

Q.F.



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

Sin an

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-67770

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO DERIVADOS DE OXIALQUILCARBAMATOS, SU PREPARACION Y SU
APLICACION EN TERAPEUTICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/325

71. SOLICITANTE SANOFLI-AVENTIS

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. APODERADO EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

SS


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

Espacio

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Rad: 06-067770-00000-0000

Fec. 2006-07-12 13 01 11 Dep 2020 NUECREACION

Tra 11 PATENTEIYII

 Eje. 376 FASENACIONALI
 Act 411 PRESENTACION

Folios. 105

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

16-08-06

SOLICITUD DE.

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
 (71)

 Nombre **SANOFI-AVENTIS**
 sociedad constituida y existente bajo las
 leyes de Francia

 Dirección 174 Avenue de France
 Paris 75013
 Francia

 Domicilio Paris 75013
 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@camyp.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 ABOUABDELLAH**
 2, rue des Eglantiers
 Thiais 94320
 Francia

 3. **Jacques FROISSANT**
 La Mulotière, Cedex 981
 Brevaerville 41160
 Francia

 2. **Antonio ALMARIO GARCIA**
 26, avenue Roger Salengro
 Chatenay Malabry 92290
 Francia

 4. **Christian HOORNAERT**
 49, avenue Anstide Brand,
 Antony 92160
 Francia

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No PCT/FR2005/000028

 Fecha: 7 de enero de 2005

 Publicación Internacional No WO 2005/077898 A1

 Fecha: 25 de agosto de 2005

6

Título (54)
DERIVADOS DE ARILOXIALQUILCARBAMATOS, SU PREPARACION Y SU
APLICACIÓN EN TERAPEUTICA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 207/08

AG 1K 31/325.

8

Prioridad

 SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

16 de enero de 2004

(31) Número de Solicitud

0400389

9

Comprobante de pago No.: 06-48,631
Fecha: 27 de junio de 2006

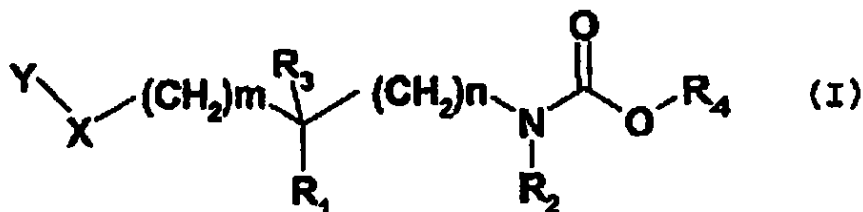
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463 000 oo
- ☐ 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



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE.

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C 438 019 de Usaquén T P 31 929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/077898 A1
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CALLE 4a N° 72-38
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, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s) I (we), the undersigned
SANOFI-AVENTIS

1475
7804

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

F-75013 París, 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, tpa. 31929, GONZALO PERDOMO, tpa. 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquel. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero, y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

in due compliance with the terms of paragraph 1st of article 542 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO tpa. 31929, GONZALO PERDOMO, tpa. 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration, as in before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Officer in the foreign country abroad and in case of impediment, with the respective certificate. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases the representation can be taken again in their sequence by the principal or first or second alternate depending on case and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first second or third alternates in their turn shall end at such time.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales, el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen, su renovación, traspaso cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos, acciones y procesos que promovamos o se nos

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious 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 defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin, its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations administrative or judicial, cancellation, nullity, infringement, granting of licences, the action for and mandamus the protection of trade secrets, and in general the civil, penal and administrative suits relating to these rights, actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney comprising, concluding and

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso desistat, cancelar, recibir renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiales.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this
en/on _____
por/by _____
Firma _____
Signature _____

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification
matérielle de la signature
de M Markus JACOBI
apposée ci-dessous.

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

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

ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUIN 2005

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

8. - Sous N° 81902/2005

9. - Sceau Le signature



COMO NOTARIO TEXTO (S) DEL CIRCULO
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
06 JUL 2006
PABLO MENDEZ
NOTARIO

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

K. L. ASSOCIÉS
Notaires
20, rue de la Parx
75002 PARIS
Tél. 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

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

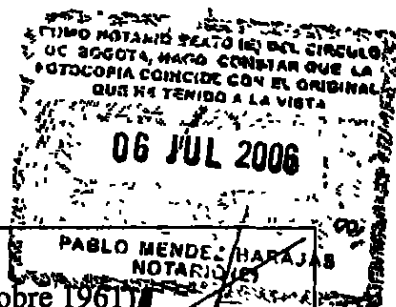
Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sis 174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité 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)



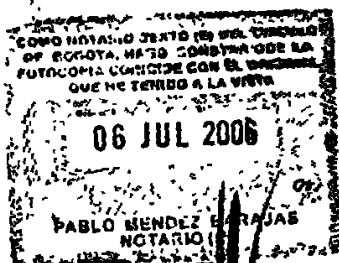
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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

Attesté

5. à
6. le
7. par
8. N°
9. Sceau/cachet :
10. Signature :

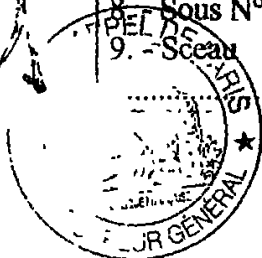


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par *M^r KOENIG*
3. - agissant en qualité de *Notaire*
4. - est revêtu du sceau de *A. M. E. T. U. D. E.*

ATTESTE **21 JUIN 2005**

5. - à Paris le
7. - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel
8. - Sous N° *81903*
9. - Sceau Le. *[Signature]*



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

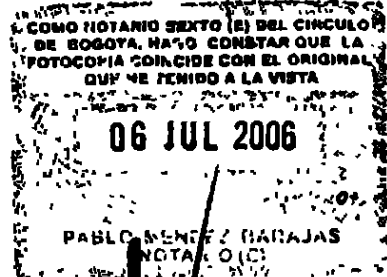
Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por SANOFI- AVENTIS, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05 057 645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005)

(Firma ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

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

(Firma ilegible)
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 DEL
MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 DEL
MINISTERIO DE JUSTICIA

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

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
REG. COLOMB. 171 N.º 5
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOL. 12 DEL
JULIO 2005
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN FDE
COTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIORES FIR
EN LAS PUESTAS POR

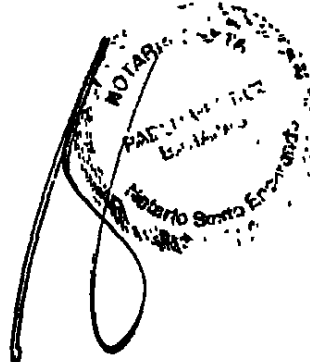
Maria Eugenia Sant

12 JUL 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

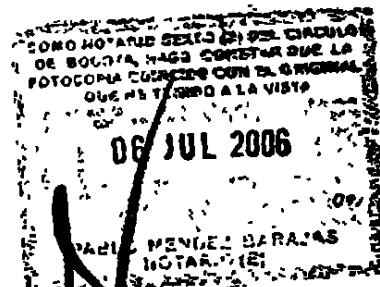
ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

Maria Eugenia Sant
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑANDO
LAS FUNCIONES INDICADAS



(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 août 2005 (25.08.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/077898 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 207/08, 211/46,
211/22, 213/65, 215/28, 215/20, 217/24

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/000028

(22) Date de dépôt international : 7 janvier 2005 (07 01 2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0400389 16 janvier 2004 (16 01 2004) FR

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : ABOUAB-
DELLAH, Ahmed [FR/FR], 2, rue des Eglantiers,
F-94320 Thiais (FR). ALMARIO GARCIA, Antonio
[ES/FR], 26, avenue Roger Salengro, F-92290 Chate-
nay Malabry (FR). FROISSANT, Jacques [FR/FR],
La Mulotière, Cedex 981, F-41160 Brevainville (FR).
HOORNAERT, Christian [BE/FR], 49, avenue Aristide
Briand, F-92160 Antony (FR)

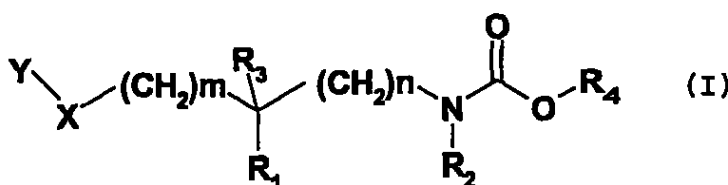
(74) Mandataire : LUDWIG, Jacques, Sanofi-Aventis, 174,
avenue de France, F-75013 Paris (FR)

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: ARYLOXYALKYLCARBAMATE-TYPE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREOF AND USE OF
SAME IN THERAPEUTICS

(54) Titre : DERIVES DE TYPE ARYLOXYALKYLCARBAMATES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN
THERAPEUTIQUE



(57) Abstract: The invention relates
to a compound having general formula
(I), wherein m represents 0, 1, 2 or 3,
n represents 0, 1, 2 or 3, X represents
an oxygen or sulphur atom or an SO
or SO₂ group, R₁ and R₂ represent,
independently of each other, a hydrogen
atom or a C₁₋₃-alkyl group, or R₁ and R₂
together form a -(CH₂)_p- group, in which
p represents an integer varying between

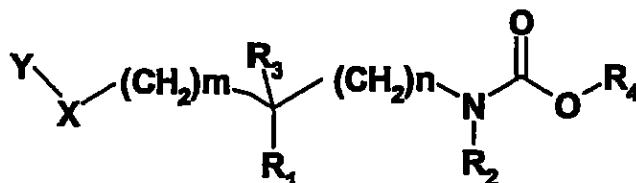
1 and 5, such that n + p is an integer varying between 2 and 5, R₃ represents a hydrogen or fluorine atom or a hydroxy or methyl
group, R₄ represents a group having general formula CHR₅CONHR₆ in which R₅ represents a hydrogen atom or a C₁₋₆-alkyl
group and R₆ represents a hydrogen group or a C₁₋₆-alkyl, C₃₋₇-cycloalkyl, C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₆-alkylene group, and Y represents
a group that is selected, for example, from a phenyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, thiazolyl, naphthyl,
quinolinyl, isoquinolinyl, phtalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, cinnolinyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl,
benzothienyl, dihydrobenzothienyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl,
benzisothiazolyl, benzotriazolyl, benzoxadiazolyl, benzothiadiazolyl, said group being optionally substituted Said compound takes
the form of a base, an acid addition salt, a hydrate or a solvate The invention also relates to the use of same in therapeutics

(57) Abrégé : Composé répondant à la formule générale (I) dans laquelle m représente 0, 1, 2 ou 3, n représente 0, 1, 2 ou 3, X
représente un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupe SO ou SO₂, R₁ et R₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un
atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₃-alkyle, ou R₁ et R₂ forment ensemble un groupe -(CH₂)_p-, où p représente un nombre entier
allant de 1 à 5 tel que n + p soit un nombre entier allant de 2 à 5, R₃ représente un atome d'hydrogène ou de fluor ou un groupe hy-
droxy ou méthyle, R₄ représente un groupe de formule générale CHR₅CONHR₆ dans laquelle R₅ représente un atome d'hydrogène
ou un groupe C₁₋₆-alkyle et R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₆-al-
kylène, Y représente un groupe choisi parmi notamment un phényle, pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, triazinyle,
thiazolyle, naphthyle, quinolinyle, isoquinolinyle, phtalazinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, naphthyridinyle, cinnolinyle, benzofu-
ranyle, dihydrobenzofuranyle, benzothiényle, dihydrobenzothiényle, indolyle, isoindolyle, indolinyle, benzimidazolyle, benzoxazo-
lyle, benzisoxazolyle, benzothiazolyle, benzisothiazolyle, benzotriazolyle, benzoxadiazolyle, benzothiadiazolyle, ce groupe étant
éventuellement substitué, à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat Application en thérapeutique

Dérivés de type aryloxyalkylcarbamates, leur préparation et leur application en thérapeutique

L'invention a pour objet des dérivés d'aryloxyalkylcarbamates, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I) :



(I)

dans laquelle

m représente 0, 1, 2 ou 3 ;

n représente 0, 1, 2 ou 3 ;

X représente un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupe SO ou SO₂ ;

R₁ et R₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₃-alkyle, ou R₁ et R₂ forment ensemble un groupe -(CH₂)_p-, où p représente un nombre entier allant de 1 à 5 tel que n + p soit un nombre entier allant de 2 à 5 ;

R₃ représente un atome d'hydrogène ou de fluor ou un groupe hydroxy ou méthyle ;

R₄ représente un groupe de formule générale CHR₅CONHR₆ dans laquelle

R₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle et R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₆-alkylène ;

Y représente

un groupe Y₁ choisi parmi notamment un phényle, pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, triazinyle, thiazolyle, naphthyle, quinolinyle, isoquinolinyle, phtalazinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, naphtyridinyle, cinnolinyle, benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, benzo-thiényne, dihydrobenzothiényne, indolyle, isoindolyle,

- indolinyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, benzothiazolyle, benzisothiazolyle, benzotriazolyle, benzoxadiazolyle, benzothiadiazolyle ; le groupe Y_1 étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Y_2
- 5 identiques ou différents l'un de l'autre ou par un groupe Y_3 ; Y_2 représente un atome d'halogène, un groupe cyano, nitro, C_{1-8} -alkyle, C_{1-8} -alcoxy, C_{1-8} -thioalkyle, C_{1-8} -fluoroalkyle, C_{1-8} -fluoroalcoxy, C_{1-8} -fluorothioalkyle, C_{3-7} -cycloalkyle, C_{3-7} -cycloalkyloxy, C_{3-7} -cycloalkyle- C_{1-8} -alkylène,
- 10 C_{3-7} -cycloalkyle- C_{1-8} -alkyloxy, hydroxy, NR_7R_8 , $NHCO_7$, $NHSO_2R_7$, CO_7 , CO_2R_7 , $CONR_7R_8$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R_8$, $-O-(C_{1-3}$ -alkylène)- $O-$, phényloxy, phénylthio, phényl- C_1-C_8 -alkylène, phényl- C_1-C_8 -alkyloxy ou phényl- C_1-C_8 -alkylthio ;
- Y_3 représente un groupe choisi parmi notamment un phényle,
- 15 pyridinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle ou pyridazinyle ; le ou les groupes Y_3 pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes Y_2 identiques ou différents l'un de l'autre ;
- R_7 et R_8 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome
- 20 d'hydrogène ou un groupe C_{1-8} -alkyle, ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle azétidine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine, thiomorpholine, azépine, pipérazine éventuellement substitué par un groupe C_{1-3} -alkyle ou benzyle.
- 25 Parmi les composés de formule générale (I), un premier groupe de composés est celui pour lequel :
- Y représente
- un groupe Y_1 choisi parmi notamment un phényle, pyridinyle, pyrimidinyle, thiazolyle, naphtyle, quinolinyle,
- 30 isoquinolinyle, benzoxazolyle ; le groupe Y_1 étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, plus particulièrement par un ou deux substituants, Y_2 identiques ou différents l'un de l'autre ou par un groupe Y_3 ;
- Y_2 représente un atome d'halogène, plus particulièrement un
- 35 chlore, un fluor ou un brome, un groupe cyano, C_{1-8} -alkyle, plus particulièrement un méthyle, isopropyle, butyle, tertiaire butyle ou tétraméthylbutyle, C_{1-8} -alcoxy, plus particulièrement un méthoxy, éthoxy ou propoxy, C_{1-8} -fluoroalkyle, plus

particulièrement un trifluorométhyle, C₁₋₈-fluoroalcoxy, plus particulièrement un trifluorométhoxy, phényloxy, phényl-C₁-C₈-alkylène, plus particulièrement un phényle-(1,1-diméthylméthylène) ;

- 5 Y₃ représente un groupe phényle ; Y₃ pouvant être substitué par un ou plusieurs groupes, plus particulièrement par un ou deux groupes, Y₂ identiques ou différents l'un de l'autre.

- 10 Parmi les composés du premier groupe tel que défini ci-dessus, un second groupe de composés est celui pour lequel : Y représente

- un groupe Y₁ choisi parmi notamment un phényle ou un naphthyle ; le groupe Y₁ étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, plus particulièrement par un ou deux substituants, Y₂ identiques ou différents l'un de l'autre ou par un groupe Y₃ ;

- Y₂ représente un atome d'halogène, plus particulièrement un chlore, un fluor ou un brome, un groupe cyano, C₁₋₈-alkyle, plus particulièrement un méthyle, isopropyle, butyle, ter-butyle ou tétraméthylbutyle, C₁₋₈-alcoxy, plus particulièrement un méthoxy, éthoxy ou propoxy, C₁₋₈-fluoroalkyle, plus particulièrement un trifluorométhyle, C₁₋₈-fluoroalcoxy, plus particulièrement un trifluorométhoxy, phényloxy, phényl-C₁-C₈-alkylène, plus particulièrement un phényle-(1,1-diméthylméthylène) ;

Y₃ représente un groupe phényle ; Y₃ pouvant être substitué par un ou plusieurs groupes, plus particulièrement par un ou deux groupes, Y₂ identiques ou différents l'un de l'autre.

- 30 Parmi les composés de formule générale (I), un troisième groupe de composés est celui pour lequel :

m représente 0, 1, 2 ou 3 ; et/ou

n représente 0, 1, 2 ou 3 ; et/ou

- R₁ et R₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₃-alkyle, ou R₁ et R₂ forment ensemble un groupe -(CH₂)_p-, où p représente un nombre entier allant de 1 à 5 tel que n + p soit un nombre entier allant de 2 à 5 ;

avec la condition que quand R_1 et R_2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-3} -alkyle, alors $m + n > 1$.

5 Parmi les composés du troisième groupe tel que défini ci-dessus, un quatrième groupe de composés est celui pour lequel :

m représente 0, 1, 2 ou 3 ; et/ou

n représente 0, 1, 2 ou 3 ; et/ou

10 R_1 et R_2 forment ensemble un groupe $-(CH_2)_p-$, où p représente un nombre entier allant de 1 à 4 tel que $n + p$ soit égal à 4.

Parmi les composés de formule générale (I), un cinquième groupe de composés est celui pour lequel X représente un

15 atome d'oxygène.

Parmi les composés de formule générale (I), un sixième groupe de composés est celui pour lequel R_3 représente un atome

20 d'hydrogène.

Un septième groupe est formé des composés pour lesquels à la fois R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , X , Y , Y_1 , Y_2 , Y_3 , n et m sont tels que définis dans les sous-groupes de composés ci-dessus.

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

30

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

35 Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention. Les composés de formule générale (I) peuvent se trouver sous

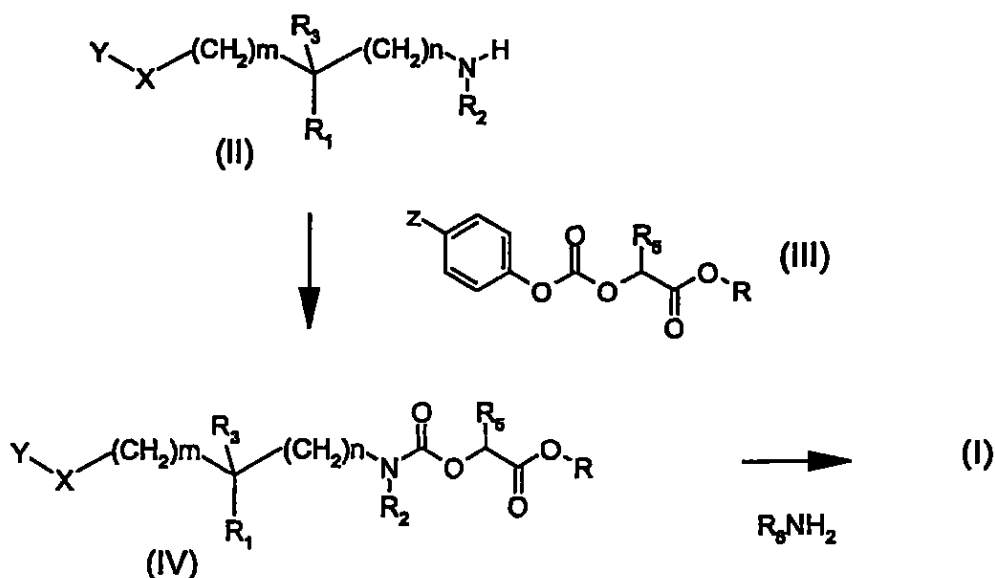
forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

- 5 Dans le cadre de l'invention, on entend par :
- C_{t-z} où t et z peuvent prendre les valeurs de 1 à 8, une chaîne carbonée pouvant avoir de t à z atomes de carbone, par exemple C_{1-3} une chaîne carbonée qui peut avoir de 1 à 3 atomes de carbone;
 - 10 - alkyle, un groupe aliphatique saturé, linéaire ou ramifié; par exemple un groupe C_{1-3} -alkyle représente une chaîne carbonée de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthyle, éthyle, propyle, 1-méthyléthyle ;
 - alkylène, un groupe alkyle divalent saturé, linéaire ou
 - 15 ramifié, par exemple un groupe C_{1-3} -alkylène représente une chaîne carbonée divalente de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthylène, éthylène, 1-méthyléthylène, propylène, 1,1-diméthylméthylène ;
 - cycloalkyle, un groupe alkyle cyclique, par exemple un groupe
 - 20 C_{3-5} -cycloalkyle représente un groupe carboné cyclique de 3 à 5 atomes de carbone, plus particulièrement un cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ;
 - alcènylène, un groupe aliphatique à 2 carbones, insaturé divalent, plus particulièrement un éthylène ;
 - 25 - alcoxy, un groupe -O-alkyle à chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée ;
 - thioalkyle, un groupe -S-alkyle à chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée ;
 - fluoroalkyle, un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes
 - 30 d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
 - fluoroalcoxy, un groupe alcoxy dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
 - fluorothioalkyle, un groupe thioalkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
 - 35 - atome d'halogène, un fluor, un chlore, un brome ou un iode.

Les composés de l'invention peuvent être préparés selon différentes méthodes, illustrées par les schémas qui suivent.

Ainsi une méthode de préparation (schéma 1) consiste à faire réagir une amine de formule générale (II), dans laquelle Y, X, R₁, R₂, R₃, m et n sont tels que définis dans la formule générale (I), avec un carbonate de formule générale (III), dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un groupement nitro, R₅ est tel que défini dans la formule générale (I) et R représente un groupe méthyle ou éthyle, dans un solvant tel que le toluène ou le dichloroéthane, à une température comprise entre 0 et 80°C. Les carbamate-esters de formule générale (IV) ainsi obtenus sont ensuite transformés en composés de formule générale (I) par aminolyse au moyen d'une amine de formule générale R₆NH₂ où R₆ est tel que défini dans la formule générale (I). La réaction d'aminolyse peut être réalisée dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol, ou un mélange de solvants tels que le méthanol et le tétrahydrofurane.

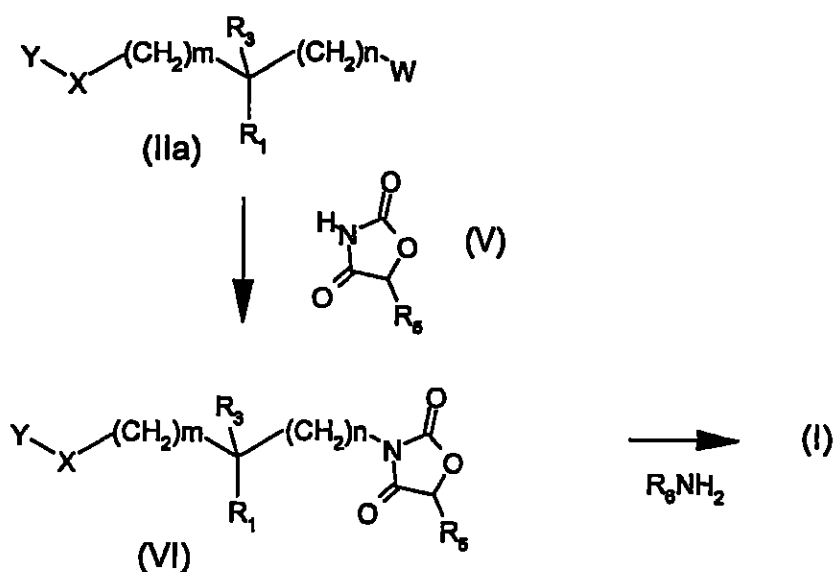
Schéma 1



Une autre méthode (schéma 2) pour obtenir les composés de formule générale (I) dans laquelle R₂ représente plus particulièrement un atome d'hydrogène, consiste à faire réagir un dérivé de formule générale (IIa) dans laquelle W représente un groupement hydroxyle, mésylate, tosylate, ou un atome de chlore, de brome ou d'iode, et dans laquelle Y, X, R₁, R₃, m,

et n sont tels que définis dans la formule générale (I), avec une oxazolidine-dione de structure générale (V) dans laquelle R_5 est tel que défini dans la formule générale (I), pour fournir le dérivé oxazolidine-dione de structure générale (VI). Dans le cas où W représente un groupement hydroxyle, la réaction peut être conduite suivant les conditions de Mitsunobu (Synthesis, 1981, 1-28), par exemple, par action d'azodicarboxylate de diéthyle ou de diisopropyle en présence de triphénylphosphine. Dans le cas où W représente un atome de chlore, de brome, ou d'iode, ou un groupement mésylate ou tosylate, la réaction peut être conduite en présence d'une base telle que la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine, l'hydruure de sodium ou le tert-butylate de sodium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, l'acétonitrile ou le diméthylformamide à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant. Le dérivé oxazolidine-dione de formule générale (VI) ainsi obtenu est ensuite transformé en composé de formule générale (I), par aminolyse au moyen d'une amine de formule générale R_6NH_2 où R_6 est tel que défini dans la formule générale (I).

Schéma 2



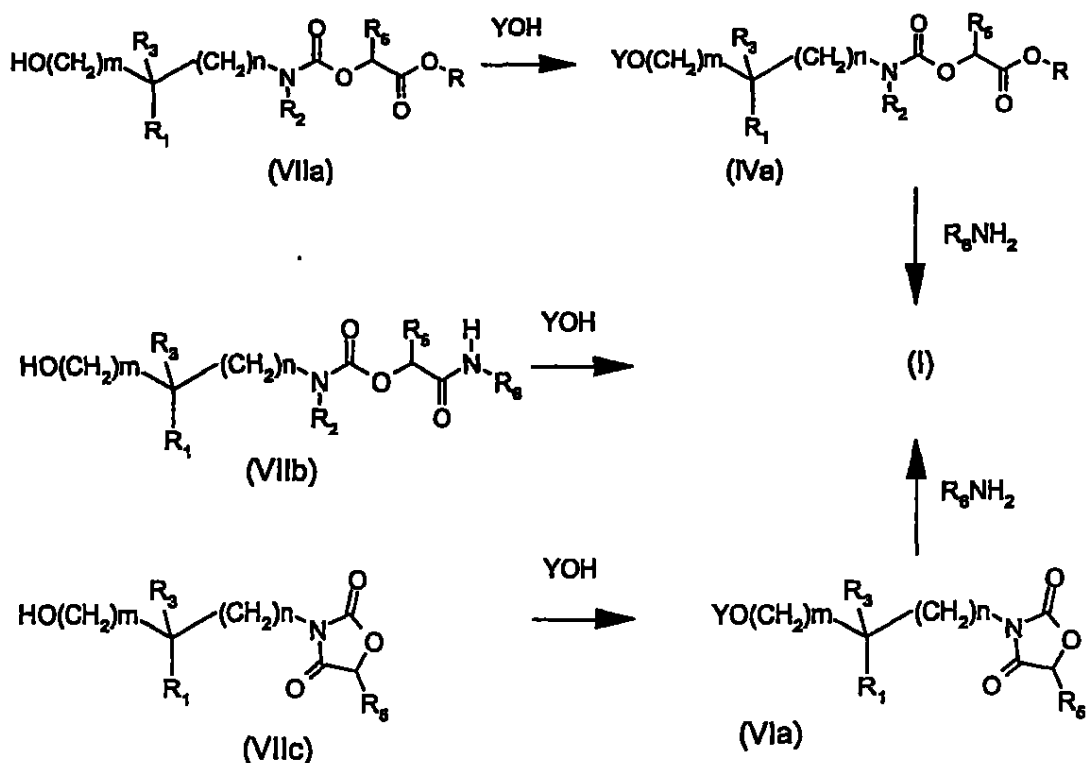
25 Une autre variante (schéma 3) pour obtenir les composés de formule générale (I) dans laquelle X représente plus

particulièrement un atome d'oxygène, consiste à faire réagir un dérivé alcool de formule générale (VIIa), (VIIb) ou (VIIc) avec un dérivé de phénol de structure générale YOH dans laquelle le Y est tel que défini dans la formule générale (I), par exemple suivant les conditions de réaction de Mitsunobu (Synthesis, 1981, 1-28) ou modifiées (Tetrahedron Letters 1993, 34, 1639-1642), les dérivés carbamates-ester (IVa) et oxazolidinedione (VIa) étant ensuite transformés en composés de formule générale (I) par réaction d'aminolyse au moyen d'une amine de structure générale R_6NH_2 où R_6 est tel que défini dans la formule générale (I).

Dans les formules générales (VIIa), (VIIb) et (VIIc), les groupes R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , m, n, et R_7 sont tels que définis ci-dessus.

15

Schéma 3



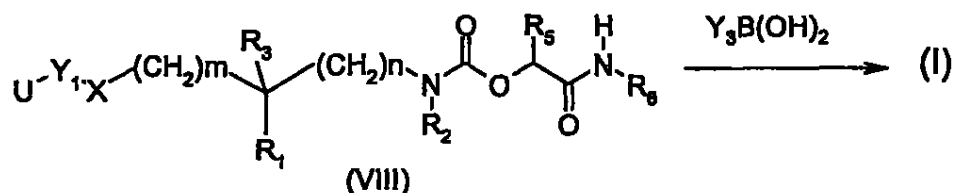
Une autre variante (schéma 4) pour obtenir les composés de formule générale (I) dans laquelle Y représente plus particulièrement un groupement Y_1-Y_3 de type aryle-aryle, aryle-hétéroaryle, hétéroaryle-aryle ou hétéroaryle-

20

hétéroaryle, consiste à faire réagir un dérivé d'halogénure d'aryle de structure générale (VIII), dans laquelle U est un atome de brome ou d'iode et Y₁, X, R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, n et m sont tels que définis dans la formule générale (I), avec un dérivé d'acide aryl- ou hétéroaryl-boronique de formule Y₃B(OH)₂, où Y₃ est tel que défini dans la formule générale (I), suivant les conditions de réaction de Suzuki (Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483) ou avec un dérivé d'aryl- ou d'hétéroaryl-tri-alkylstannane de formule Y₃Sn(R')₃, où Y₃ est tel que défini dans la formule générale (I) et R' est un C₁₋₄-alkyle, suivant les conditions de réaction de Stille (Angew. Chem. Int. Ed. 1986, 25, 504-524).

15

Schéma 4



Les composés de formules générales (II), (IIa), (III), (V), (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIII) et les dérivés de phénol de structure générale YOH, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier.

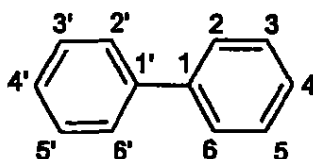
Les amines de formule générale R₆NH₂ sont disponibles dans le commerce.

Les exemples qui suivent illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer l'invention. Les microanalyses, les spectres I.R. et R.M.N. et/ou la LC-MS (Liquid Chromatography coupled to Mass Spectroscopy) confirment les structures et les puretés des composés obtenus.

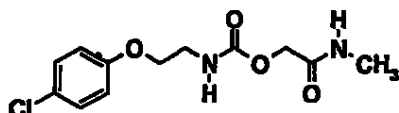
PF(°C) représente le point de fusion en degrés Celsius.

Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau ci-après.

La nomenclature UICPA (Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée - IUPAC en anglais) a été utilisée pour la dénomination des composés dans les exemples suivants. Par exemple, pour le groupe biphenyle, la numérotation suivante a été respectée :



Exemple 1 (composé n°1)
 {2-[(4-chlorophényl)oxy]éthyl}carbamate de
 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



1.1. [(phényloxy-carbonyl)oxy]acétate d'éthyle

A une solution de 25 g (240 mmoles) de glycolate d'éthyle et de 55 ml (315 mmoles) de diisopropyléthylamine dans 500 ml de toluène, on ajoute lentement à température ambiante 32 ml (256 mmoles) de chloroformiate de phényle. On poursuit l'agitation à température ambiante pendant 2 heures. On sépare le sel formé et on concentre le filtrat sous pression réduite. On obtient 53,7 g de produit huileux utilisé tel quel dans l'étape suivante.

1.2. {[(2-[(4-chlorophényl)oxy]éthyl)amino]carbonyl}oxy}acétate d'éthyle

On chauffe à 60°C pendant une nuit une solution de 0,6 g (3,5 mmoles) de [(4-chlorophényl)oxy]éthylamine (Chim. Ther. 1973, 8, 259-270) et de 1,3 g (5,8 mmoles) de [(phényloxy-carbonyl)oxy]acétate d'éthyle, préparé à l'étape 1.1., dans 30 ml de toluène. On évapore à sec et on purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par un

mélange 30/70 d'acétate d'éthyle et de cyclohexane. On obtient 0,7 g de produit huileux contenant ~10% de produit cyclisé oxazolidine-dione, utilisé tel quel dans l'étape suivante.

5 1.3. {2-[(4-chlorophényl)oxy]éthyl}carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

On ajoute 3,5 ml (7 mmoles) d'une solution de méthylamine 2M dans le tétrahydrofurane à une solution de 0,7 g (2,3 mmoles) de {[(2-[(4-chlorophényl)oxy]éthyl)amino]carbonyl}oxy}acétate d'éthyle, préparé à l'étape 1.2., dans 10 5 ml de méthanol. On laisse réagir une nuit à température ambiante. On évapore à sec et on lave le solide résiduel par de l'hexane puis du diisopropyléther pour obtenir 0,59 g de produit sous forme de poudre.

15 Point de fusion (°C) : 147-149

LC-MS : M+H = 287

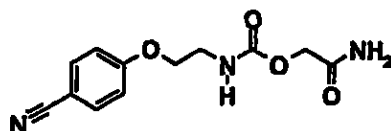
RMN-¹H (DMSO) δ(ppm) : 7,75 (m,1H), 7,40 (m,1H), 7,25 (d,2H), 6,95 (d,2H), 4,35 (s,2H), 3,95 (t,2H), 3,35 (m,2H), 2,60 (d,3H)

20

Exemple 2 (composé n° 11)

(2-[(4-cyanophényl)oxy]éthyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle

2.1. 3-(2-hydroxyéthyl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione



25 On ajoute goutte à goutte, en 2 heures, une solution de 3 ml (39,6 mmoles) de glycolate de méthyle dans 25 ml de tétrahydrofurane, à une solution de 49 ml (95 mmoles) de phosgène 1,9M dans le toluène diluée dans 50 ml de tétrahydrofurane et refroidie par un bain de glace. On agite
30 ensuite à température ambiante pendant 16 heures et on évapore à sec. On coévapore 4 fois avec 30 ml de dichlorométhane. On reprend le résidu dans 40 ml d'acétonitrile et on l'ajoute goutte à goutte, en 1 heure, à une solution de 3,4 ml (59,4 mmoles) d'éthanolamine et de 30 ml (178 mmoles) de
35 diisopropyléthylamine dans un mélange 50/10 d'acétonitrile et

de dichlorométhane refroidie par un bain de glace. On agite ensuite à température ambiante pendant 16 heures. On filtre sur célite, on évapore à sec et on purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 70/30 puis 80/20 d'acétate d'éthyle et de n-hexane pour obtenir 4,9 g de produit sous forme de solide blanc.

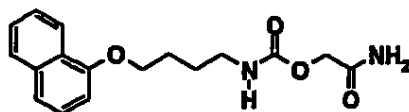
2.2. (2-[(4-cyanophényl)oxy]éthyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle

On ajoute goutte à goutte 0,61 ml (1,35 mmoles) d'une solution 2,2M de azodicarboxylate de diéthyle dans le toluène à une solution de 0,13 g (0,88 mmoles) de 3-(2-hydroxyéthyl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione, préparé à l'étape 2.1., de 0,35 g (1,35 mmoles) de triphénylphosphine et de 0,10 g (0,89 mmoles) de 4-hydroxybenzonitrile dans 2 ml de benzène refroidie par un bain de glace. On agite ensuite le mélange réactionnel à température ambiante pendant 16 heures. On évapore à sec et on purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 99/1 puis 98/2 de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. On reprend le produit dans 1,5 ml d'une solution d'ammoniac 7M (10,5 mmoles) dans le méthanol. On agite pendant une heure. On filtre le précipité et on le lave avec de l'acétate d'éthyle pour obtenir 0,035 g de solide blanc.

Point de fusion (°C) : 204-206

LC-MS : M+H = 264

RMN-¹H (DMSO) δ(ppm) : 7,55 (d,2H), 7,05 (m,1H), 6,90-6,80 (m+d, 4H), 4,35 (s,2H), 4,05 (t,2H), 3,45 (m,2H)

Exemple 3 (composé n° 58)**[4-(1-naphtalényloxy)butyl]carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle**

- 5 3.1. 3-[4-(1-naphtalényloxy)butyl]-1,3-oxazolidine-2,4-dione
A une solution de 3,1 g (11,1 mmoles) de
1-[(4-bromobutyl)oxy]naphtalène (Eur. J. Med. Chem. 1997, 32,
175-179) et de 1,35 g (13,3 mmoles) de 1,3-oxazolidine-2,4-
dione (J. Med. Chem. 1991, 34, 1542-1543) dans 30 ml de
10 tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte une solution de
2,55 g (22,2 mmoles) de 1,1,3,3-tétraméthylguanidine dans 15
ml de tétrahydrofurane. On chauffe au reflux pendant 8 heures.
On rajoute 0,28 g (2,7 mmoles) de 1,3-oxazolidin-2,4-dione et
0,32 g (2,7 mmoles) de 1,1,3,3-tétraméthylguanidine et on
15 chauffe au reflux pendant 4 heures supplémentaires. On
refroidit le mélange réactionnel par un bain de glace et on
ajoute 100 ml d'acétate d'éthyle puis 50 ml d'acide
chlorhydrique aqueux 1M. On décante, on extrait la phase
aqueuse par 2 x 80 ml d'acétate d'éthyle. On lave ensuite les
20 phases organiques par 80 ml d'eau puis 80 ml d'une solution
aqueuse saturée en chlorure de sodium. On les sèche sur
sulfate de sodium puis on évapore à sec. On purifie le produit
par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange
80/20 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle pour obtenir 2,0 g
25 de produit utilisé tel quel dans l'étape suivante.

**3.2. [4-(1-naphtalényloxy)butyl]carbamate de
2-amino-2-oxoéthyle**

- On dissout 1,50 g (5,0 mmoles) de
30 3-[4-(1-naphtalényloxy)butyl]-1,3-oxazolidine-2,4-dione,
préparé à l'étape 3.1., dans un mélange de 10 ml de
tétrahydrofurane et de 28 ml d'une solution d'ammoniac 7 N
(200 mmoles) dans le méthanol. On laisse réagir une nuit à
température ambiante puis on évapore à sec. On purifie le

produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 97/3 de dichlorométhane et de méthanol. On recristallise dans l'acétate d'éthyle puis on lave par du diéthyléther pour obtenir 0,73 g de produit sous forme de solide blanc.

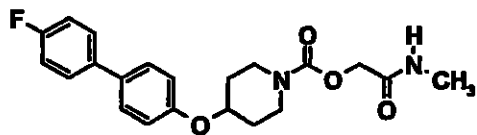
Point de fusion (°C) : 80-82

LC-MS : M+H = 317

RMN-¹H (CDCl₃) δ(ppm) : 8,25 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,55-7,30 (m, 4H), 6,80 (d, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,90 (m, 2H)

Exemple 4 (composé n° 85)

4-[(4'-fluoro-4-biphényl)oxy]-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



4.1. 4-[(4-bromophényl)oxy]-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle

A une solution de 2,01 g (10 mmoles) de

4-hydroxy-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 20 ml de diméthylformamide, on ajoute 7 g (40 mmoles) de 1-bromo-4-fluorobenzène et 2,5 g (50 mmoles) d'hydrure de sodium à 50% dans l'huile minérale. On agite le mélange à 100°C pendant 3 heures, puis on évapore à sec. On reprend le résidu par 50 ml d'eau glacée et on extrait avec du dichlorométhane. On évapore à sec les extraits organiques pour obtenir 3,5 g d'un produit huileux utilisé tel quel dans l'étape suivante.

4.2. 4-[(4-bromophényl)oxy]pipéridine

A une solution de 3,5 g (9,83 mmoles) de 4-[(4-bromophényl)oxy]-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle, préparé à l'étape 4.1., dans 20 ml de dichlorométhane, on ajoute 10 ml d'acide trifluoroacétique et

on agite la solution à température ambiante pendant 1 heure. On évapore à sec puis on reprend le résidu par 30 ml de toluène que l'on évapore à nouveau à sec. On lave ensuite le résidu avec du pentane puis on le reprend dans un mélange de 5 60 ml de dichlorométhane et de 20 ml de solution aqueuse 4N d'ammoniaque. On agite vigoureusement pendant 15 minutes puis on décante la phase organique, on la sèche sur sulfate de sodium et on l'évapore à sec pour obtenir 2,7 g de produit sous forme d'huile utilisé tel quel dans l'étape suivante.

10

4.2. 4-[(4-bromophényl)oxy]-1-pipéridinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle

On mélange 2,7 g (7,58 mmol) de 4-[(4-bromophényl)oxy]pipéridine, préparé à l'étape 4.2., et 15 1,70 g (7,6 mmol) de {[(phényloxy)carbonyl]oxy}acétate d'éthyle, préparé suivant l'exemple 1.1, dans 40 ml de toluène et on chauffe la solution à 50°C pendant 20 heures. Après refroidissement, on évapore à sec et on purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant avec 20 un mélange 40/60 d'acétate d'éthyle et de cyclohexane. On triture ensuite dans le diisopropyléther pour obtenir 2,9 g de produit sous forme de poudre.

Point de fusion (°C) : 87-88

25 4.3. 4-[(4-bromophényl)oxy]-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

On agite à température ambiante pendant 20 heures 2,9 g (7,5 mmol) de 4-[(4-bromophényl)oxy]-1-pipéridinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle, préparé à l'étape 4.3., dissous 30 dans 10 ml d'une solution éthanolique à 33% de méthylamine. Après évaporation, on purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle pour obtenir 0,8 g de produit sous forme de gomme, utilisé tel quel dans l'étape suivante.

35

4.5. 4-[(4'-fluoro-4-biphényl)oxy]-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

On place dans un tube en verre avec bouchon 0,1 g (0,27

mmoles) de 4-[(4-bromophényl)oxy]-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle, préparé à l'étape 4.4., 0,01 g de tetrakis(triphénylphosphine)palladium(0) et 0,057 g (0,4 mmoles) d'acide 4-fluorophénylboronique. On ajoute 4 ml
5 de toluène, 2 ml d'une solution aqueuse 2N de carbonate de sodium et 0,5 ml d'éthanol. On chauffe à 80°C sous agitation pendant 2 heures. Après refroidissement, on ajoute 1 ml d'eau et 2 ml de toluène. On prélève la phase organique et on purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en
10 éluant avec un mélange 95/5 de dichlorométhane et de méthanol. On redissout le produit dans 1 ml d'éthanol. puis on le reprécipite par ajout de 2 ml d'eau pour obtenir 0,031 g de produit sous forme de poudre.

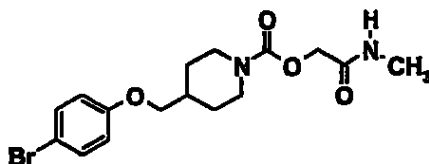
Point de fusion (°C) : 117-119

15 LC-MS : M+H 387

RMN-¹H (CDCl₃) δ(ppm) : 7,70 (dd, 2H); 7,65 (d, 2H); 7,30 (dd, 2H); 7,20 (d, 2H); 6,25 (s large, 1H), 4,80 (s + m, 3H); 4,00 - 3,70 (m, 4H); 3,05 (d, 3H); 2,25 - 2,00 (m, 4H)

20 **Exemple 5 (composé n° 120)**

4-{[(4-bromophényl)oxy]méthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



5.1. 4-{[(4-bromophényl)oxy]méthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle

25 On procède comme décrit à l'exemple 4.1. A partir de 2,5 g (11,6 mmoles) de 4-(hydroxyméthyl)-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle et de 8,13 g (46,4 mmoles) de 1-bromo-4-fluorobenzène, on obtient 5,75 g de produit brut sous forme d'huile.

30

5.2. 4-{[(4-bromophényl)oxy]méthyl}pipéridine

On procède comme décrit à l'exemple 4.2. A partir de 5,75 g de 4-{[(4-bromophényl)oxy]méthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle, préparé à l'étape 5.1, on obtient 3 g de

produit sous forme d'huile.

5.3. 4-{[(4-bromophényl)oxy]méthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle

5 On procède comme décrit à l'exemple 4.3. A partir de 1,6 g (5,9 mmoles) de 4-{[(4-bromophényl)oxy]méthyl}pipéridine, préparé à l'étape 5.2, et de 1,32 g (5,9 mmoles) de {[(phényloxy) carbonyl]oxy}acétate d'éthyle, préparé suivant l'exemple 1.1, on obtient le produit sous forme d'huile.

10

5.4. 4-{[(4-bromophényl)oxy]méthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

On procède comme décrit à l'exemple 4.4. A partir de 4-{[(4-bromophényl)oxy]méthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyl, préparé à l'étape 5.3, on obtient 1,1 g de produit sous forme de poudre.

15

Point de fusion (°C) : 163-165

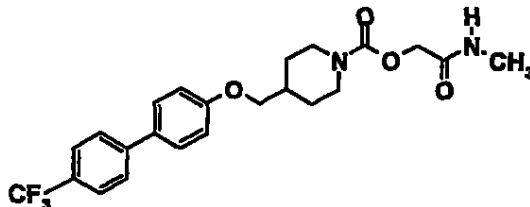
LC-MS : M+H = 386

RMN-¹H (CDCl₃) δ(ppm) : 7,35 (d, 2H); 6,75 (d, 2H); 6,05 (s large, 1H); 4,70 - 4,50 (m, 2H); 4,30 - 4,10 (m, 2H); 3,80 (d, 2H); 3,00 - 2,75 (m, 2H); 2,85 (d, 3H); 2,10 - 1,80 (m, 3H); 1,45 - 1,20 (m, 2H)

20

Exemple 6 (composé n° 154)

25 4-{[(4'-(trifluorométhyl)-4-biphényl)oxy]méthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



On procède comme décrit à l'exemple 4.5. A partir de 0,1 g (0,26 mmoles) de 4-{[(4-bromophényl)oxy]méthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle, préparé suivant l'exemple 5, et de 0,074 g (0,389 mmoles) d'acide 4-trifluorométhylphénylboronique, on obtient 0,049 g de produit sous forme de poudre.

30

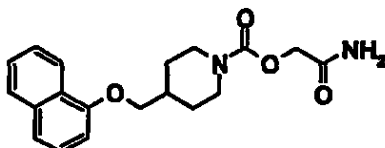
Point de fusion (°C) : 197-199

LC-MS : M+H = 451

RMN-¹H (DMSO) δ(ppm) : 7,85-7,65 (m, 7H), 7,05 (d, 2H),
4,35 (s, 2H), 4,05 (d large, 2H), 3,90 (d, 2H), 2,85 (m, 2H),
2,60 (d, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,80 (d large, 2H), 1,35-1,
5 10 (m, 2H).

Exemple 7 (composé n° 137)

**4-[(1-naphtalényloxy)méthyl]-1-pipéridinecarboxylate de
2-amino-2-oxoéthyle**



10 **7.1 4-[(1-naphtalényloxy)méthyl]-1-pipéridinecarboxylate de
1,1-diméthyléthyle**

A une solution de 5,0 g (23,2 mmoles) de 4-(hydroxyméthyl)-1-
pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle, 4,3 g
(29,8 mmoles) de 1-naphtalénol et 7,82 g (29,8 mmoles) de
15 triphénylphosphine dans 120 ml de tétrahydrofurane, refroidie
sous azote par un bain de glace, on ajoute goutte à goutte une
solution de 6,03 g (29,8 mmoles) de azodicarboxylate de
diisopropyle. On laisse le mélange réactionnel revenir à
température ambiante et on poursuit l'agitation pendant une
20 nuit. On ajoute 2 ml de méthanol puis on évapore à sec. On
reprend le résidu dans 200 ml de dichlorométhane et on lave
successivement par une solution aqueuse à 10%
d'hydrogénosulfate de potassium, de l'eau et une solution
aqueuse d'hydroxyde de sodium 1M. On sèche sur sulfate de
25 sodium et on évapore à sec. On purifie le produit par
chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange
80/20 puis 70/30 et 50/50 de cyclohexane et de dichlorométhane
pour obtenir 7,96 g de produit sous forme d'huile qui se
solidifie.

30 Point de fusion (°C) : 97-100

7.2. 4-[(1-naphtalényloxy)méthyl]pipéridine

On chauffe à 60°C pendant 6 heures une solution de
7,96 g (29,1 mmoles) de 4-[(1-naphtalényloxy)méthyl]-1-

pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle, préparé à l'étape 7.1., dans 120 ml de méthanol et 28 ml d'acide chlorhydrique aqueux à 35%. On refroidit à température ambiante et on évapore à sec puis on coévapore 2 fois avec de l'éthanol. On
5 lave le résidu solide par du diéthyléther puis on sèche sous vide en présence de pentoxyde de phosphore pour obtenir 3,1 g de solide blanc.

On reprend le solide dans 80 ml d'eau et on ajoute une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 30% jusqu'à pH
10 basique puis on extrait 2 fois par 150 ml de diéthyléther. On sèche les extraits sur sulfate de sodium et on concentre à sec pour obtenir 2,75 g de produit huileux utilisé tel quel dans l'étape suivante.

15 7.3. 4-[(1-naphtalényloxy)méthyl]-1-pipéridinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle

On chauffe à 50°C pendant une nuit une solution de 2,75 g (11,4 mmoles) de 4-[(1-naphtalényloxy)méthyl]pipéridine, préparé à l'étape 7.2., et de 2,56 g (11,4 mmoles) de
20 [(phényloxy-carbonyl)oxy]acétate d'éthyle, préparé suivant l'exemple 1.1, dans 80 ml de toluène. On évapore à sec et on reprend le résidu par un mélange d'eau, de dichlorométhane et d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. On décante la phase organique, on la sèche sur sulfate
25 de sodium et on l'évapore à sec. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 50/50 de cyclohexane et de dichlorométhane puis par du dichlorométhane et par un mélange 95/5 de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. On obtient 2,05 g de produit sous forme
30 d'huile utilisé tel quel dans l'étape suivante.

7.4. 4-[(1-naphtalényloxy)méthyl]-1-pipéridinecarboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle

On dissout 1,0 g (2,69 mmoles) de 4-[(1-naphtalényloxy)méthyl]-1-pipéridinecarboxylate de 2-
35 (éthoxy)-2-oxoéthyle, préparé à l'étape 7.3., dans 12 ml d'une solution d'ammoniac 7N (84 mmoles) dans le méthanol. On laisse réagir à température

ambiante pendant 3 jours. On évapore à sec et on purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 90/10 puis 80/20, 70/30 et 50/50 de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle puis par un mélange 95/5 d'acétate d'éthyle et de méthanol. On recristallise ensuite dans l'acétate d'éthyle, pour obtenir 0,77 g de produit.

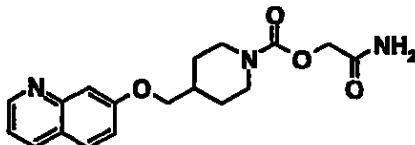
Point de fusion (°C) : 135-136

LC-MS : M+H = 343

RMN-¹H (DMSO) δ(ppm) : 8,15 (dd,1H), 7,80 (dd,1H), 7,50-7,30 (m,4H), 7,30 (m,1H), 7,15 (m,1H), 6,95 (d,1H), 4,35 (s,2H), 4,15-4,00 (m+d,4H), 4,90 (m,2H), 2,10 (m,1H), 1,90 (d,2H), 1,45-1,25 (m,2H)

Exemple 8 (composé n° 148)

4-[(7-quinolinyloxy)méthyl]-1-pipéridinecarboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle



8.1. 4-(hydroxyméthyl)-1-piperidinecarboxylate de 2-(méthyloxy)-2-oxoéthyle

On procède comme décrit dans l'exemple 2.1., en utilisant 6,84 g (59,4 mmoles) de 4-(hydroxyméthyl)pipéridine, au lieu de l'éthanolamine, pour obtenir 7,85 g de produit sous forme d'huile incolore.

8.2. 4-[(7-quinolinyloxy)méthyl]-1-pipéridinecarboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle

On ajoute 0,26 g (1,03 mmoles) de 1,1'-(azodicarbonyl)di-pipéridine (ADDP) à une solution de 0,16 g (0,69 mmoles) de 4-(hydroxyméthyl)-1-piperidinecarboxylate de 2-(méthyloxy)-2-oxoéthyle, préparé à l'étape 8.1., de 0,26 ml (1,03 mmoles) de tri-n-butylphosphine et de 0,13 g (0,90 mmoles) de 7-hydroxyquinoline dans 2,5 ml de benzène refroidie par un bain de glace. On agite le mélange pendant 15 minutes à 0°C puis à température ambiante pendant 16 heures.

On filtre sur célite et on rince par du diéthyléther. On évapore à sec les filtrats et on purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 70/30 d'acétate d'éthyle et de n-hexane. On dissout le produit obtenu dans 3 ml (21 mmoles) d'une solution d'ammoniac 7M dans le méthanol. On agite pendant 3 heures puis on évapore à sec. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 90/10 d'acétate d'éthyle et d'éthanol et on recrystallise dans l'acétate d'éthyle pour obtenir 0,115 g de produit sous forme de solide blanc.

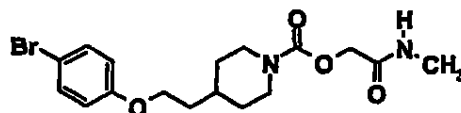
Point de fusion (°C) : 137-139

LC-MS : M+H = 344

RMN-¹H (CDCl₃) δ(ppm) : 7,80 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30-7,15 (m, 2H), 6,05 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,00 (d, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,95 (d, 2H), 1,50-1,30 (m, 2H)

Exemple 9 (composé n° 168)

4-{2-[(4-bromophényl)oxy]éthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



9.1. 4-{2-[(4-bromophényl)oxy]éthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle

On procède comme décrit à l'exemple 4.1. A partir de 1,93 g (8,4 mmoles) de 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle et de 5,88 g (33,6 mmoles) de 1-bromo-4-fluorobenzène, on obtient 4,1 g de produit brut sous forme d'huile.

9.2. 4-{2-[(4-bromophényl)oxy]éthyl}pipéridine

On procède comme décrit à l'exemple 4.2. A partir de 4-{2-[(4-bromophényl)oxy]éthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle, préparé à l'étape 9.1, on obtient 1,79 g de produit sous forme de poudre.

Point de fusion (°C) : 100-102

9.3. 4-{2-[(4-bromophényl)oxy]éthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle

On procède comme décrit à l'exemple 4.3. A partir de 1,76 g (6,19 mmoles) de 4-{2-[(4-bromophényl)oxy]éthyl} pipéridine, préparé à l'étape 9.2, et de 1,39 g (6,19 mmoles) de {[(phényloxy)carbonyl]oxy}acétate d'éthyle, préparé suivant l'exemple 1.1, on obtient 1,4 g de produit sous forme d'huile.

9.4. 4-{2-[(4-bromophényl)oxy]éthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

On procède comme décrit à l'exemple 4.4. A partir de 1,3 g (3,14 mmoles) de 4-{2-[(4-bromophényl)oxy]éthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle, préparé à l'étape 9.3, on obtient 0,95 g de produit sous forme de poudre.

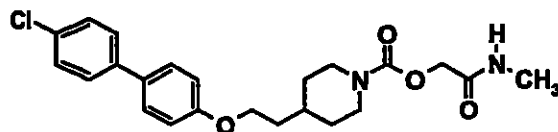
Point de fusion (°C) : 101 - 103

LC-MS : M+H = 400

RMN-¹H (CDCl₃) δ(ppm) : 7,55 (d, 2H); 7,00 (d, 2H); 6,25 (s large, NH); 4,90 - 4,70 (m, 2H); 4,50 - 4,25 (m, 2H); 4,20 (t, 2H); 3,20 - 2,90 (m, 2H); 3,10 (d, 3H); 2,05 - 1,90 (m, 5H); 1,55 - 1,30 (m, 2H)

Exemple 10 (composé n° 186)

4-{2-[(4'-chloro-4-biphényl)oxy]éthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



On procède comme décrit à l'exemple 4.5. A partir de 0,1 g (0,25 mmoles) de 4-{2-[(4-bromophényl)oxy]éthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle, préparé suivant l'exemple 9, et de 0,117 g (0,75 mmoles) d'acide 4-chlorophénylboronique, on obtient 0,087 g de produit sous forme de poudre.

Point de fusion (°C) : 104-106

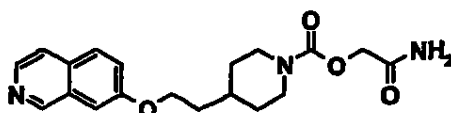
21

LC-MS : M+H = 431

RMN-¹H (CDCl₃) δ(ppm) : 7,70 - 7,50 (m, 6H); 7,10 (d, 2H); 6,20 (s large, NH); 4,85 - 4,60 (m, 2H); 4,45 - 4,15 (m, 2H); 4,20 (t, 2H); 3,15 - 2,95 (m, 2H); 3,05 (d, 3H); 2,10 - 1,85 (m, 5H), 1,50 - 1,25 (m, 2H)

Exemple 11 (composé n° 183)

4-[2-(7-isoquinolinyloxy)éthyl]-1-pipéridinecarbamate de 2-amino-2-oxoéthyle



10

11.1. 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthyloxy)-2-oxoéthyle

On procède comme décrit dans l'exemple 2.1., en utilisant 7,6 g (59,4 mmoles) de 4-(2-hydroxyéthyl)pipéridine, au lieu de l'éthanolamine, pour obtenir 7,1 g de produit sous forme d'huile incolore.

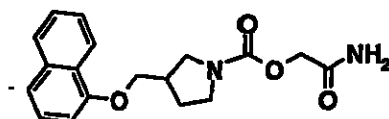
11.2. 4-[2-(7-isoquinolinyloxy)éthyl]-1-pipéridinecarbamate de 2-amino-2-oxoéthyle

On procède comme décrit dans l'exemple 8.2., à partir de 0,46 g (1,84 mmoles) de ADDP, de 0,30 g (1,24 mmoles) de 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthyloxy)-2-oxoéthyle, préparé à l'étape 11.1., de 0,46 ml de tri-n-butylphosphine et de 0,26 g (1,84 mmoles) de 7-hydroxyisoquinoline dans 4 ml de benzène. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par de l'acétate d'éthyle puis par un mélange 95/5 d'acétate d'éthyle et d'éthanol pour obtenir 0,25 g de produit sous forme de solide blanc.

Point de fusion (°C) : 179-181

LC-MS : M+H = 358

RMN-¹H (CDCl₃) δ(ppm) : 9,15 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,20 (t, 4H), 2,90 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 5H), 1,40-1,20 (m, 2H)

Exemple 12 (composé n° 83)**3-[(1-naphtalényloxy)méthyl]-1-pyrrolidinecarboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle****5 12.1. 3-[(1-naphtalényloxy)méthyl]-1-pyrrolidinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle**

A une solution de 1,0 g (4,9 mmoles) de 3-(hydroxyméthyl)-1-pyrrolidinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle (décrit dans WO0066557), 0,95 g (6,4 mmoles) de 1-naphtalénol et 1,4 g
10 (6,9 mmoles) de tri-n-butylphosphine dans 40 ml de toluène et 20 ml de tétrahydrofurane, refroidie sous azote par un bain de glace, on ajoute goutte à goutte une solution de 1,74 g (6,9 mmoles) de ADDP. On laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante et on poursuit l'agitation pendant 24
15 heures. On filtre le mélange et on rince le précipité avec du toluène. On évapore à sec. On reprend le résidu dans du dichlorométhane et on lave par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1M. On sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur
20 colonne de gel de silice en éluant par du dichlorométhane puis un mélange 98/2 de dichlorométhane et de méthanol pour obtenir 0,80 g de produit sous forme d'huile incolore.

12.2. 3-[(1-naphtalényloxy)méthyl]pyrrolidine

25 On agite pendant 6 heures une solution de 0,42 g (1,28 mmoles) de 3-[(1-naphtalényloxy)méthyl]-1-pyrrolidinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle, préparé à l'étape 12.1., dans 10 ml de 1,4-dioxanne et 6 ml d'une solution 2N d'acide chlorhydrique aqueux. On évapore à sec puis on coévapore 2 fois avec du
30 toluène. On lave le résidu solide par du diéthyléther. On reprend le solide dans du dichlorométhane et on ajoute une solution d'ammoniaque concentrée jusqu'à pH basique. On filtre sur cartouche Whatman PTFE et on concentre la phase organique pour obtenir 0,21 g de produit huileux utilisé tel quel dans
35 l'étape suivante.

22

12.3. 3-[(1-naphtalényloxy)méthyl]-1-pyrrolidinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle

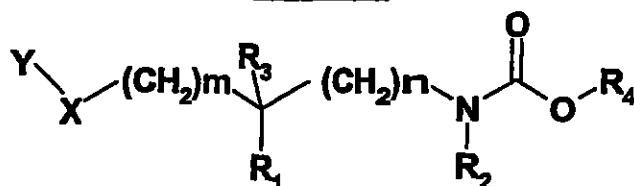
On chauffe à 60°C pendant une nuit une solution de 0,20 g
5 (0,88 mmoles) de 3-[(1-naphtalényloxy)méthyl]pyrrolidine, préparé à l'étape 12.2., et de 0,35 g (1,5 mmoles) de [(phényloxy-carbonyl)oxy]acétate d'éthyle, préparé suivant l'exemple 1.1, dans 6 ml de toluène. On évapore à sec et on reprend le résidu par un mélange d'eau, de dichlorométhane et
10 d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. On décante la phase organique, on la sèche sur sulfate de sodium et on l'évapore à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par du dichlorométhane puis par un mélange 99/1 de dichlorométhane et
15 de méthanol. On obtient 0,24 g de produit sous forme d'huile utilisé tel quel dans l'étape suivante.

12.4. 3-[(1-naphtalényloxy)méthyl]-1-pyrrolidinecarboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle

20 On dissout 0,24 g (0,67 mmoles) de 3-[(1-naphtalényloxy)méthyl]-1-pyrrolidinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle, préparé à l'étape 12.3., dans 15 ml d'une solution d'ammoniac 7N (105 mmoles) dans le méthanol. On agite en tube bouché à température ambiante pendant 3 jours.
25 On évapore à sec et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange 97/3 puis 94/6 de dichlorométhane et de méthanol. On triture le solide obtenu dans du diéthyléther et on le filtre pour obtenir 0,15 g de produit.
30 Point de fusion (°C) : 161-163
LC-MS : M+H = 329
RMN-¹H (DMSO) δ(ppm) : 8,15 (m,1H), 7,75 (m,1H), 7,50-7,30 (m,4H), 7,10-6,90 (s,2H), 6,80 (m,1H), 4,40 (s,2H), 4,20-4,05 (m,2H), 3,90-3,30 (m,4H), 2,90-2,70 (m,1H), 2,30-2,10 (m,1H),
35 2,05-1,85 (m,1H).

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

Tableau



(I)

n°	Y	X	m	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	PF °C (u M+H)
1.	4-chlorophényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONHCH ₃	147-149
2.	4-chlorophényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	128-130
3.	4-chlorophényl	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	108-110
4.	4-chlorophényl	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	116-118
5.	3-chlorophényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	114-116
6.	3-chlorophényl	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	90-92
7.	3-chlorophényl	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	114-116
8.	2-chlorophényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	128-130
9.	2-chlorophényl	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	128-130
10.	2-chlorophényl	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	110-112
11.	4-cyanophényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	204-206
12.	4-cyanophényl	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	173-175
13.	4-cyanophényl	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	169-171
14.	3-cyanophényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	142-143
15.	3-cyanophényl	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	129-131
16.	3-cyanophényl	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	123-125
17.	4-iso-propylphényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	95-97
18.	4-iso-propylphényl	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(295)
19.	4-iso-propylphényl	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	103-105
20.	3-iso-propylphényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	96-98
21.	3-iso-propylphényl	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(295)
22.	3-iso-propylphényl	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	88-90
23.	4-tert-butylphényl	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	90-92
24.	4-tert-butylphényl	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(323)
25.	3-tert-butylphényl	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(309)
26.	3-tert-butylphényl	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(323)
27.	4-(1,1,3,3-tetraméthylbutyl)phényl	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(365)
28.	4-(1,1,3,3-tetraméthylbutyl)phényl	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(379)
29.	4-(1,1-diméthylphényl méthyl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(357)
30.	4-(1,1-diméthylphényl méthyl)phényl	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(371)
31.	4-(1,1-diméthylphényl méthyl)phényl	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(385)
32.	4-phénylphényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	196-198
33.	4-phénylphényl	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	187-189

n°	Y	X	m	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	PF °C (ou M+H)
34.	4-phénylphényl	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	192-194
35.	4-(4-chlorophényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	193-195
36.	4-(3-chlorophényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	168-170
37.	4-(2-chlorophényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	114-116
38.	4-(4-méthoxyphényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	194-196
39.	4-(3-méthoxyphényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(345)
40.	4-(2-méthoxyphényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	127-129
41.	3-phénylphényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	126-128
42.	3-phénylphényl	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	110-112
43.	3-phénylphényl	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	127-129
44.	3-(4-chlorophényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	137-139
45.	3-(3-chlorophényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	90-92
46.	3-(2-chlorophényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	55-57
47.	3-(4-méthoxyphényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	168-170
48.	3-(3-méthoxyphényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	86-88
49.	2-phénylphényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	92-94
50.	2-phénylphényl	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(329)
51.	2-phénylphényl	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(343)
52.	2-(4-chlorophényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	130-132
53.	2-(3-chlorophényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	88-90
54.	2-(2-chlorophényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(349)
55.	2-(4-méthoxyphényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	74-76
56.	naphthalèn-1-yl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(289)
57.	naphthalèn-1-yl	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(303)
58.	naphthalèn-1-yl	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	80-82
59.	naphthalèn-1-yl	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONHCH ₃	90-92
60.	4-chloro-naphthalèn-1-yl	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	142-144
61.	4-chloro-naphthalèn-1-yl	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONHCH ₃	108-110
62.	naphthalèn-2-yl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(289)

n°	Y	X	m	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	PF °C (ou M+H)
63.	naphthalèn-2-yl	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	158-160
64.	naphthalèn-2-yl	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	171-173
65.	4-phénoxyphényl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	158-160
66.	4-phénoxyphényl	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	141-143
67.	4-phénoxyphényl	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	144-146
68.	pyridin-3-yl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	135-137
69.	pyridin-3-yl	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	119-121
70.	pyridin-3-yl	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	96-98
71.	5-chloroquinolin-8-yl	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	232-234
72.	5-chloroquinolin-8-yl	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	183-185
73.	5-chloroquinolin-8-yl	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	184-186
74.	phényl	O	1	0	H	H	CH ₃	CH ₂ CONH ₂	90-92
75.	4-CF ₃ -phényl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	115-117
76.	4-Cl-phényl	SO ₂	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	164-166
77.	4-Cl-phényl	SO ₂	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	168-170
78.	3-CF ₃ -phényl	SO ₂	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	148-150
79.	3-CF ₃ -phényl	SO ₂	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	163-165
80.	naphthalèn-1-yl	O	0	1	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	111-113
81.	naphthalèn-1-yl	O	1	1	CH ₂	H		CH ₂ CONH ₂	176-178
82.	naphthalèn-1-yl	O	1	1	CH ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	112-114
83.	naphthalèn-1-yl	O	1	1	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	161-163
84.	naphthalèn-1-yl	O	1	1	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	99-101
85.	4-(4-F-phényl)phényl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	117-119
86.	4-(4-Cl-phényl)phényl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	134-136
87.	4-(4-CH ₃ -phényl)phényl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	121-123
88.	4-(4-n-butyl-phényl) phenyl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	105-107
89.	4-(4-CF ₃ -phényl)phényl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	141-143
90.	4-(4-CH ₃ O-phényl) phényl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	152-154
91.	4-(4-C ₂ H ₅ O-phényl) phenyl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	145-147
92.	4-(4-CF ₃ O- phényl)phényl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	131-133
93.	4-(3-F,4-CH ₃ O-phényl) phenyl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	(417)
94.	4-(3-Cl,4-F-phényl) phényl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	124-126
95.	4-(3,4-Cl ₂ - phényl)phényl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	(438)
96.	3-(4-F-phényl)phényl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	(387)
97.	3-(4-Cl-phényl)phényl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	(403)
98.	3-(4-CH ₃ -phényl)phényl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	(383)

n°	Y	X	m	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	PF °C (ou M+H)
99.	3-(4- <i>n</i> -butyl-phényl) phényl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	(425)
100	3-(4-CF ₃ -phényl)phényl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	(437)
101	3-(4-CH ₃ O-phényl) phényl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	(399)
102	3-(4-C ₂ H ₅ O-phényl) phényl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	(413)
103	3-(4-CF ₃ O- phényl)phényl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	(453)
104	3-(3-F,4-CH ₃ O-phényl) phényl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	(417)
105	3-(3-Cl,4-F-phényl) phényl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	(421)
106	3-(3,4-Cl ₂ - phényl)phényl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	(438)
107	3-(2,4-Cl ₂ - phényl)phényl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	(438)
108	naphthalèn-1-yl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	137-138
109	naphthalèn-1-yl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	121-122
110	naphthalèn-2-yl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	118-120
111	quinolin-8-yl	O	0	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	(330)
112	phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	123-125
113	4-Cl-phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	152-154
114	4-Cl-phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	166-168
115	4-Cl-phényl	S	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	130-132
116	4-Cl-phényl	SO ₂	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	131-133
117	3-Cl-phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	131-133
118	3-Cl-phényl	S	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	94-96
119	3-Cl-phényl	SO ₂	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	100-102
120	4-Br-phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	163-165
121	4-CH ₃ O-phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	128-130
122	3-CH ₃ O-phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	119-121
123	4- <i>n</i> -propyloxy-phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	141-143
124	4-CF ₃ -phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	134-136
125	4-CF ₃ -phényl	S	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	129-131
126	4-CF ₃ -phényl	SO ₂	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	103-105
127	3-CF ₃ -phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	120-121
128	3-CF ₃ -phényl	S	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	167-169
129	3-CF ₃ -phényl	SO ₂	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	141-143
130	4-CF ₃ O-phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	118-120
131	3-CF ₃ O-phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	132-134
132	4-isopropyl-phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	113-115
133	3-isopropyl-phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	119-121
134	2,3-Cl ₂ -phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	160-162
135	2,4-Cl ₂ -phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	144-146
136	3,4-Cl ₂ -phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	113-115

n°	Y	X	m	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	PF °C (ou M+H)
137	naphthalèn-1-yl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	135-136
138	naphthalèn-1-yl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	151-152
139	naphthalèn-1-yl	O	1	1	(CH ₂) ₃	H		CH ₂ CONH ₂	149-151
140	naphthalèn-1-yl	O	1	1	(CH ₂) ₃	H		CH ₂ CONHCH ₃	(357)
141	naphthalèn-1-yl	S	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	127-129
142	naphthalèn-1-yl	SO ₂	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	154-156
143	naphthalèn-2-yl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	142-144
144	naphthalèn-2-yl	S	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	111-113
145	naphthalèn-2-yl	SO ₂	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	105-107
146	4-chloro-naphthalèn-1-yl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	166-168
147	4-chloro-naphthalèn-1-yl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	163-165
148	quinolin-7-yl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	137-139
149	isoquinolin-7-yl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	162-164
150	4-(4-F-phényl)phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	150-152
151	4-(4-Cl-phényl)phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	167-169
152	4-(4-CH ₃ -phényl)phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	164-166
153	4-(4-n-butyl-phényl)phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	171-173
154	4-(4-CF ₃ -phényl)phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	197-199
155	4-(4-CH ₃ O-phényl)phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	172-174
156	4-(4-C ₂ H ₅ O-phényl)phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	173-175
157	4-(4-CF ₃ O-phényl)phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	152-154
158	4-(3-F,4-CH ₃ O-phényl)phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	156-158
159	4-(3-Cl,4-F-phényl)phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	132-134
160	4-(3,4-Cl ₂ -phényl)phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	163-165
161	4-(2,4-Cl ₂ -phényl)phényl	O	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	177-179
162	pyrimidin-2-yl	S	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	109-111
163	5-phényl-thiazol-2-yl	S	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	(406)
164	benzoxazol-2-yl	S	1	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	(364)
165	phenyl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	136-138
166	4-Cl-phényl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	115-117
167	3-Cl-phényl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	91-93
168	4-Br-phényl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	101-103
169	4-CH ₃ O-phényl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	108-110

n°	Y	X	m	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	PF °C (ou M+H)
170	3-CH ₃ O-phényl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	(337)
171	4-n-propyloxy-phényl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	121-123
172	4-CF ₃ -phényl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	112-114
173	3-CF ₃ -phényl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	94-96
174	4-CF ₃ O-phényl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	79-81
175	3-CF ₃ O-phényl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	(391)
176	4-isopropyl-phényl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	75-77
177	3-isopropyl-phényl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	(349)
178	3,4-Cl ₂ -phényl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	103-105
179	naphthalèn-1-yl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	134-135
180	naphthalèn-1-yl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	108-109
181	naphthalèn-2-yl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	(357)
182	quinolin-7-yl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	164-166
183	isoquinolin-7-yl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONH ₂	179-181
184	4-phényl-phényl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	124-126
185	4-(4-F-phényl)phényl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	120-122
186	4-(4-Cl-phényl)phényl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	104-106
187	4-(4-CF ₃ -phényl)phényl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	137-139
188	4-(3-CF ₃ -phényl)phényl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	98-100
189	4-(4-CH ₃ O-phényl) phényl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	141-143
190	4-(4-CF ₃ O- phényl)phényl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	116-118
191	4-(4-iso-propyl- phényl)phényl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	121-123
192	4-(2,4-Cl ₂ - phényl)phényl	O	2	2	(CH ₂) ₂	H		CH ₂ CONHCH ₃	112-114

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur effet inhibiteur de l'enzyme FAAH (Fatty Acid amido Hydrolase).

5

L'activité inhibitrice a été mise en évidence dans un test radioenzymatique basé sur la mesure du produit d'hydrolyse (éthanolamine [1-³H]) de l'anandamide [éthanolamine 1-³H] par la FAAH (*Life Sciences* (1995), 56, 1999-2005 et *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (1997), 283, 729-734). Ainsi, les cerveaux de souris (moins le cervelet) sont prélevés et conservés à -80°C. Les homogénats membranaires sont préparés extemporanément par homogénéisation des tissus au Polytron dans un tampon

15 Tris-HCl 10mM (pH 8,0) contenant 150 mM NaCl et 1 mM EDTA. La

réaction enzymatique est ensuite conduite dans 70 μ l de tampon contenant de l'albumine de sérum bovin sans acides gras (1 mg/ml). Sont ajoutés successivement les composés testés à différentes concentrations, l'anandamide [éthanolamine 1- ^{3} H] (activité spécifique de 15-20 Ci/mmol) diluée à 10 μ M avec de l'anandamide froide et la préparation membranaire (400 μ g tissu congelé par essai). Après 15 minutes à 25°C, la réaction enzymatique est arrêtée par addition de 140 μ L de chloroforme/méthanol (2 :1). Le mélange est agité 10 minutes puis centrifugé pendant 15 minutes à 3500g. Un aliquot (30 μ L) de la phase aqueuse contenant l'éthanolamine [1- ^{3} H] est comptée par scintillation liquide.

Dans ces conditions, les composés les plus actifs de l'invention présentent des CI_{50} (concentration inhibant de 50% l'activité enzymatique contrôle de la FAAH) comprises entre 0,001 et 1 μ M. Par exemple, le composé n°58 du tableau présente une CI_{50} de 0,047 μ M.

Il apparaît donc que les composés selon l'invention ont une activité inhibitrice sur l'enzyme FAAH.

L'activité *in vivo* des composés de l'invention a été évaluée dans un test d'analgésie.

Ainsi, l'administration intrapéritonéale (i.p.) de PBQ (phénylbenzoquinone, 2 mg/kg dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% contenant 5% d'éthanol) chez des souris mâles OF1 de 25 à 30 g, provoque des étirements abdominaux, en moyenne 30 torsions ou contractions pendant la période de 5 à 15 minutes après injection. Les composés testés sont administrés par voie orale en suspension dans du Tween 80 à 0,5%, 60 minutes ou 120 minutes avant l'administration de PBQ. Dans ces conditions, les composés les plus puissants de l'invention réduisent de 35 à 70 % le nombre d'étirements induits par le PBQ, dans une gamme de doses comprise entre 1 et 30 mg/kg. Par exemple, le composé n°58 du tableau réduit de 51 % le nombre d'étirements induits par le PBQ, à une dose de 1 mg/kg à 2 heures.

26

L'enzyme FAAH (*Chemistry and Physics of Lipids*, (2000), 108, 107-121) catalyse l'hydrolyse des dérivés endogènes d'amides et d'esters de différents acides gras tels que la

5 N-arachidonoyléthanolamine (anandamide), la N-palmitoyléthanolamine, la N-oléoyléthanolamine, l'oléamide ou le 2-arachidonoylglycérol. Ces dérivés exercent différentes activités pharmacologiques en interagissant, entre autres, avec les récepteurs cannabinoïdes et vanilloïdes.

10 Les composés de l'invention, bloquent cette voie de dégradation et augmentent le taux tissulaire de ces substances endogènes. Ils peuvent être utilisés à ce titre dans la prévention et le traitement des pathologies dans lesquelles les cannabinoïdes endogènes et/ ou tous autres substrats

15 métabolisés par l'enzyme FAAH, sont impliqués.

On peut par exemple citer les maladies et les affections suivantes :

la douleur notamment les douleurs aiguës ou chroniques de type neurogène : migraine, douleurs neuropathiques incluant les

20 formes associées au virus de l'herpès et au diabète ; les douleurs aiguës ou chroniques associées aux maladies inflammatoires : arthrite, arthrite rhumatoïde, ostéoarthrite, spondylite, goutte, vascularite, maladie de Crohn, syndrome du colon irritable ;

25 les douleurs aiguës ou chroniques périphériques ;
les vertiges, les vomissements, les nausées en particulier celles consécutives à une chimiothérapie ;
les troubles du comportement alimentaire en particulier les anorexies et cachexies de diverses natures ;

30 les pathologies neurologiques et psychiatriques : tremblements, dyskinésies, dystonies, spasticité, comportements compulsifs et obsessionnels, syndrome de Tourette, toutes les formes de dépression et d'anxiété de toute nature et origine, troubles de l'humeur, psychoses ; les

35 maladies neuro-dégénératives aiguës et chroniques : maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, démence sénile, chorée de Huntington, lésions liées à l'ischémie cérébrale et aux traumatismes crâniens et médullaires ;
l'épilepsie ;

les troubles du sommeil incluant les apnées du sommeil ;
les maladies cardiovasculaires en particulier hypertension,
arythmies cardiaques, artériosclérose, crise cardiaque,
ischémies cardiaques ;

5 l'ischémie rénale ;

les cancers : tumeurs bénignes de la peau, papillomes et
tumeurs cérébrales, tumeurs de la prostate, tumeurs cérébrales
(glioblastomes, médullo-épithéliomes, médulloblastomes,
neuroblastomes, tumeurs d'origine embryonnaires, astrocytomes,
10 astroblastomes, épendyomes, oligodendrogliomes, tumeur du
plexus, neuroepithéliomes, tumeur de l'épiphyse,
épendymoblastomes, méningiomes malins, sarcomatoses, mélanomes
malins, schwénnomes) ;

les désordres du système immunitaire, notamment les maladies
15 auto-immunes : psoriasis, lupus érythémateux, maladies du
tissu conjonctif ou connectivites, syndrome de Sjögren's,
spondylarthrite ankylosante, spondylarthrite indifférenciée,
maladie de Behcet's, anémies auto-immunes hémolytiques,
sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique,
20 amyloses, rejet de greffes, maladies affectant la lignée
plasmocytaire ;

les maladies allergiques : l'hypersensibilité immédiate ou
retardée, rhinites ou conjonctivites allergiques, dermatites
de contact ;

25 les maladies infectieuses parasitaires, virales ou
bactériennes : SIDA, méningites ; les maladies inflammatoires,
notamment les maladies articulaires : arthrite, arthrite
rhumatoïde, ostéoarthrite, spondylite, goutte, vascularite,
maladie de Crohn, syndrome du colon irritable ;
30 l'ostéoporose ; les affections oculaires : hypertension
oculaire, glaucome ;

les affections pulmonaires : maladies des voies respiratoires,
bronchospasmes, toux, asthme, bronchite chronique, obstruction
chronique des voies respiratoires, emphysème ;

35 les maladies gastro-intestinales : syndrome du colon
irritable, désordres inflammatoires intestinaux, ulcères,
diarrhées ;

l'incontinence urinaire et l'inflammation vésicale.

L'utilisation des composés de formule (I), à l'état de base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les pathologies ci-dessus mentionnées fait partie intégrante de l'invention.

L'invention a également pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel, ou encore un hydrate ou un solvat pharmaceutiquement acceptable du composé de formule (I). Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement des pathologies ci-dessus mentionnées.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant en tant que principe actif, au moins un composé de formule (I). Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un sel, ou un hydrate, ou un solvat pharmaceutiquement acceptable dudit composé, et éventuellement un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'homme du métier.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intrathécale, intranasale, transdermique, pulmonaire, oculaire ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, solvat ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules, les chewing-gums et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale,

intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale ou vaginale. Pour l'application topique, on peut utiliser les
5 composés selon l'invention dans des crèmes, pommades ou lotions.

A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

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

Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

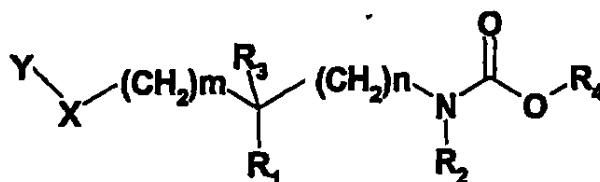
20

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est
25 déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

L'invention selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées
30 qui comprend l'administration d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, d'un de ces sels pharmaceutiquement acceptables, d'un solvat ou d'un hydrate dudit composé.

Revendications

1. Composé répondant à la formule (I)



(I)

dans laquelle

m représente 0, 1, 2 ou 3 ;

n représente 0, 1, 2 ou 3 ;

10 X représente un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupe SO
ou SO₂ ;

R₁ et R₂ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₃-alkyle, ou R₁ et R₂ forment ensemble un groupe -(CH₂)_p-, où p représente un nombre entier

15 allant de 1 à 5 tel que $n + p$ soit un nombre entier allant de 2 à 5 ;

R₃ représente un atome d'hydrogène ou de fluor ou un groupe hydroxy ou méthyle ;

R₄ représente un groupe de formule générale CHR₅CONHR₅ dans
20 laquelle

R₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle et

R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₆-alkylène ;

Y représente

un groupe Y₁ choisi parmi notamment un phényle, pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, triazinyle, thiazolyle, naphthyle, quinolinyle, isoquinolinyle, phtalazinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, naphtyridinyle, cinnolinyle, benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, benzo-
thiényle, dihydrobenzothiényle, indolyle, isoindolyle, indolinyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyl , benzothiazolyle, benzisothiazolyle, benzotriazolyle, benzoxadiazolyle, benzothiadiazolyle ; le groupe Y₁ étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Y₂ identiques ou différents l'un de l'autre ou par un groupe Y₃ ;

Y_2 représente un atome d'halogène, un groupe cyano, nitro, C_{1-8} -alkyle, C_{1-8} -alcoxy, C_{1-8} -thioalkyle, C_{1-8} -fluoroalkyle, C_{1-8} -fluoroalcoxy, C_{1-8} -fluorothioalkyle, C_{3-7} -cycloalkyle, C_{3-7} -cycloalkyloxy, C_{3-7} -cycloalkyle- C_{1-8} -alkylène,

5 C_{3-7} -cycloalkyle- C_{1-8} -alkyloxy, hydroxy, NR_7R_8 , $NHCOR_7$, $NHSO_2R_7$, COR_7 , CO_2R_7 , $CONR_7R_8$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R_8$, $-O-(C_{1-3}$ -alkylène)- $O-$, phényloxy, phénylthio, phényl- C_1-C_8 -alkylène, phényl- C_1-C_8 -alkyloxy ou phényl- C_1-C_8 -alkylthio ;

Y_3 représente un groupe choisi parmi notamment un phényle, 10 pyridinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle ou pyridazinyle ; le ou les groupes Y_3 pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes Y_2 identiques ou différents l'un de l'autre ;

R_7 et R_8 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome 15 d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle, ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle azétidine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine, thiomorpholine, azépine, pipérazine éventuellement substitué par un groupe C_{1-3} -alkyle ou benzyle ; à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou 20 de solvat.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que

Y représente

25 un groupe Y_1 choisi parmi notamment un phényle, pyridinyle, pyrimidinyle, thiazolyle, naphthyle, quinolinyle, isoquinolinyle, benzoxazolyle ; le groupe Y_1 étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Y_2 identiques ou différents l'un de l'autre ou par un groupe Y_3 ;

30 Y_2 représente un atome d'halogène, un groupe cyano, C_{1-8} -alkyle, C_{1-8} -alcoxy, C_{1-8} -fluoroalkyle, C_{1-8} -fluoroalcoxy, phényloxy, phényl- C_1-C_8 -alkylène ;

Y_3 représente un groupe phényle ; Y_3 pouvant être substitué par un ou plusieurs groupes Y_2 identiques ou différents l'un de 35 l'autre ;

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

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2,

caractérisé en ce que

Y représente

un groupe Y_1 choisi parmi notamment un phényle ou un naphthyle ; le groupe Y_1 étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Y_2 identiques ou différents l'un de l'autre ou par un groupe Y_3 ;

Y_2 représente un atome d'halogène, un groupe cyano, C_{1-8} -alkyle, C_{1-8} -alcoxy, C_{1-8} -fluoroalkyle, C_{1-8} -fluoroalcoxy, phényloxy, phényl- C_1 - C_8 -alkylène ;

Y_3 représente un groupe phényle ; Y_3 pouvant être substitué par un ou plusieurs groupes Y_2 identiques ou différents l'un de l'autre ;

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

15

4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que

m représente 0, 1, 2 ou 3 ;

n représente 0, 1, 2 ou 3 ;

R_1 et R_2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-3} -alkyle, ou R_1 et R_2 forment ensemble un groupe $-(CH_2)_p-$, où p représente un nombre entier allant de 1 à 5 tel que $n + p$ soit un nombre entier allant de 2 à 5 ;

avec la condition que quand R_1 et R_2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-3} -alkyle, alors $m + n > 1$;

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

30

5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que

m représente 0, 1, 2 ou 3 ; et/ou

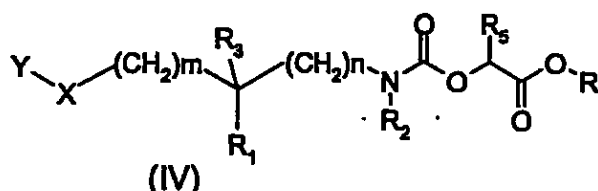
n représente 0, 1, 2 ou 3 ; et/ou

R_1 et R_2 forment ensemble un groupe $-(CH_2)_p-$, où p représente un nombre entier allant de 1 à 4 tel que $n + p$ soit égal à 4 ; à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat.

6. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que X représente un atome d'oxygène ;
à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat.

7. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que R₃ représente un atome d'hydrogène ;
à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat.

8. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, comprenant l'étape consistant à transformer un composé de formule (IV),



dans laquelle Y, X, R₁, R₂, R₃, R₅, m et n sont tels que définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 et R représente un groupe méthyle ou éthyle,
par aminolyse au moyen d'une amine de formule R₆NH₂ où R₆ est tel que défini dans la formule (I) selon la revendication 1.

9. Composition pharmaceutique contenant au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, à l'état de base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable et éventuellement un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

10. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, à l'état de base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, pour son utilisation comme médicament.

11. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une

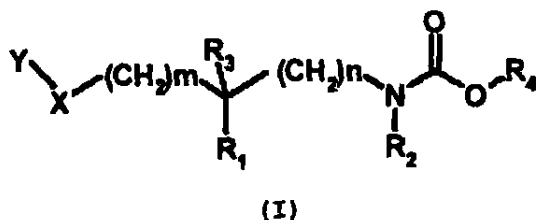
quelconque des revendications 1 à 7, à l'état de base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter une pathologie dans laquelle les cannabinoïdes endogènes et/ou tous autres substrats métabolisés par l'enzyme FAAH, sont impliqués.

12. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, à l'état de base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter les douleurs aiguës ou chroniques, les vertiges, les vomissements, les nausées, les troubles du comportement alimentaire, les pathologies neurologiques et psychiatriques, les maladies neuro-dégénératives aiguës ou chroniques, l'épilepsie, les troubles du sommeil, les maladies cardiovasculaires, l'ischémie rénale, les cancers, les désordres du système immunitaire, les maladies allergiques, les maladies infectieuses parasitaires, virales ou bactériennes, les maladies inflammatoires, l'ostéoporose, les affections oculaires, les affections pulmonaires, les maladies gastro-intestinales ou l'incontinence urinaire.

-2-

La invención tiene por objeto derivados de ariloxialquilcarbamatos, su preparación y su aplicación en terapéutica.

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



en la cual:

m representa 0, 1, 2 ó 3;

n representa 0, 1, 2 ó 3;

X representa un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo SO o SO₂;

R₁ y R₂ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃, o R₁ y R₂ forman juntos un grupo -(CH₂)_p-, donde p representa un número entero que va de 1 a 5 de forma tal que, n + p, sea un número entero que vaya de 2 a 5;

R₃ representa un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo hidroxilo o metilo;

R₄ representa un grupo de fórmula general CHR₅CONHR₆ en la cual

-3-

R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} y R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , cicloalquilo- C_{3-7} -alquilenos- C_{1-6} ;

Y representa:

un grupo Y_1 elegido, especialmente, entre un fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tiazolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, cinolinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo; el grupo Y_1 está substituido, eventualmente, por uno o varios substituyentes Y_2 , idénticos o diferentes entre sí, o por un grupo Y_3 ; Y_2 representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, alquilo- C_{1-8} , alcoxi- C_{1-8} , tioalquilo- C_{1-8} , fluoroalquilo- C_{1-8} , fluoroalcoxi- C_{1-8} , fluorotioalquilo- C_{1-8} , cicloalquilo- C_{3-7} , cicloalquiloxi- C_{3-7} , cicloalquilo- C_{3-7} -alquilenos- C_{1-8} , cicloalquilo- C_{3-7} -alquiloxi- C_{1-8} , hidroxilo, NR_7R_8 , $NHCOR_7$, $NHSO_2R_7$, COR_7 , CO_2R_7 , $CONR_7R_8$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R_8$, $-O-(alquilenos- C_{1-3})-O-$, feniloxi, feniltio, fenilalquilenos- C_1-C_8 , fenilalquiloxi- C_1-C_8 o fenilalquiltio- C_1-C_8 ;

Y_3 representa un grupo elegido, especialmente, entre un fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo;

-4-

el o los grupos Y_3 pueden ser substituidos por uno o varios grupos Y_2 idénticos o diferentes entre sí;

R_7 y R_8 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} , o forman con el átomo de nitrógeno que los lleva un ciclo azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, azepina, piperazina, eventualmente substituido por un grupo alquilo- C_{1-3} o bencilo.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un primer grupo de compuestos es el grupo para el cual:

Y representa:

un grupo Y_1 elegido, especialmente, entre un fenilo, piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo; el grupo Y_1 está substituido, eventualmente, por uno o varios substituyentes, más particularmente, por uno o dos substituyentes Y_2 idénticos o diferentes entre sí, o por un grupo Y_3 ;

Y_2 representa un átomo de halógeno, más particularmente, un cloro, un flúor o un bromo, un grupo ciano, alquilo- C_{1-8} , más particularmente, un metilo, isopropilo, butilo, terbutilo o tetrametilbutilo, alcoxi- C_{1-8} , más particularmente, un metoxi, etoxi o propoxi, fluoroalquilo- C_{1-8} , más particularmente, un trifluorometilo, fluoroalcoxi- C_{1-8} , más particularmente, un trifluorometoxi, feniloxi, fenilalquilenos- C_1-C_8 , más particularmente, un fenil-(1,1-dimetilmetileno);

Y_3 representa un grupo fenilo; Y_3 puede ser substituido por

-5-

uno o varios grupos, más particularmente, por uno o dos grupos Y_2 idénticos o diferentes entre sí.

Entre los compuestos del primer grupo tal como se ha definido anteriormente, un segundo grupo de compuestos es el grupo para el cual:

Y representa:

un grupo Y_1 elegido, especialmente, entre un fenilo o un naftilo; el grupo Y_1 está eventualmente substituido por uno o varios substituyentes, más particularmente, por uno o dos substituyentes Y_2 idénticos o diferentes entre sí, o por un grupo Y_3 ;

Y_2 representa un átomo de halógeno, más particularmente, un cloro, un flúor o un bromo, un grupo ciano, alquilo- C_{1-8} , más particularmente, un metilo, isopropilo, butilo, terbutilo o tetrametilbutilo, alcoxi- C_{1-8} , más particularmente, un metoxi, etoxi o propoxi, fluoroalquilo- C_{1-8} , más particularmente, un trifluorometilo, fluoroalcoxi- C_{1-8} , más particularmente, un trifluorometoxi, feniloxi, fenilalquilenos- C_1-C_8 , más particularmente, un fenil-(1,1-dimetilmetileno);

Y_3 representa un grupo fenilo; Y_3 puede ser substituido por uno o varios grupos, más particularmente, por uno o dos grupos Y_2 idénticos o diferentes entre sí.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un tercer grupo de compuestos es el grupo para el cual:

m representa 0, 1, 2 ó 3; y/o

-6-

n representa 0, 1, 2 ó 3; y/o

R_1 y R_2 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-3} , o R_1 y R_2 forman juntos un grupo $-(CH_2)_p-$, donde p representa un número entero que va de 1 a 5 de forma tal que $n + p$ sea un número entero que vaya de 2 a 5;

con la condición de que cuando R_1 y R_2 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-3} , entonces $m + n > 1$.

Entre los compuestos del tercer grupo tal como se ha definido anteriormente, un cuarto grupo de compuestos es el grupo para el cual:

m representa 0, 1, 2 ó 3; y/o

n representa 0, 1, 2 ó 3; y/o

R_1 y R_2 forman juntos un grupo $-(CH_2)_p-$, donde p representa un número entero que va de 1 a 4 de forma tal que $n + p$ sea igual a 4.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un quinto grupo de compuestos es el grupo para el cual X representa un átomo de oxígeno.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un sexto grupo de compuestos es el grupo para el cual R_3 representa un átomo de hidrógeno.

Un séptimo grupo está formado por los compuestos para los cuales a la vez R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , X, Y, Y_1 , Y_2 ,

Y_3 , n y m son tal como se han definido en los subgrupos de compuestos antes mencionados.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden comprender 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 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 8, una cadena carbonada que puede tener de t a z átomos de carbono, por ejemplo, C_{1-3} una cadena carbonada que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono;

- alquilo, un grupo alifático saturado, lineal o ramificado; por ejemplo, un grupo alquilo-C₁₋₃ representa una cadena carbonada de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente, un metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo;
- alquilenos, un grupo alquilo divalente saturado, lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo alquilenos-C₁₋₃ representa una cadena carbonada divalente de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente, un metileno, etileno, 1-metiletileno, propileno, 1,1-dimetilmetileno;
- cicloalquilo, un grupo alquilo cíclico, por ejemplo, un grupo cicloalquilo-C₃₋₅ representa un grupo carbonado cíclico de 3 a 5 átomos de carbono, más particularmente, un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo;
- alquilenos, un grupo alifático de 2 carbonos, insaturado divalente, más particularmente, un etileno;
- alcoxi, un grupo -O-alquilo de cadena alifática 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;

-9-

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

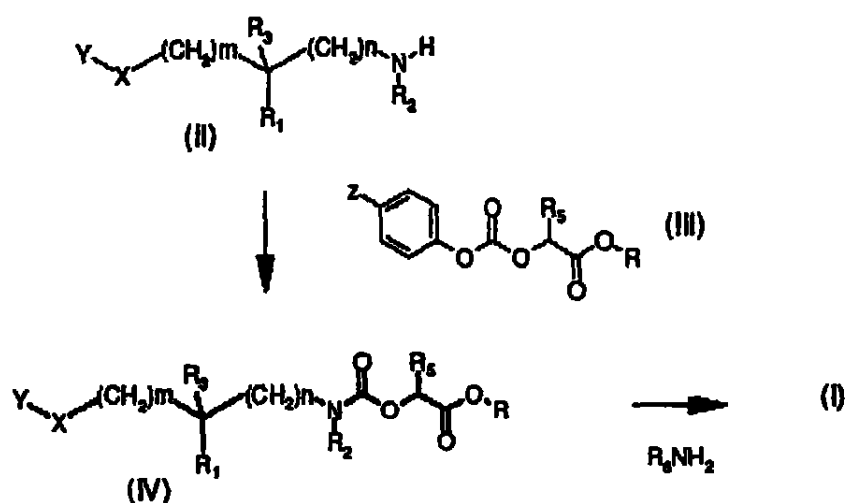
- átomo de halógeno, un flúor, un cloro, un bromo o un yodo.

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

De esta forma, un método de preparación (esquema 1) consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula general (II), en la cual: Y, X, R₁, R₂, R₃, m y n son tal como se han definido en la fórmula general (I), con un carbonato de fórmula general (III), en la cual: Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro, R₅ es tal como se ha definido en la fórmula general (I) y R representa un grupo metilo o etilo, en un solvente tal como tolueno o dicloroetano, a una temperatura comprendida entre 0 y 80 °C. Los carbamatoésteres de fórmula general (IV) obtenidos de esa forma se transforman posteriormente en compuestos de fórmula general (I) por aminólisis, por medio de una amina de fórmula general R₆NH₂, donde R₆ es tal como se ha definido en la fórmula general (I). La reacción de aminólisis puede realizarse en un solvente tal como metanol o etanol, o una mezcla de solventes tales como metanol y tetrahidrofurano.

-10-

Esquema 1

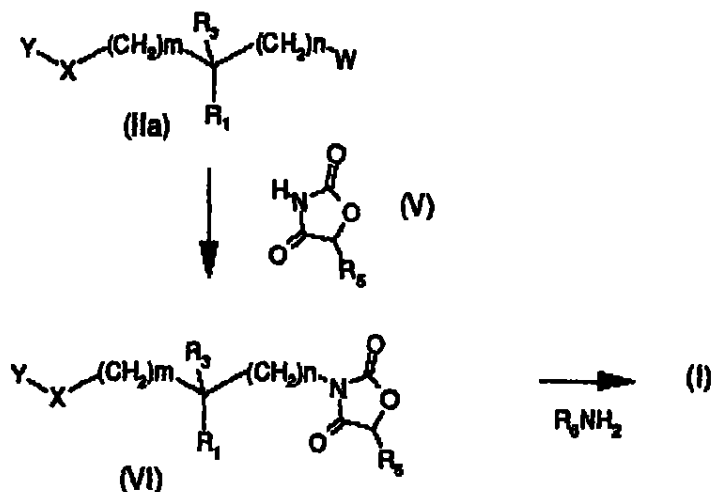


Otro método (esquema 2) para obtener los compuestos de fórmula general (I) en la cual: R_2 representa más particularmente, un átomo de hidrógeno, consiste en hacer reaccionar un derivado de fórmula general (IIa) en la cual: W representa un grupo hidroxilo, mesilato, tosilato, o un átomo de cloro, de bromo o de yodo, y en la cual: Y, X, R_1 , R_3 , m, y n son tal como se han definido en la fórmula general (I), con una oxazolidin-diona de estructura general (V) en la cual R_5 es tal como se ha definido en la fórmula general (I), para dar el derivado oxazolidin-diona de estructura general (VI). En el caso en que W representa un grupo hidroxilo, la reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con las condiciones de Mitsunobu (*Synthesis*, 1981, 1-28), por ejemplo, por acción

-11-

de azodicarboxilato de dietilo o de diisopropilo en presencia de trifenilfosfina. En el caso en que W representa un átomo de cloro, de bromo, o de yodo, o un grupo mesilato o tosilato, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base tal como 1,1,3,3-tetrametilguanidina, hidruro de sodio o terbutilato 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 (VI) obtenido de esa forma, se transforma luego en compuesto de fórmula general (I) por aminólisis, por medio de una amina de fórmula general R_6NH_2 , donde R_6 es tal como se ha definido en la fórmula general (I).

Esquema 2

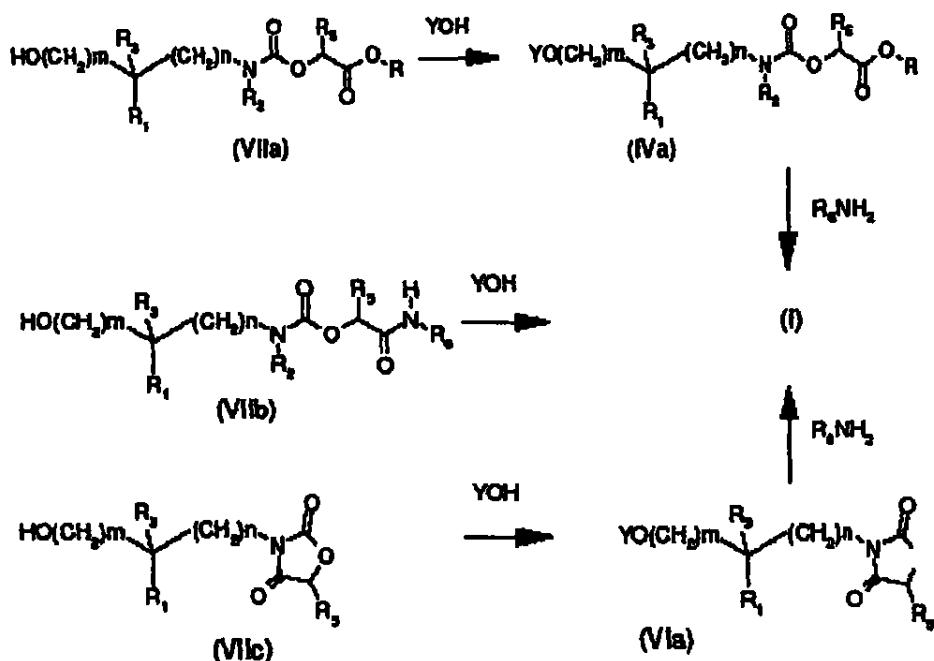


Otra variante (esquema 3) para obtener los compuestos de fórmula general (I) en la cual: X representa más particularmente un átomo de oxígeno, consiste en hacer reaccionar un derivado alcohol de fórmula general (VIIa), (VIIb) o (VIIc) con un derivado de fenol de estructura general YOH en la cual Y es tal como se ha definido en la fórmula general (I), por ejemplo, de acuerdo con las condiciones de reacción de Mitsunobu (*Synthesis*, 1981, 1-28) o modificadas (*Tetrahedron Letters* 1993, 34, 1639-1642), y los derivados carbamato-éster (IVa) y oxazolidin-diona (VIa) se transforman luego en compuestos de fórmula general (I) por reacción de aminólisis, por medio de una amina de estructura general R_6NH_2 , donde R_6 es tal como se ha definido en la fórmula general (I).

En las fórmulas generales (VIIa), (VIIb) y (VIIc), los grupos R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , m, n, y R son tal como se los ha definido anteriormente.

-13-

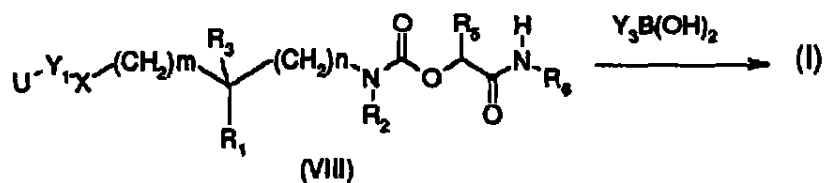
Esquema 3



Otra variante (esquema 4) para obtener los compuestos de fórmula general (I) en la cual: Y representa más particularmente, un grupo $\text{Y}_1\text{-Y}_3$ de tipo arilo-arilo, arilo-heteroarilo, heteroarilo-arilo o heteroarilo-heteroarilo, consiste en hacer reaccionar un derivado de halogenuro de arilo de estructura general (VIII), en la cual: U es un átomo de bromo o de yodo y Y_1 , X, R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , n y m son tal como se han definido en la fórmula general (I), con un derivado de ácido aril- o heteroaril-borónico de fórmula $\text{Y}_3\text{B(OH)}_2$, donde Y_3 es tal como se ha definido en la fórmula general (I), de acuerdo con las condiciones de reacción de

Suzuki (*Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483) o con un derivado de aril- o de heteroaril-tri-alquilestanano de fórmula $Y_3Sn(R')$, donde Y_3 es tal como se ha definido en la fórmula general (I) y R' es un alquilo- C_{1-4} , de acuerdo con las condiciones de reacción de Stille (*Angew. Chem. Int. Ed.* 1986, 25, 504-524).

Esquema 4



Los compuestos de fórmulas generales (II), (IIa), (III), (V), (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIII) y los derivados de fenol de estructura general YOH, 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 allí se describen o que son conocidos por el hombre de oficio.

Las aminas de fórmula general R_6NH_2 están disponibles en el comercio.

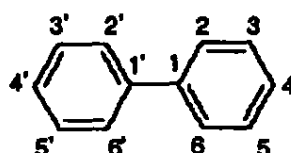
Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de algunos compuestos de la invención. Esos ejemplos no son limitativos y sólo ilustran la invención. Los microanálisis, los espectros I.R. y R.M.N. y/o la LC-MS (Liquid

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.

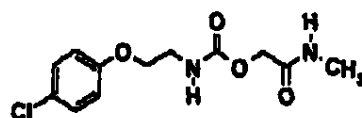
Los números indicados entre paréntesis en los títulos de los ejemplos corresponden a los de la primera columna de la tabla que se presenta más adelante.

La nomenclatura UICPA (*Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée* - IUPAC en inglés (Unión Internacional de química pura y aplicada) ha sido utilizada para la denominación de los compuestos en los ejemplos siguientes. Por ejemplo, para el grupo bifenilo, se ha respetado la numeración siguiente:



Ejemplo 1 (compuesto n°1)

{2-[(4-clorofenil)oxi]etil}carbamato de 1-(metilamino)-2-oxoetilo



1.1. [(Feniloxicarbonil)oxi]acetato de etilo

Se agrega lentamente, a temperatura ambiente, a una solución de 25 g (240 mmol) de glicolato de etilo y de 55 ml

(315 mmol) de diisopropiletilamina en 500 ml de tolueno, 32 ml (256 mmol) de cloroformiato de fenilo. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separa la sal formada, y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se obtienen 53,7 g de producto aceitoso utilizado tal cual en la etapa siguiente.

1.2. {[(2-[(4-Clorofenil)oxi]etil)amino)carbonil]oxi} acetato de etilo

Se calienta a 60 °C durante una noche una solución de 0,6 g (3,5 mmol) de [(4-clorofenil)oxi]etilamina (*Chim. Ther.* 1973, 8, 259-270) y de 1,3 g (5,8 mmol) de [(feniloxicarbonil)oxi]acetato de etilo, preparado en la etapa 1.1., en 30 ml de tolueno. Se evapora a seco, y se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 30/70 de acetato de etilo y de ciclohexano. Se obtienen 0,7 g de producto aceitoso que contiene ~10% de producto ciclizado oxazolidin-diona, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

1.3. {2-[(4-Clorofenil)oxi]etil}carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se agregan 3,5 ml (7 mmol) de una solución de metilamina 2M en tetrahidrofurano a una solución de 0,7 g (2,3 mmol) de {[(2-[(4-clorofenil)oxi]etil)amino) carbonil]oxi}acetato de

-17-

etilo, preparado en la etapa 1.2., en 5 ml de metanol. Se deja reaccionar una noche a temperatura ambiente. Se evapora a seco, y se lava el sólido residual por medio de hexano, luego diisopropiléter para obtener 0,59 g de producto en forma de polvo.

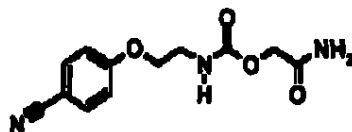
Punto de fusión (°C): 147-149.

LC-MS: M+H = 287.

RMN-¹H (DMSO) δ (ppm): 7,75 (m,1H), 7,40 (m,1H), 7,25 (d,2H), 6,95 (d,2H), 4,35 (s,2H), 3,95 (t,2H), 3,35 (m,2H), 2,60 (d,3H).

Ejemplo 2 (compuesto n°11)

(2-[(4-Cianofenil)oxi]etil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo



2.1. 3-(2-hidroxietil)-1,3-oxazolidin-2,4-diona

Se agrega gota a gota, en 2 horas, una solución de 3 ml (39,6 mmol) de glicolato de metilo en 25 ml de tetrahidrofurano, a una solución de 49 ml (95 mmol) de fosgeno 1,9M en tolueno, diluida en 50 ml de tetrahidrofurano y enfriada por medio de un baño de hielo. Posteriormente, se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, y se evapora a seco. Se coevapora 4 veces con 30 ml de diclorometano. Se

-18-

recupera el residuo en 40 ml de acetonitrilo y se lo agrega, gota a gota, en 1 hora, a una solución de 3,4 ml (59,4 mmol) de etanolamina y de 30 ml (178 mmol) de diisopropiletilamina en una mezcla 50/10 de acetonitrilo y de diclorometano enfriada por medio de un baño de hielo. Después se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtra sobre Célite, se evapora a seco, y se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 70/30, luego 80/20 de acetato de etilo y de n-hexano, para obtener 4,9 g de producto en forma de sólido blanco.

2.2. (2-[(4-Cianofenil)oxi]etil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo

Se agrega gota a gota 0,61 ml (1,35 mmol) de una solución 2,2M de azodicarboxilato de dietilo en tolueno, a una solución de 0,13 g (0,88 mmol) de 3-(2-hidroxietil)-1,3-oxazolidin-2,4-diona, preparada en la etapa 2.1., de 0,35 g (1,35 mmol) de trifenilfosfina y de 0,10 g (0,89 mmol) de 4-hidroxibenzonitrilo en 2 ml de benceno enfriada por medio de un baño de hielo. Luego, se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evapora a seco, y se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 99/1, luego 98/2 de diclorometano y acetato de etilo. Se recupera

-19-

el producto en 1,5 ml de una solución de amoníaco 7M (10,5 mmol) en metanol. Se agita durante una hora. Se filtra el precipitado, y se lo lava con acetato de etilo para obtener 0,035 g de sólido blanco.

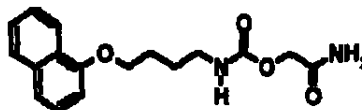
Punto de fusión (°C): 204-206.

LC-MS: M+H = 264.

RMN-¹H (DMSO) δ (ppm): 7,55 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,90-6,80 (m+d, 4H), 4,35 (s, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,45 (m, 2H).

Ejemplo 3 (compuesto n° 58)

[4-(1-Naftaleniloxi)butil]carbamato de 2-amino-2-oxoetilo



3.1. 3-[4-(1-Naftaleniloxi)butil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona

Se agrega, gota a gota, a una solución de 3,1 g (11,1 mmol) de 1-[(4-bromobutil)oxi]naftaleno (*Eur. J. Med. Chem.* 1997, 32, 175-179) y de 1,35 g (13,3 mmol) de 1,3-oxazolidin-2,4-diona (*J. Med. Chem.* 1991, 34, 1542-1543) en 30 ml de tetrahidrofurano, una solución de 2,55 g (22,2 mmol) de 1,1,3,3-tetrametilguanidina en 30 ml de tetrahidrofurano. Se calienta a reflujo durante 8 horas. Se vuelven a agregar 0,28 g (2,7 mmol) de 1,3-oxazolidin-2,4-diona y 0,32 g (2,7 mmol) de 1,1,3,3-tetrametilguanidina, y se calienta a reflujo

-20-

durante 4 horas más. Se enfría la mezcla reaccionante por medio de un baño de hielo y se agregan 100 ml de acetato de etilo, luego 50 ml de ácido clorhídrico acuoso 1M. Se decanta, se extrae la fase acuosa por medio de 2 x 80 ml de acetato de etilo. Después se lavan las fases orgánicas con 80 ml de agua, luego 80 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se las seca sobre sulfato de sodio, luego se evapora a seco. Se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 80/20 de ciclohexano y de acetato de etilo, para obtener 2,0 g de producto utilizado tal cual en la etapa siguiente.

3.2. [4-(1-naftaleniloxi)butil]carbamato de 2-amino-2-oxoetilo

Se disuelve 1,50 g (5,0 mmol) de 3-[4-(1-naftaleniloxi)butil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona, preparada en la etapa 3.1., en una mezcla de 10 ml de tetrahidrofurano y de 28 ml de una solución de amoníaco 7 N (200 mmol) en metanol. Se deja reaccionar una noche a temperatura ambiente, luego se evapora a seco. Se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 97/3 de diclorometano y de metanol. Se recristaliza en acetato de etilo, después se lava con dietiléter para obtener 0,73 g de producto en forma de sólido blanco.

-21-

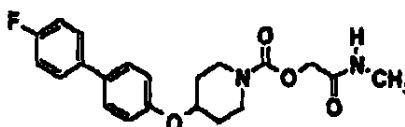
Punto de fusión (°C): 80-82.

LC-MS: M+H = 317.

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8,25 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,55-7,30 (m, 4H), 6,80 (d, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,90 (m, 2H).

Ejemplo 4 (compuesto n°85)

4-[(4'-Fluoro-4-bifenil)oxi]-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



4.1. 4-[(4-Bromofenil)oxi]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se agregan a una solución de 2,01 g (10 mmol) de 4-hidroxi-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo en 20 ml de dimetilformamida, 7 g (40 mmol) de 1-bromo-4-fluorobenceno y 2,5 g (50 mmol) de hidruro de sodio al 50% en aceite mineral. Se agita la mezcla a 100 °C durante 3 horas, después se evapora a seco. Se recupera el residuo por medio de 50 ml de agua helada y se extrae con diclorometano. Se evaporan a seco los extractos orgánicos para obtener 3,5 g de un producto aceitoso utilizado tal cual en la etapa siguiente.

4.2. 4-[(4-Bromofenil)oxi]piperidina

Se agregan a una solución de 3,5 g (9,83 mmol) de 4-[(4-bromofenil)oxi]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo, preparada en la etapa 4.1., en 20 ml de diclorometano, 10 ml de ácido trifluoroacético, y se agita la solución a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evapora a seco, luego se recupera el residuo por medio de 30 ml de tolueno que se evapora nuevamente a seco. Posteriormente, se lava el residuo con pentano, luego se lo recupera en una mezcla de 60 ml de diclorometano y 20 ml de solución acuosa 4N de amoníaco. Se agita vigorosamente durante 15 minutos, luego se decanta la fase orgánica, se la seca sobre sulfato de sodio, y se la evapora a seco para obtener 2,7 g de producto en forma de aceite, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

4.2. 4-[(4-Bromofenil)oxi]-1-piperidincarboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo

Se mezclan 2,7 g (7,58 mmol) de 4-[(4-bromofenil)oxi]piperidina, preparada en la etapa 4.2., y 1,70 g (7,6 mmol) de {[(feniloxi)carbonil]oxi}acetato de etilo, preparado de acuerdo con el ejemplo 1.1, en 40 ml de tolueno y se calienta la solución a 50 °C durante 20 horas. Después de enfriar, se evapora a seco, y se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 40/60 de acetato de etilo y de

-23-

ciclohexano. Después se tritura en diisopropiléter para obtener 2,9 g de producto en forma de polvo.

Punto de fusión (°C): 87-88.

4.3. 4-[(4-Bromofenil)oxi]-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se agitan a temperatura ambiente durante 20 horas 2,9 g (7,5 mmol) de 4-[(4-bromofenil)oxi]-1-piperidincarboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo, preparado en la etapa 4.3., disuelto en 10 ml de una solución etanólica al 33% de metilamina. Después de la evaporación, se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice y se procede a la elución con acetato de etilo para obtener 0,8 g de producto en forma de goma, utilizada tal cual en la etapa siguiente.

4.4. 4-[(4'-Fluoro-4-bifenil)oxi]-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se coloca en un tubo de vidrio con tapa 0,1 g (0,27 mmol) de 4-[(4-bromofenil)oxi]-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo, preparado en la etapa 4.4., 0,01 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y 0,057 g (0,4 mmol) de ácido 4-fluorofenilborónico. Se agregan 4 ml de tolueno, 2 ml de una solución acuosa 2N de carbonato de sodio y 0,5 ml de etanol. Se calienta a 80 °C bajo agitación durante 2 horas. Después de enfriar, se agrega 1 ml de agua y 2 ml de

-24-

tolueno. Se extrae la fase orgánica y se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 95/5 de diclorometano y de metanol. Se vuelve a disolver el producto en 1 ml de etanol, luego se lo vuelve a precipitar por adición de 2 ml de agua, para obtener 0,031 g de producto en forma de polvo.

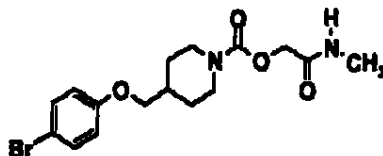
Punto de fusión (°C): 117-119.

LC-MS: M+H 387.

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7,70 (dd, 2H); 7,65 (d, 2H); 7,30 (dd, 2H); 7,20 (d, 2H); 6,25 (s amplio, 1H), 4,80 (s + m, 3H); 4,00 - 3,70 (m, 4H); 3,05 (d, 3H); 2,25 - 2,00 (m, 4H).

Ejemplo 5 (compuesto n°120)

4-[[(4-Bromofenil)oxi]metil]-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



5.1. 4-[[(4-Bromofenil)oxi]metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se procede tal como se ha descripto en el ejemplo 4.1. A partir de 2,5 g (11,6 mmol) de 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo y de 8,13 g (46,4 mmol) de 1-bromo-4-fluorobenceno, se obtienen 5,75 g de

producto bruto en forma de aceite.

5.2. 4-[[[4-Bromofenil)oxi]metil]piperidina

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 4.2. A partir de 5,75 g de 4-[[[4-bromofenil)oxi]metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo, preparado en la etapa 5.1, se obtienen 3 g de producto en forma de aceite.

5.3. 4-[[[4-Bromofenil)oxi]metil]-1-piperidincarboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 4.3. A partir de 1,6 g (5,9 mmol) de 4-[[[4-bromofenil)oxi]metil]piperidina, preparada en la etapa 5.2, y de 1,32 g (5,9 mmol) de [[(feniloxi)carbonil]oxi]acetato de etilo, preparado de acuerdo con el ejemplo 1.1, se obtiene el producto en forma de aceite.

5.4. 4-[[[4-Bromofenil)oxi]metil]-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 4.4. A partir de 4-[[[4-bromofenil)oxi]metil]-1-piperidincarboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo, preparado en la etapa 5.3, se obtienen 1,1 g de producto en forma de polvo.

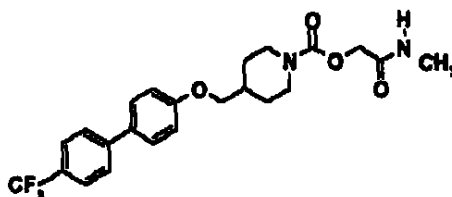
Punto de fusión (°C): 163-165.

LC-MS: M+H = 386.

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7,35 (d, 2H); 6,75 (d, 2H); 6,05 (s amplio, 1H); 4,70 - 4,50 (m, 2H); 4,30 - 4,10 (m, 2H); 3,80 (d, 2H); 3,00 - 2,75 (m, 2H); 2,85 (d, 3H); 2,10 - 1,80 (m, 3H); 1,45 - 1,20 (m, 2H).

Ejemplo 6 (compuesto n°154)

4-{[(4'-(Trifluorometil)-4-bifenil)oxi]metil}-1-piperidinicarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



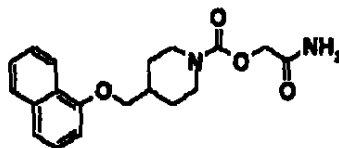
Se procede tal como se ha descripto en el ejemplo 4.5. A partir de 0,1 g (0,26 mmol) de 4-{[(4-bromofenil)oxi]metil}-1-piperidinicarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo, preparado de acuerdo con el ejemplo 5, y de 0,074 g (0,389 mmol) de ácido 4-trifluorometilfenilborónico, se obtienen 0,049 g de producto en forma de polvo.

Punto de fusión (°C): 197-199.

LC-MS: M+H = 451.

RMN-¹H (DMSO) δ (ppm): 7,85-7,65 (m, 7H), 7,05 (d, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,05 (d amplio, 2H), 3,90 (d, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,60 (d, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,80 (d amplio, 2H), 1,35-1,10 (m, 2H).

-27-

Ejemplo 7 (compuesto n°137)**4-[(1-Naftaleniloxi)metil]-1-piperidincarboxilato de 2-amino-2-oxoetilo****7.1 4-[(1-naftaleniloxi)metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

Se agrega, gota a gota, a una solución de 5,0 g (23,2 mmol) de 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo, 4,3 g (29,8 mmol) de 1-naftalenol y 7,82 g (29,8 mmol) de trifenilfosfina en 120 ml de tetrahidrofurano, enfriada bajo nitrógeno por medio de un baño de hielo, una solución de 6,03 g (29,8 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo. Se deja que la mezcla reaccionante vuelva a temperatura ambiente, y se mantiene la agitación durante una noche. Se agregan 2 ml de metanol, después se evapora a seco. Se recupera el residuo en 200 ml de diclorometano y se lo lava, sucesivamente, con una solución acuosa al 10% de hidrogenosulfato de potasio, con agua y con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M. Se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a seco. Se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 80/20, luego 70/30 y 50/50 de

ciclohexano y diclorometano, para obtener 7,96 g de producto en forma de aceite, que se solidifica.

Punto de fusión (°C): 97-100.

7.2. 4-[(1-Naftaleniloxi)metil]piperidina

Se calienta a 60 °C durante 6 horas, una solución de 7,96 g (29,1 mmol) de 4-[(1-naftaleniloxi)metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo, preparado en la etapa 7.1., en 120 ml de metanol y 28 ml de ácido clorhídrico acuoso al 35%. Se enfría a temperatura ambiente y se evapora a seco, luego se coevapora 2 veces con etanol. Se lava el residuo sólido con dietiléter, luego se lo seca al vacío en presencia de pentóxido de fósforo, para obtener 3,1 g de sólido blanco.

Se recupera el sólido en 80 ml de agua y se agrega una solución acuosa de hidróxido de sodio al 30%, hasta alcanzar pH básico, después se extrae 2 veces con 150 ml de dietiléter. Se secan los extractos sobre sulfato de sodio y se concentra a seco para obtener 2,75 g de producto aceitoso utilizado tal cual en la etapa siguiente.

7.3. 4-[(1-Naftaleniloxi)metil]-1-piperidincarboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo

Se calienta a 50 °C durante una noche, una solución de 2,75 g (11,4 mmol) de 4-[(1-naftaleniloxi)metil]piperidina,

-29-

preparada en la etapa 7.2., y de 2,56 g (11,4 mmol) de [(feniloxicarbonil)oxi]acetato de etilo, preparado de acuerdo con el ejemplo 1.1, en 80 ml de tolueno. Se evapora a seco, se recupera el residuo por medio de una mezcla de agua, diclorometano y de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se decanta la fase orgánica, se la seca sobre sulfato de sodio y se la evapora a seco. Se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 50/50 de ciclohexano y diclorometano, luego con diclorometano y con una mezcla 95/5 de diclorometano y acetato de etilo. Se obtienen 2,05 g de producto en forma de aceite, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

7.4. 4-[(1-Naftaleniloxi)metil]-1-piperidincarboxilato de 2-amino-2-oxoetilo

Se disuelve 1,0 g (2,69 mmol) de 4-[(1-naftaleniloxi)metil]-1-piperidincarboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo, preparado en la etapa 7.3., en 12 ml de una solución de amoníaco 7N (84 mmol) en metanol. Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 3 días. Se evapora a seco y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 90/10, luego 80/20, 70/30 y 50/50 de diclorometano y acetato de etilo, después con una mezcla 95/5 de acetato de etilo y metanol. Después se

-30-

recristaliza en acetato de etilo, para obtener 0,77 g de producto.

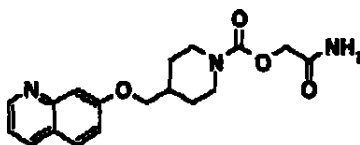
Punto de fusión (°C): 135-136.

LC-MS: M+H = 343.

RMN-¹H (DMSO) δ (ppm): 8,15 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,50-7,30 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,15-4,00 (m+d, 4H), 4,90 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,90 (d, 2H), 1,45-1,25 (m, 2H).

Ejemplo 8 (compuesto n°148)

4-[(7-Quinoliniloxi)metil]-1-piperidincarboxilato de 2-amino-2-oxoetilo



8.1. 4-(Hidroximetil)-1-piperidincarboxilato de 2-(metiloxi)-2-oxoetilo

Se procede tal como se ha descripto en el ejemplo 2.1., utilizando 6,84 g (59,4 mmol) de 4-(hidroximetil)piperidina, en lugar de etanolamina, para obtener 7,85 g de producto en forma de aceite incoloro.

8.2. 4-[(7-Quinoliniloxi)metil]-1-piperidincarboxilato de 2-amino-2-oxoetilo

-31-

Se agregan 0,26 g (1,03 mmol) de 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (ADDP) a una solución de 0,16 g (0,69 mmol) de 4-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato de 2-(metiloxi)-2-oxoetilo, preparado en la etapa 8.1., de 0,26 ml (1,03 mmol) de tri-n-butilfosfina y de 0,13 g (0,90 mmol) de 7-hidroxiquinolina en 2,5 ml de benceno enfriada por medio de un baño de hielo. Se agita la mezcla durante minutos a 0 °C, luego a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtra sobre Célite y se enjuaga con dietiléter. Se evaporan a seco los filtrados, y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 70/30 de acetato de etilo y n-hexano. Se disuelve el producto obtenido en 3 ml (21 mmol) de una solución de amoníaco 7M en metanol. Se agita durante 3 horas, luego se evapora a seco. Se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 90/10 de acetato de etilo y de etanol y se recristaliza en acetato de etilo para obtener 0,115 g de producto en forma de sólido blanco.

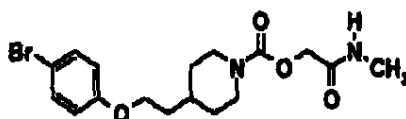
Punto de fusión (°C): 137-139.

LC-MS: M+H = 344.

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7,80 (dd,1H), 8,05 (dd,1H), 7,70 (d,1H), 7,40 (d,1H), 7,30-7,15 (m,2H), 6,05 (m,1H), 5,65 (m,1H), 4,60 (s,2H), 4,25 (m,2H), 4,00 (d,2H), 2,90 (m,2H), 2,10 (m,1H), 1,95 (d, 2H), 1,50-1,30 (m,2H).

Ejemplo 9 (compuesto n°168)

4-{2-[(4-Bromofenil)oxi]etil}-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



9.1. 4-{2-[(4-Bromofenil)oxi]etil}-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se procede tal como se ha descripto en el ejemplo 4.1. A partir de 1,93 g (8,4 mmol) de 4-(2-hidroxietil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo y de 5,88 g (33,6 mmol) de 1-bromo-4-fluorobenceno, se obtienen 4,1 g de producto bruto en forma de aceite.

9.2. 4-{2-[(4-Bromofenil)oxi]etil}piperidina

Se procede tal como se ha descripto en el ejemplo 4.2. A partir de 4-{2-[(4-bromofenil)oxi]etil}-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo, preparado en la etapa 9.1, se obtiene 1,79 g de producto en forma de polvo. Punto de fusión (°C): 100-102.

9.3. 4-{2-[(4-Bromofenil)oxi]etil}-1-piperidincarboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo

Se procede tal como se ha descripto en el ejemplo 4.3.

A partir de 1,76 g (6,19 mmol) de 4-{2-[(4-bromofenil)oxi]etil} piperidina, preparado en la etapa 9.2, y de 1,39 g (6,19 mmol) de {[feniloxi]carbonil}oxi}acetato de etilo, preparado de acuerdo con el ejemplo 1.1, se obtiene 1,4 g de producto en forma de aceite.

9.4. 4-{2-[(4-Bromofenil)oxi]etil}-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se procede tal como se ha descrito en el ejemplo 4.4. A partir de 1,3 g (3,14 mmol) de 4-{2-[(4-bromofenil)oxi]etil}-1-piperidincarboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo, preparado en la etapa 9.3, se obtienen 0,95 g de producto en forma de polvo.

Punto de fusión (°C): 101 - 103.

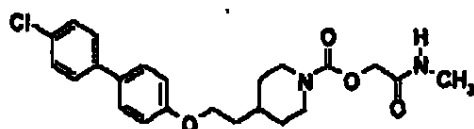
LC-MS: M+H = 400.

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7,55 (d, 2H); 7,00 (d, 2H); 6,25 (s amplio, NH); 4,90 - 4,70 (m, 2H); 4,50 - 4,25 (m, 2H); 4,20 (t, 2H); 3,20 - 2,90 (m, 2H); 3,10 (d, 3H); 2,05 - 1,90 (m, 5H); 1,55 - 1,30 (m, 2H).

Ejemplo 10 (compuesto n°186)

4-{2-[(4'-Cloro-4-bifenil)oxi]etil}-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

-34-



Se procede tal como se ha descripto en el ejemplo 4.5. A partir de 0,1 g (0,25 mmol) de 4-[2-[(4-bromofenil)oxi]etil]-1-piperidincarboxilato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo, preparado de acuerdo con el ejemplo 9, y de 0,117 g (0,75 mmol) de ácido 4-clorofenilborónico, se obtienen 0,087 g de producto en forma de polvo.

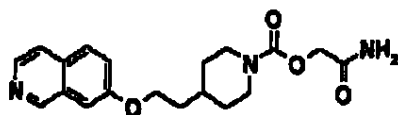
Punto de fusión (°C): 104-106.

LC-MS: M+H = 431.

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7,70 - 7,50 (m, 6H); 7,10 (d, 2H); 6,20 (s amplio, NH); 4,85 - 4,60 (m, 2H); 4,45 - 4,15 (m, 2H); 4,20 (t, 2H); 3,15 - 2,95 (m, 2H); 3,05 (d, 3H); 2,10 - 1,85 (m, 5H), 1,50 - 1,25 (m, 2H).

Ejemplo 11 (compuesto n°183)

4-[2-(7-Isoquinoliniloxi)etil]-1-piperidincarbamato de 2-amino-2-oxoetilo



11.1. 4-(2-Hidroxietil)-1-piperidincarboxilato de 2-

(metiloxi)-2-oxoetilo

Se procede tal como se ha descripto en el ejemplo 2.1., utilizando 7,6 g (59,4 mmol) de 4-(2-hidroxietil)piperidina, en lugar de etanolamina, para obtener 7,1 g de producto en forma de aceite incoloro.

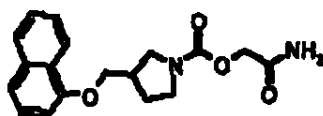
11.2. 4-[2-(7-Isoquinoliniloxi)etil]-1-piperidincarbamato de 2-amino-2-oxoetilo

Se procede tal como se ha descripto en el ejemplo 8.2., a partir de 0,46 g (1,84 mmol) de ADDP, de 0,30 g (1,24 mmol) de 4-(2-hidroxietil)-1-piperidincarboxilato de 2-(metiloxi)-2-oxoetilo, preparado en la etapa 11.1., de 0,46 ml de tri-n-butilfosfina y de 0,26 g (1,84 mmol) de 7-hidroxiisoquinolina en 4 ml de benceno. Se purifica el producto por cromatografía sobre gel de sílice y se procede a la elución con acetato de etilo, luego con una mezcla 95/5 de acetato de etilo y de etanol para obtener 0,25 g de producto en forma de sólido blanco.

Punto de fusión (°C): 179-181.

LC-MS: M+H = 358.

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 9,15 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,20 (t, 4H), 2,90 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 5H), 1,40-1,20 (m, 2H).

Ejemplo 12 (compuesto n°83)**3-[(1-Naftaleniloxi)metil]-1-pirrolidincarboxilato de 2-amino-2-oxoetilo****12.1. 3-[(1-Naftaleniloxi)metil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

Se agrega, gota a gota, a una solución de 1,0 g (4,9 mmol) de 3-(hidroximetil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (descrito en WO 0066557), 0,95 g (6,4 mmol) de 1-naftalenol y 1,4 g (6,9 mmol) de tri-*n*-butilfosfina en 40 ml de tolueno y 20 ml de tetrahidrofurano, enfriada bajo nitrógeno por medio de un baño de hielo, una solución de 1,74 g (6,9 mmol) de ADDP. Se deja que la mezcla reaccionante vuelva a temperatura ambiente, y se mantiene la agitación durante 24 horas. Se filtra la mezcla y se enjuaga el precipitado con tolueno. Se evapora a seco. Se recupera el residuo en diclorometano y se lo lava con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1M. Se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a seco. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice y se procede a la elución con diclorometano, luego con una mezcla 98/2 de diclorometano y metanol, para obtener 0,80 g de producto en forma de aceite

incoloro.

12.2. 3-[(1-Naftaleniloxi)metil]pirrolidina

Se agita durante 6 horas una solución de 0,42 g (1,28 mmol) de 3-[(1-naftaleniloxi)metil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo, preparado en la etapa 12.1., en 10 ml de 1,4-dioxano y 6 ml de una solución 2N de ácido clorhídrico acuoso. Se evapora a seco, luego se coevapora 2 veces con tolueno. Se lava el residuo sólido con dietiléter. Se recupera el sólido con diclorometano, y se agrega una solución concentrada de amoníaco hasta alcanzar pH básico. Se filtra sobre cartucho Whatman PTFE y se concentra la fase orgánica para obtener 0,21 g de producto aceitoso utilizado tal cual en la etapa siguiente.

12.3. 3-[(1-Naftaleniloxi)metil]-1-pirrolidincarboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo

Se calienta a 60 °C durante una noche una solución de 0,20 g (0,88 mmol) de 3-[(1-naftaleniloxi)metil]pirrolidina, preparada en la etapa 12.2., y de 0,35 g (1,5 mmol) de [(feniloxicarbonil)oxi]acetato de etilo, preparado de acuerdo con el ejemplo 1.1, en 6 ml de tolueno. Se evapora a seco y se recupera el residuo por medio de una mezcla de agua, diclorometano y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se decanta la fase orgánica, se

-38-

la seca sobre sulfato de sodio y se la evapora a seco. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice y se procede a la elución con diclorometano, luego con una mezcla 99/1 de diclorometano y metanol. Se obtienen 0,24 g de producto en forma de aceite, utilizado tal cual en la etapa siguiente.

12.4. 3-[(1-Naftaleniloxi)metil]-1-pirrolidincarboxilato de 2-amino-2-oxoetilo

Se disuelven 0,24 g (0,67 mmol) de 3-[(1-naftaleniloxi)metil]-1-pirrolidincarboxilato de 2-(etiloxi)-2-oxoetilo, preparado en la etapa 12.3., en 15 ml de una solución de amoníaco 7N (105 mmol) en metanol. Se agita en un tubo tapado a temperatura ambiente durante 3 días. Se evapora a seco y se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice; se procede a la elución por medio de una mezcla 97/3, luego 94/6 de diclorometano y metanol. Se tritura el sólido obtenido en dietiléter y se lo filtra, para obtener 0,15 g de producto.

Punto de fusión (°C): 161-163.

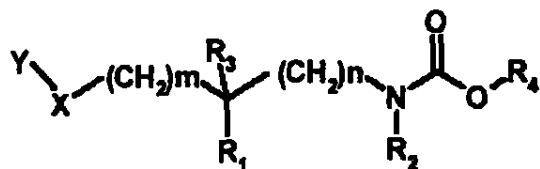
LC-MS: M+H = 329.

RMN-¹H (DMSO) δ (ppm): 8,15 (m,1H), 7,75 (m,1H), 7,50-7,30 (m,4H), 7,10-6,90 (s,2H), 6,80 (m,1H), 4,40 (s,2H), 4,20-4,05 (m,2H), 3,90-3,30 (m,4H), 2,90-2,70 (m,1H), 2,30-2,10 (m,1H), 2,05-1,85 (m,1H).

-39-

La siguiente tabla ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos de acuerdo con la invención.

Tabla



(I)

n°	Y	X	m	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	PF °C (o M+H)
1	4-clorofenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONHCH ₃	147-149
2	4-clorofenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	128-130
3	4-clorofenil	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	108-110
4	4-clorofenil	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	116-118
5	3-clorofenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	114-116
6	3-clorofenil	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	90-92
7	3-clorofenil	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	114-116
8	2-clorofenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	128-130
9	2-clorofenil	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	128-130
10	2-clorofenil	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	110-112
11	4-cianofenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	204-206
12	4-cianofenil	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	173-175
13	4-cianofenil	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	169-171
14	3-cianofenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	142-143
15	3-cianofenil	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	129-131
16	3-cianofenil	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	123-125
17	4-iso-propilfenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	95-97

70

n°	Y	X	m	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	PF °C (o M+H)
18	4-iso-propilfenil	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(295)
19	4-iso-propilfenil	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	103-105
20	3-iso-propilfenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	96-98
21	3-iso-propilfenil	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(295)
22	3-iso-propilfenil	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	88-90
23	4-ter-butilfenil	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	90-92
24	4-ter-butilfenil	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(323)
25	3-ter-butilfenil	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(309)
26	3-ter-butilfenil	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(323)
27	4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenil	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(365)
28	4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenil	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(379)
29	4-(1,1-dimetilfenil metil)fenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(357)
30.	4-(1,1-dimetilfenil metil)fenil	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(371)
31.	4-(1,1-dimetilfenil metil)fenil	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(385)
32	4-fenilfenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	196-198
33	4-fenilfenil	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	187-189
34	4-fenilfenil	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	192-194
35	4-(4-clorofenil)fenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	193-195
36	4-(3-clorofenil)fenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	168-170

n°	Y	X	m	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	PF °C (o M+H)
37	4-(2-clorofenil)fenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	114-116
38	4-(4-metoxifenil)fenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	194-196
39	4-(3-metoxifenil)fenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(345)
40	4-(2-metoxifenil)fenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	127-129
41	3-fenilfenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	126-128
42	3-fenilfenil	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	110-112
43	3-fenilfenil	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	127-129
44	3-(4-clorofenil)fenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	137-139
45	3-(3-clorofenil)fenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	90-92
46	3-(2-clorofenil)fenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	55-57
47	3-(4-metoxifenil)fenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	168-170
48	3-(3-metoxifenil)fenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	86-88
49	2-fenilfenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	92-94
50	2-fenilfenil	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(329)
51	2-fenilfenil	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(343)
52	2-(4-clorofenil)fenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	130-132
53	2-(3-clorofenil)fenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	88-90
54	2-(2-clorofenil)fenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(349)

n°	Y	X	m	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	PF °C (o M+H)
55	2-(4-metoxifenil)fenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	74-76
56	naftalen-1-il	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(289)
57	naftalen-1-il	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(303)
58	naftalen-1-il	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	80-82
59	naftalen-1-il	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONHCH ₃	90-92
60	4-cloro-naftalen-1-il	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	142-144
61	4-cloro-naftalen-1-il	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONHCH ₃	108-110
62	naftalen-2-il	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	(289)
63	naftalen-2-il	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	158-160
64	naftalen-2-il	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	171-173
65	4-fenoxifenil	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	158-160
66	4-fenoxifenil	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	141-143
67	4-fenoxifenil	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	144-146
68	piridin-3-il	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	135-137
69	piridin-3-il	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	119-121
70	piridin-3-il	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	96-98
71	5-cloroquinolin-8-il	O	0	1	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	232-234
72	5-cloroquinolin-8-il	O	0	2	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	183-185
73	5-cloroquinolin-8-il	O	0	3	H	H	H	CH ₂ CONH ₂	184-186
74	fenil	O	1	0	H	H	CH ₃	CH ₂ CONH ₂	90-92
75	4-CF ₃ -fenil	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	115-117
76	4-Cl-fenil	SO ₂	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	164-166
77	4-Cl-fenil	SO ₂	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	168-170

n°	Y	X	m	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	PF °C (o M+H)
78	3-CF ₃ -fenil	SO ₂	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	148-150
79	3-CF ₃ -fenil	SO ₂	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	163-165
80	naftalen-1-il	O	0	1	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	111-113
81	naftalen-1-il	O	1	1	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	176-178
82	naftalen-1-il	O	1	1	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	112-114
83	naftalen-1-il	O	1	1	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	161-163
84	naftalen-1-il	O	1	1	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	99-101
85	4-(4-F-fenil)fenil	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	117-119
86	4-(4-Cl-fenil)fenil	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	134-136
87	4-(4-CH ₃ -fenil)fenil	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	121-123
88	4-(4-n-butyl-fenil)fenil	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	105-107
89	4-(4-CF ₃ -fenil)fenil	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	141-143
90	4-(4-CH ₃ O-fenil)fenil	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	152-154
91	4-(4-C ₂ H ₅ O-fenil)fenil	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	145-147
92	4-(4-CF ₃ O-fenil)fenil	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	131-133
93	4-(3-F,4-CH ₃ O-fenil)fenil	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	(417)
94	4-(3-Cl,4-F-fenil)fenil	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	124-126
95	4-(3,4-Cl ₂ -fenil)fenil	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	(438)

n°	Y	X	m	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	PF °C (o M+H)
96	3-(4-F-fenil)fenil	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	(387)
97	3-(4-Cl-fenil)fenil	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	(403)
98	3-(4-CH ₃ -fenil)fenil	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	(383)
99	3-(4-n-butyl-fenil)fenil	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	(425)
100	3-(4-CF ₃ -fenil)fenil	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	(437)
101	3-(4-CH ₃ O-fenil)fenil	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	(399)
102	3-(4-C ₂ H ₅ O-fenil)fenil	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	(413)
103	3-(4-CF ₃ O-fenil)fenil	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	(453)
104	3-(3-F,4-CH ₃ O-fenil)fenil	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	(417)
105	3-(3-Cl,4-F-fenil)fenil	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	(421)
106	3-(3,4-Cl ₂ -fenil)fenil	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	(438)
107	3-(2,4-Cl ₂ -fenil)fenil	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	(438)
108	naftalen-1-il	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	137-138
109	naftalen-1-il	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	121-122
110	naftalen-2-il	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	118-120
111	quinolin-8-il	O	0	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	(330)
112	fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	123-125
113	4-Cl-fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	152-154

n°	Y	X	m	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	PF °C (o M+H)
114	4-Cl-fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	166-168
115	4-Cl-fenil	S	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	130-132
116	4-Cl-fenil	SO ₂	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	131-133
117	3-Cl-fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	131-133
118	3-Cl-fenil	S	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	94-96
119	3-Cl-fenil	SO ₂	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	100-102
120	4-Br-fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	163-165
121	4-CH ₃ O-fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	128-130
122	3-CH ₃ O-fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	119-121
123	4-n-propiloxi-fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	141-143
124	4-CF ₃ -fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	134-136
125	4-CF ₃ -fenil	S	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	129-131
126	4-CF ₃ -fenil	SO ₂	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	103-105
127	3-CF ₃ -fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	120-121
128	3-CF ₃ -fenil	S	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	167-169
129	3-CF ₃ -fenil	SO ₂	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	141-143
130	4-CF ₃ O-fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	118-120
131	3-CF ₃ O-fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	132-134
132	4-isopropil-fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	113-115
133	3-isopropil-fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	119-121
134	2,3-Cl ₂ -fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	160-162
135	2,4-Cl ₂ -fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	144-146
136	3,4-Cl ₂ -fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	113-115
137	naftalen-1-il	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	135-136

n°	Y	X	m	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	PF °C (o M+H)
138	naftalen-1-il	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	151-152
139	naftalen-1-il	O	1	1	(CH ₂) ₃		H	CH ₂ CONH ₂	149-151
140	naftalen-1-il	O	1	1	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	(357)
141	naftalen-1-il	S	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	127-129
142	naftalen-1-il	SO ₂	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	154-156
143	naftalen-2-il	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	142-144
144	naftalen-2-il	S	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	111-113
145	naftalen-2-il	SO ₂	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	105-107
146	4-cloro-naftalen-1-il	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	166-168
147	4-cloro-naftalen-1-il	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	163-165
148	quinolin-7-il	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	137-139
149	isoquinolin-7-il	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	162-164
150	4-(4-F-fenil)fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	150-152
151	4-(4-Cl-fenil)fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	167-169
152	4-(4-CH ₃ -fenil)fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	164-166
153	4-(4-n-butil-fenil)fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	171-173
154	4-(4-CF ₃ -fenil)fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	197-199
155	4-(4-CH ₃ O-fenil)fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	172-174
156	4-(4-C ₂ H ₅ O-fenil)fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	173-175
157	4-(4-CF ₃ O-fenil)fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	152-154

n°	Y	X	m	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	PF °C (o M+H)
158.	4-(3-F,4-CH ₃ O-fenil)fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	156-158
159	4-(3-Cl,4-F-fenil)fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	132-134
160	4-(3,4-Cl ₂ -fenil)fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	163-165
161	4-(2,4-Cl ₂ -fenil)fenil	O	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	177-179
162	pirimidin-2-il	S	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	109-111
163	5-fenil-tiazol-2-il	S	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	(406)
164	benzoxazol-2-il	S	1	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	(364)
165	fenil	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	136-138
166	4-Cl-fenil	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	115-117
167	3-Cl-fenil	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	91-93
168	4-Br-fenil	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	101-103
169	4-CH ₃ O-fenil	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	108-110
170	3-CH ₃ O-fenil	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	(337)
171	4-n-propiloxi-fenil	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	121-123
172	4-CF ₃ -fenil	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	112-114
173	3-CF ₃ -fenil	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	94-96
174	4-CF ₃ O-fenil	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	79-81
175	3-CF ₃ O-fenil	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	(391)
176.	4-isopropil-fenil	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	75-77
177	3-isopropil-fenil	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	(349)
178	3,4-Cl ₂ -fenil	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	103-105
179	naftalen-1-il	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	134-135

n°	Y	X	m	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	PF °C (o M+H)
180	naftalen-1-il	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	108-109
181	naftalen-2-il	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	(357)
182	quinolin-7-il	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	164-166
183	isoquinolin-7-il	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONH ₂	179-181
184	4-fenil-fenil	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	124-126
185	4-(4-F-fenil)fenil	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	120-122
186	4-(4-Cl-fenil)fenil	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	104-106
187	4-(4-CF ₃ -fenil)fenil	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	137-139
188	4-(3-CF ₃ -fenil)fenil	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	98-100
189	4-(4-CH ₃ O-fenil)fenil	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	141-143
190	4-(4-CF ₃ O-fenil)fenil	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	116-118
191	4-(4-iso-propil-fenil)fenil	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	121-123
192	4-(2,4-Cl ₂ -fenil)fenil	O	2	2	(CH ₂) ₂		H	CH ₂ CONHCH ₃	112-114

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

La actividad inhibidora ha sido puesta en evidencia en una prueba radioenzimática basada en la medición del producto de hidrólisis (etanolamina [1-³H]) de anandamida [etanolamina

$1\text{-}^3\text{H}$] por la FAAH (*Life Sciences* (1995), 56, 1999-2005 y *Díanal 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 . Por ejemplo, el compuesto n°58 de la tabla presenta una CI_{50} de 0,047 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 período de 5 a 15 minutos después de la inyección. Los compuestos probados se administran por vía oral 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 comprendida entre 1 y 30 mg/kg. Por ejemplo, el compuesto n° 58 de la tabla reduce en un 51% el número de estiramientos inducidos por el PBQ, en una dosis de 1 mg/kg a las 2 horas.

La enzima FAAH (*Chemistry and Physics of Lipids*, (2000), 108, 107-121) cataliza la hidrólisis de los derivados endógenos de amidas y de ésteres de diferentes ácidos grasos tales como la *N*-araquidonoiletanolamina (anandamida), la *N*-palmitoiletanolamina, la *N*-oleoiletanolamina, la oleamida o

el 2-araquidonoilglicerol. Esos derivados ejercen diferentes actividades farmacológicas interactuando, entre otros, con los receptores cannabinoides y vaniloides.

Los compuestos de la invención, bloquean esta vía de degradación y aumentan el porcentaje tisular de esas sustancias endógenas. Estos pueden 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, distonías, espasticidad, comportamientos

compulsivos y obsesivos, síndrome de Tourette, cualquier forma de depresión y de ansiedad de cualquier naturaleza y origen, trastornos del humor, psicosis; las enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas: enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, corea de Huntington, lesiones relacionadas con la isquemia cerebral y con 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 epífisis, 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, virales o bacterianas: SIDA, meningitis, las enfermedades inflamatorias, en especial las enfermedades articulares: artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis, gota, vascularitis, enfermedad de Crohn, síndrome de colon irritable, la osteoporosis, las afecciones oculares: hipertensión ocular, glaucoma;

las afecciones pulmonares: enfermedades de las vías respiratorias, broncoespasmos, tos, asma, bronquitis crónica, 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 de fórmula (I). Esas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de un compuesto conforme a la invención, o una sal, o un hidrato, o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, y eventualmente, uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

Dichos excipientes se eligen de acuerdo con la forma farmacéutica y el modo de administración 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, solvato o hidrato eventual, puede ser administrado en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes habituales, 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
Croscaramelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,25 mg

Estearato de magnesio

3,0 mg

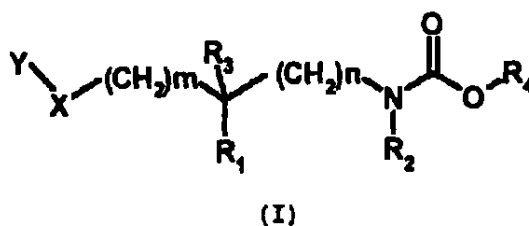
Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,01 a 20 mg de principio activo por kg de peso corporal, de acuerdo con la forma galénica.

Pueden haber casos particulares en los 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. Compuesto que responde a la fórmula (I):



en la cual:

m representa 0, 1, 2 ó 3;

n representa 0, 1, 2 ó 3;

X representa un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo SO o SO₂;

R₁ y R₂ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃, o R₁ y R₂ forman juntos un grupo -(CH₂)_p-, donde p representa un número entero que va de 1 a 5 de forma tal que, n + p, sea un número entero que vaya de 2 a 5;

R₃ representa un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo hidroxil o metilo;

R₄ representa un grupo de fórmula general CHR₅CONHR₆ en la cual:

R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆ y

R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-

C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , cicloalquilo- C_{3-7} -alquilenos- C_{1-6} ;

Y representa:

un grupo Y_1 elegido, especialmente, entre un fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tiazolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, cinolinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo; el grupo Y_1 está substituido, eventualmente, por uno o varios substituyentes Y_2 , idénticos o diferentes entre sí, o por un grupo Y_3 ; Y_2 representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, alquilo- C_{1-8} , alcoxi- C_{1-8} , tioalquilo- C_{1-8} , fluoroalquilo- C_{1-8} , fluoroalcoxi- C_{1-8} , fluorotioalquilo- C_{1-8} , cicloalquilo- C_{3-7} , cicloalquiloxi- C_{3-7} , cicloalquilo- C_{3-7} -alquilenos- C_{1-8} , cicloalquilo- C_{3-7} -alquiloxi- C_{1-8} , hidroxilo, NR_7R_8 , $NHCOR_7$, $NHSO_2R_7$, COR_7 , CO_2R_7 , $CONR_7R_8$, SO_2R_7 , $SO_2NR_7R_8$, -O-(alquilenos- C_{1-3})-O-, feniloxi, feniltio, fenilalquilenos- C_1-C_8 , fenilalquiloxi- C_1-C_8 o fenilalquiltio- C_1-C_8 ;

Y_3 representa un grupo elegido, especialmente, entre un fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o

piridazinilo;

el o los grupos Y_3 pueden ser substituidos por uno o varios grupos Y_2 idénticos o diferentes entre sí;

R_7 y R_8 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} , o forman con el átomo de nitrógeno que los lleva un ciclo azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, azepina, piperazina, eventualmente substituido por un grupo alquilo- C_{1-3} o bencilo;

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 revendication 1, **caracterizado** porque:

Y representa:

un grupo Y_1 elegido, especialmente, entre un fenilo, piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo; el grupo Y_1 está substituido, eventualmente, por uno o varios substituyentes Y_2 idénticos o diferentes entre sí, o por un grupo Y_3 ;

Y_2 representa un átomo de halógeno, más particularmente, un cloro, un flúor o un bromo, un grupo ciano, alquilo- C_{1-8} , alcoxi- C_{1-8} , fluoroalquilo- C_{1-8} , fluoroalcoxi- C_{1-8} , feniloxi, fenilalquilenos- C_1-C_8 ;

Y_3 representa un grupo fenilo; Y_3 puede ser substituido

por uno o varios grupos Y_2 idénticos o diferentes entre sí;

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 ó 2, **caracterizado** porque:

Y representa:

un grupo Y_1 elegido, especialmente, entre un fenilo o un naftilo; el grupo Y_1 está eventualmente substituido por uno o varios substituyentes Y_2 idénticos o diferentes entre sí, o por un grupo Y_3 ;

Y_2 representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, alquilo- C_{1-8} , alcoxi- C_{1-8} , fluoroalquilo- C_{1-8} , fluoroalcoxi- C_{1-8} , feniloxi, fenilalquilenos- C_1-C_8 ;

Y_3 representa un grupo fenilo; Y_3 puede ser substituido por un o varios grupos Y_2 idénticos o diferentes entre sí;

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

4. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque:

m representa 0, 1, 2 ó 3; y/o

n representa 0, 1, 2 ó 3; y/o

R_1 y R_2 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-3} , o R_1 y R_2

forman juntos un grupo $-(CH_2)_p-$, donde p representa un número entero que va de 1 a 5 de forma tal que $n + p$ sea un número entero que vaya de 2 a 5;

con la condición de que cuando R_1 y R_2 representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-3} , entonces $m + n > 1$;

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

5. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque:

m representa 0, 1, 2 ó 3; y/o

n representa 0, 1, 2 ó 3; y/o

R_1 y R_2 forman juntos un grupo $-(CH_2)_p-$, donde p representa un número entero que va de 1 a 4 de forma tal que $n + p$ sea igual a 4;

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

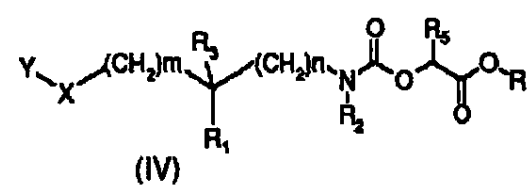
6. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque X representa un átomo de oxígeno;

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

7. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque R_3 representa un átomo de hidrógeno;

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

8. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende la etapa que consiste en transformar un compuesto de fórmula (IV),



en la cual: Y, X, R₁, R₂, R₃, R₅, m y n son tal como se los ha definido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y R representa un grupo metilo o etilo,

por aminolisis por medio de una amina de fórmula R₆NH₂, donde R₆ es tal como se ha definido en la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1.

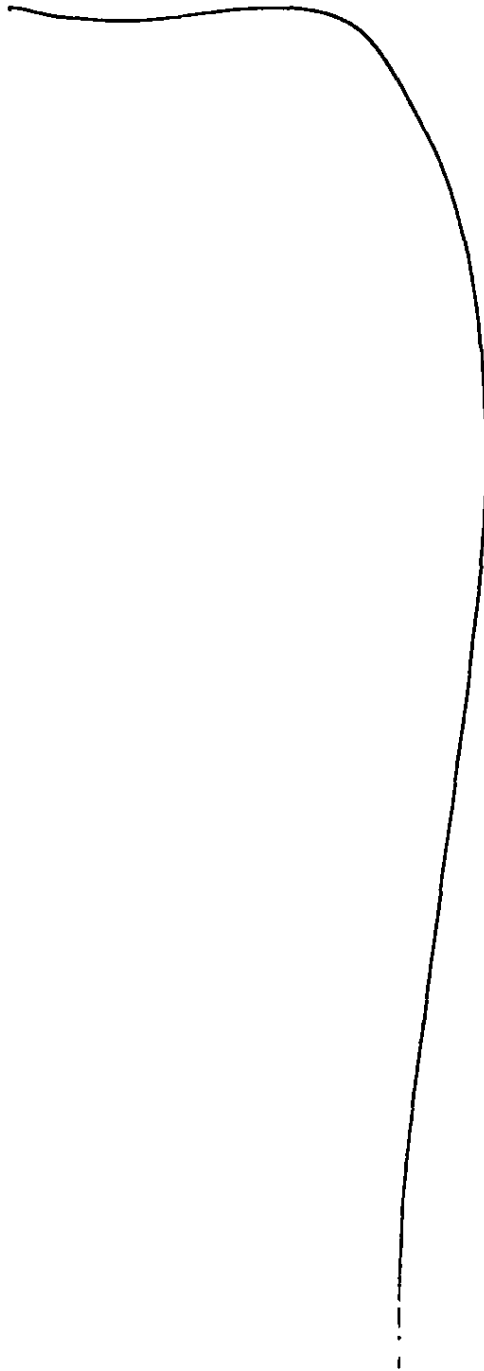
9. Composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en estado de base, de sal, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable y, eventualmente, uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
10. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 7, en estado de base, de sal, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable, para su utilización como medicamento.

11. Utilización de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en estado de base, de sal, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar una patología en la cual están implicados los cannabinoides endógenos y/o cualquier otro sustrato metabolizado por la enzima FAAH.
12. Utilización de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en estado de base, de sal, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar 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,

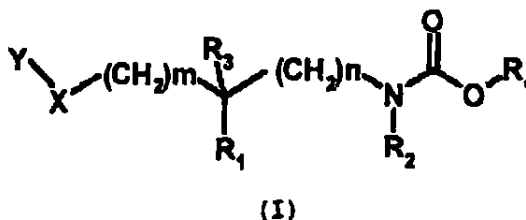
-65-

la osteoporosis, las afecciones oculares, las afecciones pulmonares, las enfermedades gastrointestinales o la incontinencia urinaria.



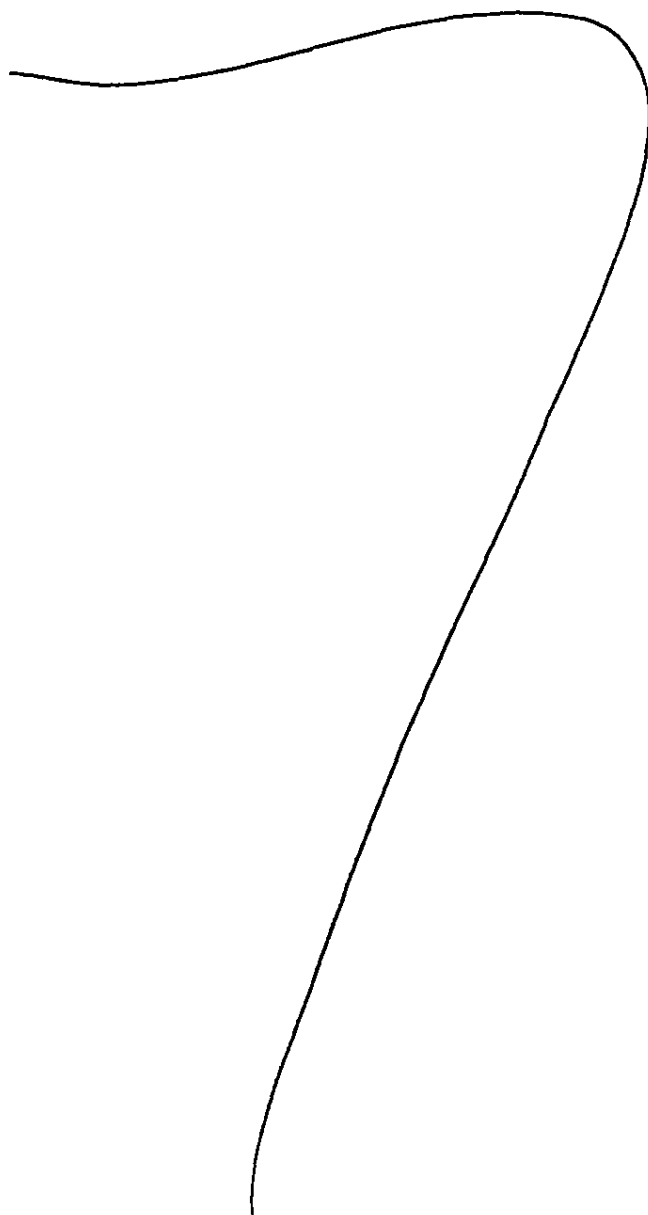
RESUMENDERIVADOS DE TIPO ARILOXIALQUILCARBAMATOS, SU PREPARACIÓN Y
SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

Compuesto que responde a la fórmula general (I):



en la cual m representa 0, 1, 2 ó 3; n representa 0, 1, 2 ó 3; X representa un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo SO o SO₂; R₁ y R₂ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃, o R₁ y R₂ forman juntos un grupo -(CH₂)p-, donde p representa un número entero que va de 1 a 5 de forma tal que, n + p, sea un número entero que vaya de 2 a 5; R₃ representa un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo hidroxilo o metilo; R₄ representa un grupo de fórmula general CHR₅CONHR₆ en la cual R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆ y R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇-alquileno-C₁₋₆; Y representa elegido, especialmente, entre un fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tiazolilo, naftilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo,

quinoxalinilo, naftiridinilo, cinolinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo; ese grupo está eventualmente substituido; en estado de base, de sal de adición con un ácido, de hidrato o de solvato.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter Application No
PCT/FR2005/000028

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D207/08 C07D211/46 C07D211/22 C07D213/65 C07D215/28
C07D215/20 C07D217/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	WO 03/065989 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ; DENG HONGFENG (US); SIT SING-YUEN (US); XIE) 14 August 2003 (2003-08-14) page 94 - page 103	1-12
A	WO 02/087569 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ; SIT SING-YUEN (US); XIE KAI (US)) 7 November 2002 (2002-11-07) page 82 - page 96	1-12
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

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

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

L document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 July 2005

Date of mailing of the international search report

03/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5818 Patentkan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kyriakakou, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

relation on patent family members

International Application No
PCT/FR2005/000028

98

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03065989	A	14-08-2003	AU 2003210824 A1	02-09-2003
			EP 1472215 A2	03-11-2004
			JP 2005516986 T	09-06-2005
			WO 03065989 A2	14-08-2003
			US 2005131032 A1	16-06-2005
			US 2003195226 A1	16-10-2003
WO 02087569	A	07-11-2002	CA 2445294 A1	07-11-2002
			EP 1389107 A1	18-02-2004
			JP 2004532229 T	21-10-2004
			MX PA03009850 A	12-02-2004
			WO 02087569 A1	07-11-2002
			US 2002188009 A1	12-12-2002
WO 2004067498	A	12-08-2004	FR 2850377 A1	30-07-2004
			WO 2004067498 A2	12-08-2004

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demu internationale No
PCi/r R2005/000028

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D207/08 C07D211/46 C07D211/22 C07D213/65 C07D215/28
C07D215/20 C07D217/24

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

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

CIB 7 C07D C07C

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

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

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

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 03/065989 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ; DENG HONGFENG (US); SIT SING-YUEN (US); XIE) 14 août 2003 (2003-08-14) page 94 - page 103	1-12
A	WO 02/087569 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ; SIT SING-YUEN (US); XIE KAI (US)) 7 novembre 2002 (2002-11-07) page 82 - page 96	1-12
	-/-	

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

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 juillet 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/08/2005

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

Office Européen des Brevets, P B 5818 Patentian 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kyriakakou, G

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	TARZIA G ET AL: "Design, synthesis, and structure-activity relationships of alkylcarbamic acid aryl esters, a new class of Fatty Acid Amide Hydrolase inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL AND PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, vol. 46, no. 12, 2003, pages 2352-2360, XP002257137 le document en entier	1-12
P,A	WO 2004/067498 A (SANOFI-SYNTHELABO; ABOUABDELLAH, AHMED; ALMARIO GARCIA, ANTONIO; HOORN) 12 août 2004 (2004-08-12) revendications 1-14	1-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs à

libres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/2005/000028

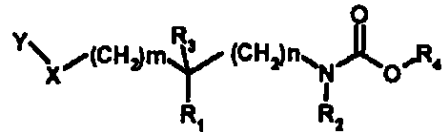
(1)

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 03065989	A	14-08-2003	AU 2003210824 A1	02-09-2003
			EP 1472215 A2	03-11-2004
			JP 2005516986 T	09-06-2005
			WO 03065989 A2	14-08-2003
			US 2005131032 A1	16-06-2005
			US 2003195226 A1	16-10-2003
WO 02087569	A	07-11-2002	CA 2445294 A1	07-11-2002
			EP 1389107 A1	18-02-2004
			JP 2004532229 T	21-10-2004
			MX PA03009850 A	12-02-2004
			WO 02087569 A1	07-11-2002
			US 2002188009 A1	12-12-2002
WO 2004067498	A	12-08-2004	FR 2850377 A1	30-07-2004
			WO 2004067498 A2	12-08-2004

PC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud		(51) Int Cl C07D 207/08	
22) Fecha de solicitud		(71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS	
(30) Prioridad (31) 0400389 (32) 16/01/04 (33) FR		(72) Inventor(es) AHMED ABOUABDELLAH Y OTROS	
		(74) Apoderado. EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 16/08/2006		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha 25/08/2005	
Fecha de presentación de la solicitud 07/01/2005		N° publicación WO 2005/077898 A1	
No de solicitud PCT/FR2005/000028			
(54) Titulo DERIVADOS DE ARILOXIALQUILCARBAMATOS, SU PREPARACION Y SU APLICACIÓN EN TERAPEUTICA			

Reivindicación(es)

1 Compuesto que responde a la fórmula (1)



(I)

(alquilenos-C₁₋₃) -O-, fenilo, fenilo, fenilalquilenos-C₁₋₃, o fenilalquilo-C₁₋₃ o fenilalquilo-C₁₋₃, Y₃ representa un grupo elegido, especialmente, entre un fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo

en la cual:
m representa 0, 1, 2 ó 3,
n representa 0, 1, 2 ó 3,
X representa un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo SO o SO₂,
R₁ y R₂ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₃, o R₁ y R₂ forman juntos un grupo - (CH₂)_p-, donde p representa un número entero que va de 1 a 5 de forma tal que, n + p, sea un número entero que vaya de 2 a 5,
R₃ representa un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo hidroxilo o metilo,
R₄ representa un grupo de fórmula general CHR₅CONHR₆ en la cual
R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ y
R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇ alquilenos-C₁₋₆, y representa un grupo Y₁ elegido, especialmente, entre un fenilo, piridinilo, piridinilo, pirazinilo, triazinilo, triazolilo, naftililo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftindinilo, cinolinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, el grupo Y₁ está substituido, eventualmente, por uno o varios substituyentes Y₂, idénticos o diferentes entre sí, o por un grupo Y₃, Y₂ representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, alquilo-C₁₋₈, alcoxi-C₁₋₈, toalquilo-C₁₋₈, fluoroalquilo-C₁₋₈, fluoroalcoxi-C₁₋₈, fluorotoalquilo-C₁₋₈, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇ alquilenos-C₁₋₈, cicloalquilo-C₃₋₇-alquilo-C₁₋₈, hidroxilo, NR₇R₈, NHCOR₇, NHSO₂R₇, COR₇, CO₂R₇, CONR₇R₈, SO₂R₇, SO₂NR₇R₈, -O-

Expediente No		06-067770	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 X	1	✓
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones:
CONTIGUOS ANTE FINAL.

03

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-067770- -00000-0000
S Fec: 2006-07-12 16:01 11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYI
Eys: 376 FASENACIONALI
- Acl: 411 PRESENTACION Folios 103

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 48,631
FECHA : JUNIO 27 DE 2006

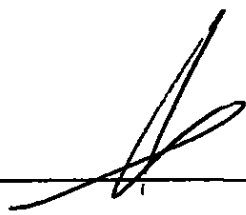
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55274904	27/06/2006	26,939,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. 060 14775 841 019 4

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ 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 y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Fdo B
Firma Responsable

Fecha 12-30-11

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

105

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	6 67770
	Solicitud internacional	FR2005/000028
	Fecha inicio fase nacional	16/08/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10194

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

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

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

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

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 08 SET. 2006
adpal