364-4-05
Vu 364-6-05

Date d'expédition
(jour/mois/année)

30.03.2005

Référence du dossier de déposant ou du mandataire
SSL0142AG

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale No.
PCT/FH2004/001102

Date du dépôt international (jour/mois/année)
05.05.2004

Date de priorité (jour/mois/année)
07.05.2003

Déposant
SANOFI-AVENTIS et al.

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport préliminaire international sur la brevetabilité 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 PCT/IB3D1).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport préliminaire international sur la brevetabilité. 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(6) 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 Tlx 622656 opru d
Fax +49 89 2399 - 4465

Fonctionnaire autorisé

Schlemmer, M-C

Tél. +49 89 2399-1002



TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS

PCT

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ (chapitre II du Traité de coopération en matière de brevets)

Référence du dossier de déposant ou du mandataire	POUR SUITE À DONNER		voir formulaires PCT/PEA/16
Demande internationale No. PCT/FR2004/001102	Date du dépôt international (normalisée) 06.05.2004	Date de priorité (normalisée) 07.05.2003	
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D401.04, C07D401.14, C07D471.04, C07D491.04, C07D495.04, C07D295.12, A61K31.436, A61K31.435, A61K31.506, A61K31.44, A61K31.495, A61P25.00			
Déposant SANOFI-AVENTIS et al.			
1. Le présent rapport est le rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international en vertu de l'article 35 et transmis au déposant conformément à l'article 36. 2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture. 3. Ce rapport est accompagné d'ANNEXES, qui comprennent : a. ☐ un total de (envoyées au déposant et au Bureau international) feuilles, définies comme suit : ☐ les feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou des feuilles contenant des rectifications autorisées par la présente administration (voir la règle 70.18 et l'instruction administrative 607). ☐ des feuilles qui remplacent des feuilles précédentes, mais dont la présente administration considère qu'elles contiennent une modification qui va au-delà de l'exposé de l'invention qui figure dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée, comme il est indiqué au point 4 du cadre n° I et dans le cadre supplémentaire. b. ☐ (envoyées au Bureau international seulement) un total de (préciser le type et le nombre de support(s) électronique(s)) , qui contiennent un listing de la ou des séquences de un ou des tableaux y relatifs, déposés sous forme déchiffrable par ordinateur seulement, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire relatif au listing de la ou des séquences (voir l'instruction administrative 602). 4. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants : ☒ Cadre n° I Base de l'opinion ☐ Cadre n° II Priorité ☐ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention ☒ Cadre n° 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 ☐ Cadre n° VI Certains documents cités ☒ Cadre n° VII Irregularités dans la demande internationale ☐ Cadre n° VIII Observations relatives à la demande internationale			
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 06.05.2004	Date d'achèvement du présent rapport 30.08.2005		
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 Fax: +49 89 2399 - 4485	Fonctionnaire autorisé N° de téléphone +49 89 2399- 		

187 182

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ**

Demande internationale n°
PCT/FR2004/001102

**Cadre n° 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	1-12
	Non:	Revendications	
Activité Inventive	Oui:	Revendications	1-12
	Non:	Revendications	
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	1-12
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications (règle 70.7) :

voir feuille séparée

Cadre n° VII Irrégularités dans la demande internationale

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :

voir feuille séparée

183

Concernant le point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Il est fait référence aux documents suivants :

D1: WO 01/64632 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 septembre 2001 (2001-09-07)

D2: WO 98/43636 A (CONDAMINE CHRISTIAN ; SANOFI SA (FR);

ABRAMOVICI BERNARD (FR); GROM) 8 octobre 1998 (1998-10-08)

D3: US-A-4 539 323 (GAIDA WOLFFRAM ET AL) 3 septembre 1985 (1985-09-03)

2. Nouveauté

Les documents D1 et D2 divulguent des composés structurellement parlant très éloignés de ceux revendiqués dans cette demande.

Le document US-A-4539323 (D3) divulguent les composés qui sont "disclaimé" dans la revendication 8.

3. Activité inventive

Le problème que se propose de résoudre la présente invention peut donc être considéré comme étant la mise au point de nouveaux composés utiles comme antagonistes sélectifs des récepteurs aux cannabinoïdes CB1.

Les documents D1 et D2 divulguent des composés qui ont la même activité biologique mais qui sont structurellement parlant très éloignés de ceux revendiqués dans cette demande, par conséquent l'objet revendiqué dans cette demande ne découle pas de manière évidente de l'état de la technique.

Concernant le point VII

18/04

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2004/001102

Certaines irrégularités relevées dans la demande internationale

Contrairement à ce qu'exige la règle 5.1 a) ii) PCT, la description n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans les documents D1-D3 et ne cite pas ces documents.

Même si ces documents sont cités comme peu pertinent dans le rapport de recherche, il semblerait important de les citer dans la demande.

D3; car certains de ces composés sont disclaimés.

D1 et D2; car ils divulguent des composés ayant la même propriété biologique de celle de la demande et qu'aucuns autre art antérieur n'a été mentionnés dans la demande.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR2004/001102

182
193

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/04 C07D401/14 C07D471/04 C07D491/04 C07D495/04
 C07D295/12 A61K31/436 A61K31/435 A61K31/506 A61K31/44
 A61K31/495 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or its technical classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

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

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

EPD-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/64632 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 September 2001 (2001-09-07) page 46, lines 13-22 claim 1	1-12
A	WO 98/43636 A (CONDAMINE CHRISTIAN ; SANOFI SA (FR); ABRAMOWICZ BERNARD (FR); GROM) 8 October 1998 (1998-10-08) page 1, lines 17-26 claim 1	1-12
A	US 4 539 323 A (GAIDA WOLFRAN ET AL) 3 September 1985 (1985-09-03) examples 1,3,7-9	8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

* earlier (prior) art published on or after the international filing date

* document which may throw doubt on priority claims or which is cited in respect of the publication date of another claim or other special reason (as specified)

* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

* later documents published after the international filing date or priority date but in conflict with the application but cited to underline the principle or theory underlying the invention

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

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

* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 September 2004

Date of mailing of the international search report

24/09/2004

Name and mailing address of ISA

European Patent Office, P.O. Box 5010 Pohlmann 2
 48 - 2000 HV Maastricht
 Tel (+31-43) 349-4040, Tx 31 151 100 01
 Fax (+31-43) 349-4000

Authorized officer

Suresh Babu, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PT/FR2004/001102

186
179

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4539323 A		CS 235342 B2	15-05-1985
		DD 212517 A5	15-08-1984
		DK 436583 A	26-03-1984
		EP 0104445 A2	04-04-1984
		ES 8601762 A1	01-03-1985
		ES 8504180 A1	01-07-1985
		ES 8504181 A1	01-07-1985
		ES 8504182 A1	01-07-1985
		FI 833292 A	26-03-1984
		GR 78973 A1	02-10-1984
		HU 191637 B	30-03-1987
		IL 69777 A	30-09-1986
		JP 69078187 A	04-05-1984
		NO 833423 A	26-03-1984
		NZ 206716 A	30-08-1985
		PH 20015 A	28-08-1986
		PL 243878 A1	02-01-1986
		PT 77380 A , B	01-10-1983
		SU 1187720 A3	23-10-1985
		YU 192183 A1	31-12-1986
		ZA 8307081 A	29-05-1985

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

CT/FR2004/001102

137
189

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D401/04 C07D401/14 C07D471/04 C07D491/04 C07D495/04
C07D295/12 A61K31/436 A61K31/435 A61K31/506 A61K31/44
A61K31/495 A61P25/00

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

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

CIB 7 C07D A61K

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

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche internationale (non de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, 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	WO 01/64632 A (AVENTIS PHARMA SA) 7 septembre 2001 (2001-09-07) page 46, ligne 13-22 revendication 1	1-12
A	WO 98/43636 A (CONDAMINE CHRISTIAN ; SANOFI SA (FR); ABRAMOVICI BERNARD (FR); GROM) 8 octobre 1998 (1998-10-08) page 1, ligne 17-26 revendication 1	1-12
A	US 4 539 323 A (GAIDA WOLFRAM ET AL.) 3 septembre 1985 (1985-09-03) exemples 1,3,7-9	8

☐ Voir la suite de 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 distinguant l'état général de la technique, non considéré comme prioritaire. Document 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 de date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (faute q/indiquée)
- *O* document se référant à une classification erronée, à un usage, à une explication ou tout autre moyen
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de publication revendiquée

- *T* document étranger publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais qui pour composer le principe ou la forme constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent: l'inventeur (ou revendicataire ou peut être considéré comme équivalent ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré initialement
- *Y* document particulièrement pertinent: l'inventeur (ou revendicataire ou peut être considéré 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 effectuée

16 septembre 2004

Date d'expiration du présent rapport de recherche internationale

24/09/2004

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

Office Européen des Brevets, P.B. 6816 Patenkamp 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 031 upo nl
Fax (+31-70) 340-2010

Fonctionnaire autorisé

Samsam Bakhtiary, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Organisation internationale No

PCT/FR2004/001102

Document breveté ou rapport de recherche	Date de publication	Membres de la famille de brevets	Date de publication
US 4539323 A		CS 235342 B2	15-05-1985
		DD 212517 A5	15-08-1984
		DK 436583 A	26-03-1984
		EP 0104445 A2	04-04-1984
		ES 8501762 A1	01-03-1985
		ES 8504180 A1	01-07-1985
		ES 8504181 A1	01-07-1985
		ES 8504182 A1	01-07-1985
		FI 833292 A	26-03-1984
		GR 78873 A1	02-10-1984
		HU 191637 B	30-03-1987
		IL 69777 A	30-09-1986
		JP 59078187 A	04-05-1984
		NO 833423 A	26-03-1984
		NZ 205716 A	30-08-1985
		PH 20015 A	28-08-1986
		PL 243878 A1	02-01-1985
		PT 77380 A, B	01-10-1983
		SU 1187720 A3	23-10-1986
		YU 192183 A1	31-12-1986
		ZA 8307081 A	29-05-1985

Reino folio 191 "Extracto"

Expediente No		06110295	No de Folio
Item		No de Unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	↓	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

sobre sellado

193
100

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 0011025 10.03.2005
Fecha (M/D): 15-05-10-20 16:48:38
Trasite : 001 (C.I-PRIME) J79 FMS 001 411 PRESENTAC
Destinatario: 2000 DIVISION DE HACIENDA (C.I-PRIME)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 809176097-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 01.680
FECHA : OCTUBRE 24 DE 2005

0000 CONSIGNACION 0000

DEPOSITANTE	TIPC PAGO	BANCO	CUENTA	NO. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
CAVELIER ANDRACIS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31556195	24/10/2005	38,640.040.

0000 CONCEPTO 0000

CANT. NUMERICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2 TRAMITES DE SOL. DE PASELITE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	443,630.30

SGY: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA AFILIADO AL EXPEDIENTE No. _____

060 14775-841005-3

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	() ✓
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	() ✓
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	() ✓
- Descripción de la invención.	()	() ✓
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	() ✓
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	() ✓

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	() ✓	()
- Representación gráfica o 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 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 de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA INCOMPLETA () ()

Firma Responsable:

Fecha:

192

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 195'

2020
Bogotá D.C.,

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

REFERENCIA	Radicación No.	05 110295
	Solicitud internacional	FR2004/001102
	Fecha inicio fase nacional	07/12/2003
	Trámite	11
	Evanto	179
	Actuación	416
	Oficio No.	172
	Folios	1

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

4 MAR. 2005

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

adpall