



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

Division de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06.83426

21 EXPEDIENTE No

54 TÍTULO

DERIVADOS DE HETEROARIL-ALQUIL CARRAMATOS, SU

PREPARACION Y SU APLICACION COMO INHIBIDORES DE

LA ENZIMA FAAH

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/325 // A61P31/00
C07C221/10

71 SOLICITANTE

SANOPI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS 75013, FRANCIA

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

C C 438,019 de Usaquén

22 BOGOTÁ, D C ,

23/08/2006



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-083426-00000-0000

Fec: 2006-08-23 17:51:45 Dep. 2020 NUECREACIONES¹

Tra. 11 PATENTEYII

Ere: 378 FASENACIONAL

Act 411 PRESENTACION

Folios: 72

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

26/09/06

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
FranciaDomicilio: Paris 75013
Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
APODERADONombre: **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
Francia3. **Christian HOORNAERT**
49, avenue Aristide Briand
Antony 92180
Francia2. **Régine BARSCH-LI**
14, rue Pierre Bonnard
Fontenay-aux-Roses 92260
Francia4. **Antoine RAVET**
157 boulevard Voltaire
Paris 75011
Francia

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2005/000451Fecha: 25 de febrero de 2005Publicación Internacional No. WO 2005/090292 A1Fecha: 29 de septiembre de 2005

6

Título (54)

**DERIVADOS DE HETEROARIL-ALQUIL CARBAMATOS, SU PREPARACION Y SU
APLICACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA FAAH**

7

Clasificación Internacional (51) C07C 271/10A61P31/00A61K31/325

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐FR26 de febrero de 20040401949

9

Comprobante de pago No.:

06-61,771Fecha: 14 de agosto de 2006

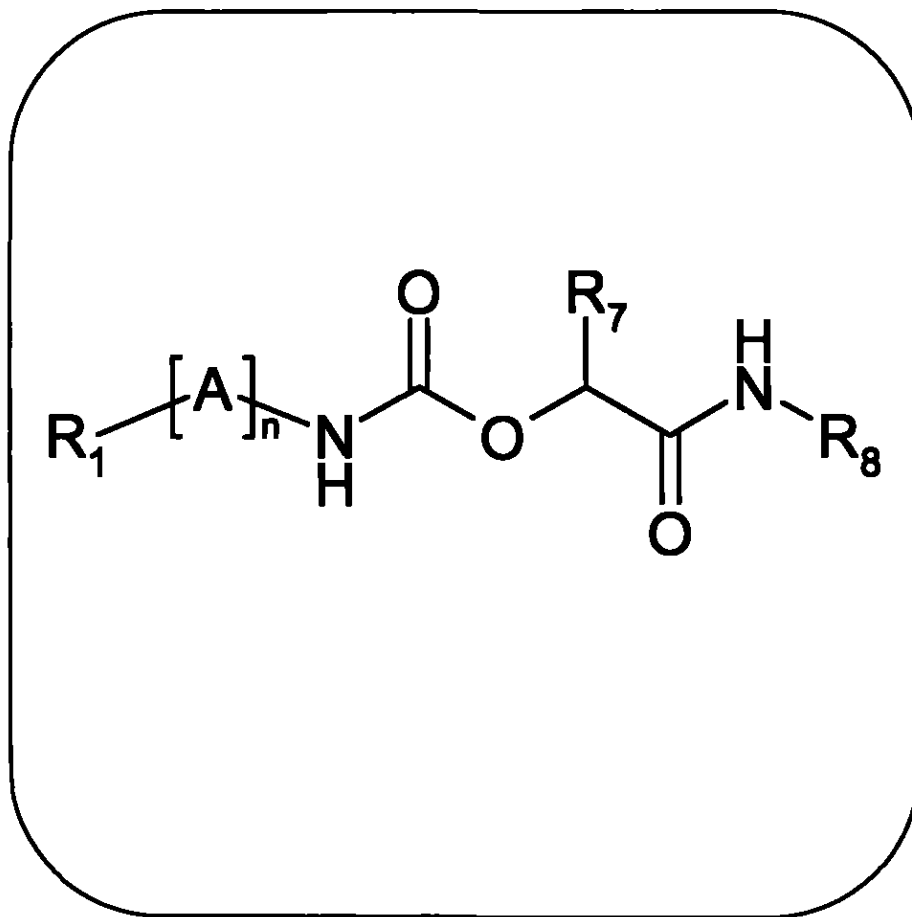
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/090292 A1
2. ☒ Forma **PCT/ISA/210**. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES
EN FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille 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
SANOPI-AVENTIS

34775
7804

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

F-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent

application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, 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 aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o al 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 suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (confirmo) 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, cruces, 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 due compliance with the terms of paragraph 1st of article 543 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 given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on the case, and the same fact or its exercise will suffice. The exercise of the above mentioned powers shall be done in the name of SANOPI-AVENTIS, with the original of the Power of Attorney and the ratification of the present document.

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-at-law to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially before administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment 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 Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above manners they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

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

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

Dado y firmado hoy/Oliven and signed this

en/ta

por/by

Para

Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

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

AROSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par le kornia

3. - agissant en qualité de NOTAIRE

4. - est revêtu du sceau de la Eude

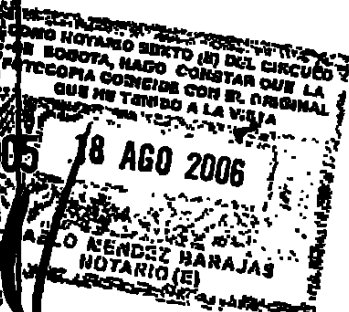
ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUIN 2005

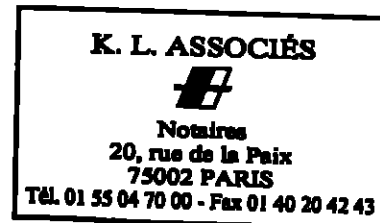
8. - Procureur Général près la Cour d'Appel

9. - 81902/2005

Le signature



CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)



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

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

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

Etabli et signé à Paris

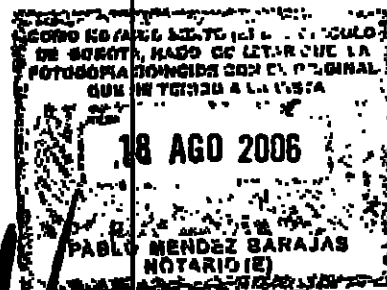
Le 20/06/05

Le Notaire
(signature – cachet)



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1.	Pays :	
2.	Le présent acte public	
3.	a été signé par	
4.	agissant en qualité de	
	est revêtu du sceau/cachet de/du	
5.	à	Attesté
6.	le	
7.	par	
8.	N°	
9.	Sceau/cachet :	10. Signature :



COMO NOTARIO DEL
DE BOGOTÁ, D.C.
FOTOCOPIA COINCIDENTE
QUE HE VERIFICADO
18 AGO 2006
PABLO MELÉNDEZ BARRAJAS
NOTARIO

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public

2. - a été signé par *Nº KORNIG*

3. - agissant en qualité de *Notaire*

4. - est revêtu du sceau de *Don ETUDE*

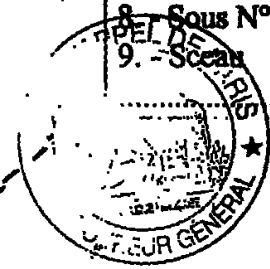
ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**

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

8. - Sous Nº *71903*

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.

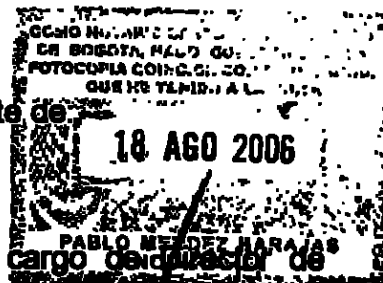
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

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

El Notario
(Firma - sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION N.º 671 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION N.º 671 BIS
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)

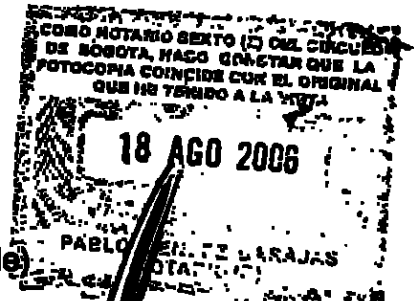
1. País: República Francesa
 El presente Documento Público
2. Fue firmado por el Abogado Koenig
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
4. Lleva el sello de SU DESPACHO

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
 RESOLUCION No. 671 MS
 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCTORA OFICIAL
 RESOLUCION No. 671 MS
 DE EL
 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

nos
Jefe de LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

Juan Santos
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

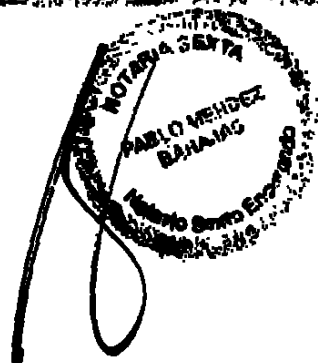
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN JUAN DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIORES) FIR
MA(S) PUESTA(S) POR

Maria Eugenia Sant

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES/SON AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA 12 JUL 2005



COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN JUAN DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIORES) FIR
MA(S) PUESTA(S) POR

18 AGO 2006

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
29 septembre 2005 (29.09.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/090292 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07C 271/10, C07D 215/04,

237/08, 233/54, 235/14, 263/32, 471/04

(74) Mandataire : MONAIN, Patrice; sanofi-aventis, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2005/000451

(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, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international :

25 février 2005 (25.02.2005)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0401949

26 février 2004 (26.02.2004)

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) : ABOLAH-DELLAH, Ahmed [FR/FR]; 2, rue des Eglantiers, F-94320 Thiais (FR). BARTSCH-LI, Régine [FR/FR]; 14, rue Pierre Bonnard, F-92260 Fontenay-aux-Roses (FR). HOORNAERT, Christian [BE/FR]; 49, avenue Aristide Briand, F-92160 Antony (FR). RAVET, Antoine [FR/FR]; 157, boulevard Voltaire, F-75011 Paris (FR).

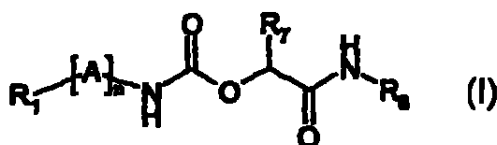
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

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

(54) Title: DERIVATIVES OF HETEROARYL-ALKYLCARBAMATES, PREPARATION METHOD THEREOF AND USE OF SAME AS FAAH ENZYME INHIBITORS

(54) Titre : DERIVES D'HETEROARYL-ALKYLCARBAMATES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION COMME INHIBITEURS DE L'ENZYME FAAH

type group; and R₇ represents a hydrogen atom or a C₁₋₆ alkyl group; R₈ represents a hydrogen atom or a C₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl-C₁₋₃ alkylene group. The inventive compound takes the form of a base, an acid addition salt, a hydrate or a solvate. Said compounds have an inhibitory activity on the FAAH enzyme.(57) Abrégé : Composé répondant à la formule générale (I); dans laquelle A est choisi parmi un ou plusieurs groupes X, Y et/ou Z; X représente un groupe méthylène éventuellement substitué; Y représente un C₂-alkénylène éventuellement substitué ou un C₂-alkynylène; Z représente un groupe C₃₋₇-cycloalkyle; n représente un nombre entier allant de 1 à 7; R₁ représente un groupe de type naphthalényl ou hétéroaryle éventuellement substitué; R₇ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle; R₈ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène; à l'état de base, de sel d'addition

WO 2005/090292 A1

1

DERIVES D'HETEROARYL-ALKYLCARBAMATES, LEUR PREPARATION ET LEUR
APPLICATION COMME INHIBITEURS DE L'ENZYME FAAH

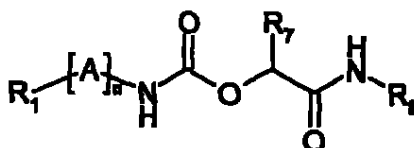
L'invention a pour objet des dérivés d'aryl- et d'hétéroaryl-
5 alkylocarbamates, leur préparation et leur application en
thérapeutique.

On connaît déjà des dérivés de phénylalkylcarbamates et de
dioxane-2-alkylcarbamates, décrits respectivement dans les
10 documents FR2850377 A et WO2004/020430 A2, inhibiteurs de
l'enzyme FAAH (Fatty Acid Amido Hydrolase).

Il existe toujours une nécessité de trouver et de développer
des produits inhibiteurs de l'enzyme FAAH. Les composés de
l'invention répondent à ce but.

15

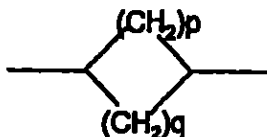
Les composés de l'invention répondent à la formule générale
(I) :



(I)

dans laquelle

- 20 A est choisi parmi un ou plusieurs groupes X, Y et/ou Z ;
X représente un groupe méthylène éventuellement substitué par
un ou deux groupes C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle ou
C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkylène ;
Y représente soit un groupe C₂-alcénylène éventuellement
25 substitué par un ou deux groupes C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle
ou C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkylène ; soit un groupe
C₂-alcynylène ;
Z représente un groupe de formule :



m représente un nombre entier allant de 1 à 5 ;

p et q représentent des nombres entiers et sont définis tels que $p+q$ soit un nombre allant de 1 à 5 ;

n représente un nombre entier allant de 1 à 7 ;

5 R_1 représente un groupe R_2 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R_3 et/ou R_4 ;

R_2 représente un groupe choisi parmi un pyridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle, triazinyle, pyrrolyle, furanyle, thiènyle, imidazolyle, oxazolyle, thiazolyle,

10 pyrazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, tétrazolyle, naphthalényle, quinolinyle, tétrahydroquinolinyle, isoquinolinyle,

tétrahydroisoquinolinyle, 2-oxo-3,4-dihydroquinolinyle, 1-oxo-3,4-dihydroisoquinolinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle,

15 phthalazinyle, cinnolinyle, naphthyridinyle, benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, benzothiènyle, dihydrobenzothiènyle, indolyle, indolinyle, indazolyle, isoindolyle,

benzimidazolyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, benzothiazolyle, benzisothiazolyle, benzotriazolyle,

20 benzoxadiazolyle, benzothiadiazolyle, pyrrolopyridinyle, furopyridinyle, thiènoppyridinyle, imidazopyridinyle,

oxazolopyridinyle, thiazolopyridinyle, pyrazolopyridinyle, isoxazolopyridinyle, isothiazolopyridinyle ;

R_3 représente un groupe choisi parmi les atomes d'halogènes,

25 les groupes cyano, nitro, C_{1-6} -alkyle, C_{3-7} -cycloalkyle, C_{1-6} -alcoxy, hydroxyle, C_{1-6} -thioalkyle, C_{1-6} -fluoroalkyle,

C_{1-6} -fluoroalcoxy, C_{1-6} -fluorothioalkyle, NR_5R_6 , NR_5COR_6 , $\text{NR}_5\text{CO}_2\text{R}_6$, $\text{NR}_5\text{SO}_2\text{R}_6$, COR_5 , CO_2R_5 , CONR_5R_6 , SO_2R_5 , $\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$,

-O-(C_{1-3} -alkylène)-O et phényle, le groupe phényle étant

30 éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

3

- R_4 représente un groupe choisi parmi les groupes phényle, phényloxy, benzyloxy, naphtalényle, pyridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle ; le ou les groupes R_4 pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes R_3 identiques ou différents l'un de l'autre ;
- R_5 et R_6 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle, ou forment avec le ou les atomes qui les portent un cycle choisi parmi un cycle azétidine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine, thiomorpholine, azépine ou pipérazine, ce cycle étant éventuellement substitué par un groupe C_{1-6} -alkyle ou benzyle ;
- R_7 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle ;
- R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle, C_{3-7} -cycloalkyle, C_{3-7} -cycloalkyle- C_{1-3} -alkylène.
- Dans le cadre de l'invention, les composés de formule générale (I) peuvent donc comporter plusieurs groupes A identiques ou différents entre eux.
- Parmi les composés de formule générale (I), un premier sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels : A est choisi parmi un ou plusieurs groupes X et/ou Y ;
- X représente un groupe méthylène ;
- Y représente un groupe C_2 -alcynylène ;
- n représente un nombre entier allant de 1 à 5 ;
- R_1 représente un groupe R_2 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R_3 et/ou R_4 ;
- R_2 représente un groupe choisi parmi un pyridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, imidazolyle, oxazolyle, pyrazolyle, isoxazolyle, oxadiazolyle, naphtalényle, quinolinyle, isoquinolinyle, dihydroisoquinolinyle, 2-oxo-3,4-dihydroquinolinyle, indolyle, benzimidazolyle, pyrrolopyridinyle ;
- R_3 représente un groupe choisi parmi les atomes d'halogènes, plus particulièrement les atomes de chlore et de fluor, les groupes C_{1-6} -alkyle, plus particulièrement méthyle, C_{1-7} -

cycloalkyle, plus particulièrement cyclopropyle, C₁₋₆-alcoxy, plus particulièrement méthoxy, NR₅R₆, et phényle ;

R₄ représente un groupe choisi parmi les groupes phényle, naphthalényle, pyridinyle ; le ou les groupes R₄ pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes R₃ identiques ou différents l'un de l'autre ;

R₅ et R₆ représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe C₁₋₆-alkyle, plus particulièrement un méthyle ;

R₇ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle ;

R₈ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène.

Parmi les composés de formule générale (I), un second sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels :

A, X, Y, Z, m, p, q, n, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ sont tels que définis dans la formule générale (I) ou dans le premier sous-groupe tel que défini ci-dessus,

et R₂ représente un groupe choisi parmi un pyridinyle, pyrimidinyle, oxazolyle, isoxazolyle, naphthalényle,

quinolinyle, isoquinolinyle.

Parmi les composés de formule générale (I), un troisième sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels :

A, X, Y, Z, m, p, q, n, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ sont tels que définis dans la formule générale (I) ou dans les sous-groupes tels que définis ci-dessus ;

R₇ représente un atome d'hydrogène ;

R₈ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, plus particulièrement un méthyle.

30

Parmi les composés des sous-groupes définis ci-dessus, les composés suivants peuvent être cités :

- [(5-phénylpyridin-2-yl)méthyl]carbamate de

2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

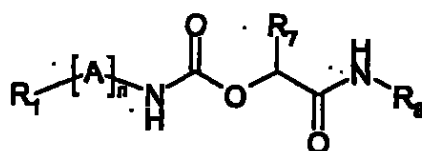
35 - 2-(5-phénylpyridin-2-yl)éthylcarbamate de

2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

- 2-(6-phénylpyridin-3-yl)éthylcarbamate de
2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 2-(2-phénylpyrimidin-5-yl)éthylcarbamate de
2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 5 - 2-(5-phénylpyrimidin-2-yl)éthylcarbamate de
2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 2-[6-(4-chlorophényl)-pyrimidin-4-yl]éthylcarbamate de
2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 2-[6-(4-chlorophényl)-2-méthyl-pyrimidin-4-
10 yl]éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 2-[6-(4-chlorophényl)-2-(diméthylamino)-pyrimidin-4-
yl]éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (2-isoquinolin-7-yléthyl)carbamate de
2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 15 - 2-(2-phényl-1,3-oxazol-4-yl)éthylcarbamate de
2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 2-[5-(4-chlorophényl)-isoxazol-3-yl]éthylcarbamate de
2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (3-pyridin-2-ylpropyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- 20 - (3-pyridin-3-ylpropyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (3-pyridin-4-ylpropyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (3-pyrimidin-5-ylpropyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- 3-[6-(4-chlorophényl)-pyrimidin-4-yl]propylcarbamate de 2-
(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 25 - 3-[6-(4-chlorophényl)-2-méthyl-pyrimidin-4-
yl]propylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 3-[6-(4-chlorophényl)-2-(diméthylamino)-pyrimidin-4-
yl]propylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (3-quinolin-2-ylpropyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- 30 - (3-quinolin-4-ylpropyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (3-isoquinolin-1-ylpropyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (3-isoquinolin-4-ylpropyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle

- 3-[5-(4-chlorophényl)-isoxazol-3-yl]propylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 3-[3-(4-chlorophényl)-isoxazol-5-yl]propylcarbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- 5 - 3-[3-(4-chlorophényl)-isoxazol-5-yl]propylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 3-[3-(4-phényl-phényl)-isoxazol-5-yl]propylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 3-[3-(naphtalèn-2-yl)-isoxazol-5-yl]propylcarbamate de 2-
- 10 (méthylamino)-2-oxoéthyle
- (4-pyridin-2-ylbutyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (4-pyridin-3-ylbutyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (4-pyridin-4-ylbutyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (4-pyrimidin-5-ylbutyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- 15 - 4-[6-(4-chlorophényl)-pyrimidin-4-yl]butylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 4-[6-(4-chlorophényl)-2-méthyl-pyrimidin-4-yl]butylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 4-[6-(4-chlorophényl)-2-cyclopropyl-pyrimidin-4-
- 20 yl]butylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 4-[6-(4-chlorophényl)-2-(diméthylamino)-pyrimidin-4-yl]butylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (4-quinolin-2-ylbutyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (4-quinolin-4-ylbutyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- 25 - (4-isoquinolin-1-ylbutyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (4-isoquinolin-4-ylbutyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- 4-[5-(4-chlorophényl)-isoxazol-3-yl]butylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 4-[3-(4-chlorophényl)-isoxazol-5-yl]butylcarbamate de 2-
- 30 (méthylamino)-2-oxoéthyle
- 4-[3-(4-phényl-phényl)-isoxazol-5-yl]butylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

- 4-[3-(naphthalèn-2-yl)-isoxazol-5-yl]butylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (5-pyridin-2-ylpentyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (5-pyridin-4-ylpentyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- 5 - (5-pyrimidin-5-ylpentyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (5-quinolin-2-ylpentyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (5-quinolin-4-ylpentyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (5-isoquinolin-1-ylpentyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (5-isoquinolin-4-ylpentyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- 10 - (3-naphthalèn-1-ylprop-2-yn-1-yl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (3-naphthalèn-1-ylprop-2-yn-1-yl)carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (5-naphthalèn-1-ylpent-4-yn-1-yl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- 15 - (5-naphthalèn-1-ylpent-4-yn-1-yl)carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- [5-(4-fluoro-naphthalèn-1-yl)pent-4-yn-1-yl]carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 20 - [3-(pyridin-3-yl)-isoxazol-5-ylpropyl]carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- [3-(4-méthoxynaphthalèn-1-yl)-isoxazol-5-ylpropyl]carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle.
- 25 Parmi les composés de formule générale (I), une sous-famille de composés est constituée des composés répondant à la formule générale (I') :



(I')

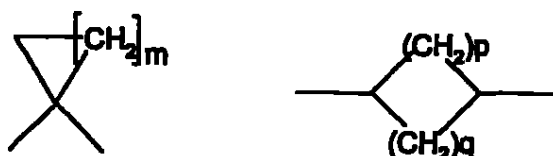
dans laquelle

- 30 A est choisi parmi un ou plusieurs groupes X, Y et/ou Z ;

X représente un groupe méthylène éventuellement substitué par un ou deux groupes C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle ou C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkylène ;

Y représente soit un groupe C₂-alcénylène éventuellement substitué par un ou deux groupes C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle ou C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkylène ; soit un groupe C₂-alcynylène ;

Z représente un groupe de formule :



m représente un nombre entier allant de 1 à 5 ;

p et q représentent des nombres entiers et sont définis tels que p+q soit un nombre allant de 1 à 5 ;

n représente un nombre entier allant de 1 à 7 ;

R₁ représente un groupe R₂ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R₃ et/ou R₄ ;

R₂ représente un groupe choisi parmi un pyridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle, triazinyle, pyrrolyle, furanyle, thiènyle, imidazolyle, oxazolyle, thiazolyle, pyrazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, tétrazolyle, naphthalènyle, quinolinyle, tétrahydroquinolinyle, isoquinolinyle, tétrahydroisoquino-

linyle, 2-oxo-3,4-dihydroquinolinyle, 1-oxo-3,4-dihydroisoquinolinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, phthalazinyle, cinnolinyle, naphthyridinyle, benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, benzothiènyle, dihydrobenzothiènyle, indolyle, indolinyle, indazolyle, isoindolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, benzothiazolyle, benzisothiazolyle, benzotriazolyle, benzoxadiazolyle, benzothiadiazolyle, pyrrolopyridinyle, furopyridinyle, thiènopyridinyle, imidazopyridinyle, oxazolopyridinyle, thiazolopyridinyle, pyrazolopyridinyle,

isoxazolopyridinyle, isothiazolopyridinyle ;

R₃ représente un groupe choisi parmi les atomes d'halogènes ou les groupes cyano, nitro, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, hydroxyle, C₁₋₆-thioalkyle, C₁₋₆-fluoroalkyle,

5 C₁₋₆-fluoroalcoxy, C₁₋₆-fluorothioalkyle, NR₅R₆, NR₅COR₆, NR₅CO₂R₆, NR₅SO₂R₆, COR₅, CO₂R₅, CONR₅R₆, SO₂R₅, SO₂NR₅R₆, -O-(C₁₋₃-alkylène)-O ;

R₄ représente un groupe choisi parmi les groupes phényle, phényloxy, benzyloxy, naphthalényle, pyridinyle, pyrimidinyle, 10 pyridazinyle, pyrazinyle ; le ou les groupes R₄ pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes R₃ identiques ou différents l'un de l'autre ;

R₅ et R₆ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, ou forment avec le ou les 15 atomes qui les portent un cycle choisi parmi un cycle azétidine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine, thiomorpholine, azépine ou pipérazine, ce cycle étant éventuellement substitué par un groupe C₁₋₆-alkyle ou benzyle ;

R₇ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle ;
20 R₈ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène.

Parmi les composés de formule générale (I'), un premier sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels :

25 A est choisi parmi un ou plusieurs groupes X et/ou Y ;

X représente un groupe méthylène ;

Y représente un groupe C₂-alcynylène ;

n représente un nombre entier allant de 1 à 5 ;

R₁ représente un groupe R₂ éventuellement substitué par un ou 30 plusieurs groupes phényle, plus particulièrement par un phényle ;

R₂ représente un groupe choisi parmi un pyridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, imidazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, naphthalényle, quinolinyle, isoquinolinyle, 35 dihydroisoquinolinyle, 2-oxo-3,4-dihydroquinolinyle, indolyle, benzimidazolyle, pyrrolopyridinyle ;

R₇ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle ;
R₈ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène.

- 5 Parmi les composés de formule générale (I'), un second sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels :
A, n et R₁ sont tels que définis dans le premier sous-groupe défini ci-dessus ;
R₇ représente un atome d'hydrogène ;
10 R₈ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, plus particulièrement un méthyle.

Parmi les composés de formule générale (I'), les composés suivants peuvent être cités :

- 15 - [(5-phénylpyridin-2-yl)méthyl]carbamate de
2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 2-(5-phénylpyridin-2-yl)éthylcarbamate de
2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 2-(6-phénylpyridin-3-yl)éthylcarbamate de
20 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 2-(6-phénylpyridazin-3-yl)éthylcarbamate de
2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 2-(2-phénylpyrimidin-5-yl)éthylcarbamate de
2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
25 - 2-(5-phénylpyrimidin-2-yl)éthylcarbamate de
2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (2-isoquinolin-7-yléthyl)carbamate de
2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 2-(4-phényl-1H-imidazol-1-yl)éthylcarbamate de
30 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 2-(2-phényl-1,3-oxazol-4-yl)éthylcarbamate de
2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 2-(5-phényl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)éthylcarbamate de 2-
(méthylamino)-2-oxoéthyle
35 - (3-pyridin-2-ylpropyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle

- (3-pyridin-3-ylpropyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (3-pyridin-4-ylpropyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (3-pyrimidin-5-ylpropyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (3-quinolin-2-ylpropyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- 5 - (3-quinolin-4-ylpropyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (3-isoquinolin-1-ylpropyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (3-isoquinolin-4-ylpropyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- 3-(4-phényl-1H-imidazol-1-yl)propylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 10 - 3-(1H-benzimidazol-1-yl)propylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (4-pyridin-2-ylbutyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (4-pyridin-3-ylbutyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (4-pyridin-4-ylbutyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- 15 - (4-pyrimidin-5-ylbutyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (4-quinolin-2-ylbutyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (4-quinolin-4-ylbutyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (4-isoquinolin-1-ylbutyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (4-isoquinolin-4-ylbutyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- 20 - 4-(1H-benzimidazol-1-yl)butylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 4-(1H-indol-1-yl)butylcarbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- 4-(1H-indol-1-yl)butylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 25 - 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)butylcarbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- 4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl)butylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 4-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)butylcarbamate de 2-
- 30 (méthylamino)-2-oxoéthyle
- 4-(2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)butylcarbamate de 2-amino-2-oxoéthyle

- 4-(2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)butylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (5-pyridin-2-ylpentyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (5-pyridin-4-ylpentyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- 5 - (5-pyrimidin-5-ylpentyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (5-quinolin-2-ylpentyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (5-quinolin-4-ylpentyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (5-isoquinolin-1-ylpentyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (5-isoquinolin-4-ylpentyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- 10 - (3-naphthalèn-1-ylprop-2-yn-1-yl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (3-naphthalèn-1-ylprop-2-yn-1-yl)carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (5-naphthalèn-1-ylpent-4-yn-1-yl)carbamate de
- 15 2-amino-2-oxoéthyle
- (5-naphthalèn-1-ylpent-4-yn-1-yl)carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle.

20 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.

25 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.

Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides
30 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 7, 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_{1-6} -alkyle représente une chaîne carbonée de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, pentyle, hexyle ;
 - 15 - alkylène, un groupe alkyle divalent saturé, linéaire ou 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 ;
 - 20 - cycloalkyle, un groupe alkyle cyclique, par exemple un groupe C_{3-7} -cycloalkyle représente un groupe carboné cyclique de 3 à 7 atomes de carbone, plus particulièrement un cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle ;
 - 25 - alcénylène, un groupe aliphatique à 2 carbones, insaturé divalent, plus particulièrement un éthylène ;
 - C_2 -alcynylène, un groupe $-C\equiv C-$;
 - alcoxy, un groupe $-O$ -alkyle à chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée ;
 - 30 - thioalkyle, un groupe $-S$ -alkyle à chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée ;
 - fluoroalkyle, un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
 - 35 - fluoroalcoxy, un groupe alcoxy dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de

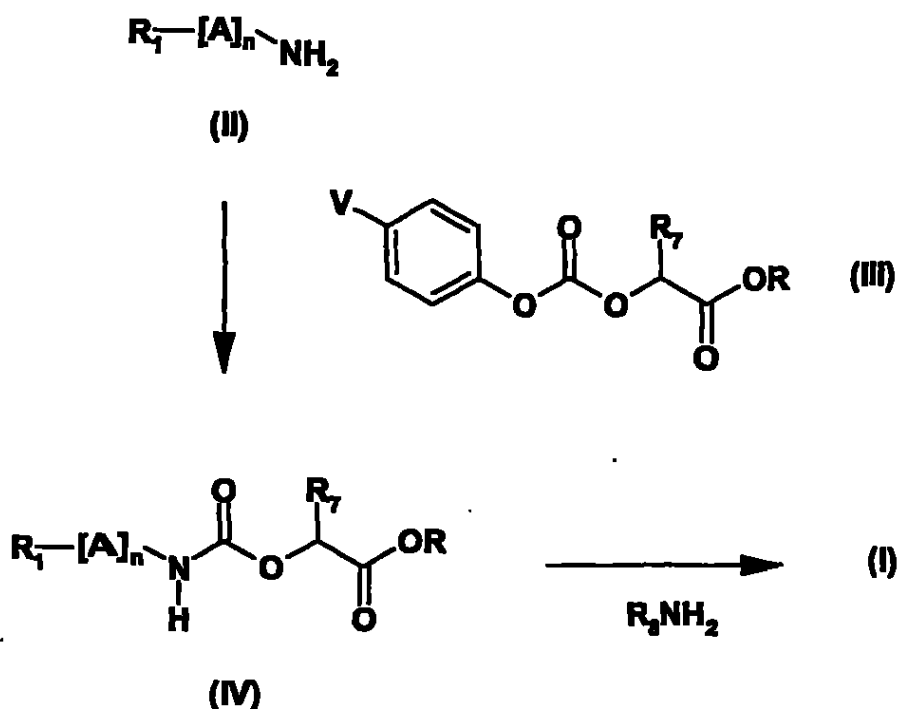
fluor ;

- fluorothioalkyle, un groupe thioalkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor
- 5 - 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.

10

Schéma 1



Une première méthode (schéma 1) d'obtention des composés de formule générale (I), consiste à faire réagir une amine de formule générale (II), dans laquelle R_1 , A et n sont tels que définis dans la formule générale (I), avec un carbonate de formule générale (III) dans laquelle V représente un atome d'hydrogène ou un groupe nitro, R_7 est tel que défini dans la formule générale (I) et R représente un groupe méthyle ou éthyle. Le carbamate-ester de formule générale (IV) ainsi

15

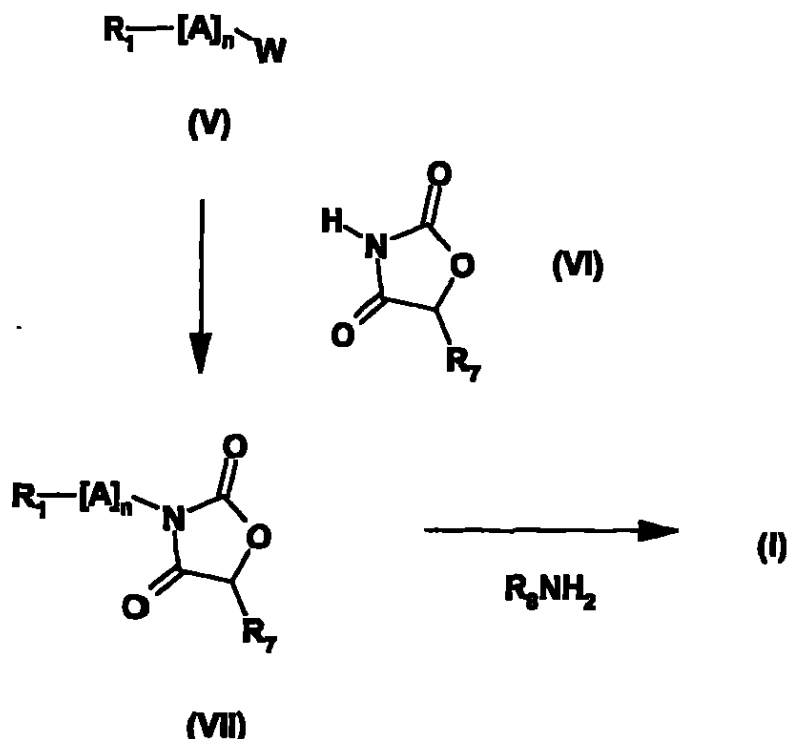
20

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). La réaction d'aminolyse peut être réalisée dans un solvant tel
5 que le méthanol ou l'éthanol, ou un mélange de solvants tels que le méthanol et le tétrahydrofurane.

Une autre méthode (schéma 2) d'obtention des composés de formule générale (I), consiste à faire réagir un dérivé de
10 formule générale (V) dans laquelle R_1 , n et A sont tels que définis dans la formule générale (I) et W représente un groupement hydroxy, mésylate, tosylate, ou un atome de chlore, de brome ou d'iode, avec une oxazolidine-dione de structure générale (VI) dans laquelle R_7 est tel que défini dans la
15 formule générale (I) pour fournir le dérivé oxazolidine-dione de structure générale (VII).

Dans le cas où W représente un groupement hydroxy, la réaction peut être conduite suivant les conditions de Mitsunobu (Synthesis 1981, 1-28), par exemple, par action de
20 l'azodicarboxylate de diéthyle ou 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'hydrure de
25 sodium ou le tert-butoxyde de sodium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, l'acétonitrile ou le diméthylformamide à une température comprise entre 0°C et 80°C. Le dérivé oxazolidine-dione de formule générale (VII) ainsi obtenu est
30 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



Les composés de formule générale (I), (IV) et (VII), dans laquelle R_1 représente un groupe de type aryle-aryle, aryle-hétéroaryle, hétéroaryle-aryle ou hétéroaryle-hétéroaryle, peuvent être également préparés par réaction des composés de formule générale (I), (IV) ou (VII) correspondants, pour lesquels R_2 est substitué par un atome de chlore, de brome, d'iode ou par un groupement triflate dans la position où le groupe R_4 doit être introduit, avec un dérivé d'acide aryl- ou hétéroaryl-boronique suivant les conditions de réaction de Suzuki (Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483) ou avec un dérivé d'aryl- ou d'hétéroaryl-tri-alkylstannane suivant les conditions de réaction de Stille (Angew. Chem. Int. Ed. 1986, 25, 504-524).

Les carbonates de formule générale (III) peuvent être préparés selon toute méthode décrite dans la littérature, par exemple par réaction d'un alcool de formule générale $HOCHR_3COOR$ où R représente un groupe méthyle ou éthyle avec le chloroformiate

de phényle ou de 4-nitrophényle, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine.

5 Les composés de formule générale (II), (V) et (VI) ainsi que les amines de formule générale R_3NH_2 , quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou peuvent être préparés selon différentes méthodes décrites dans la littérature ou connues de l'homme du métier.

10 Les composés de formule générale (IV) dans laquelle n, A, R_1 et R_7 sont tels que définis dans la formule générale (I) et R représente un groupe méthyle ou éthyle sont nouveaux et font également partie de l'invention, les composés suivants étant exclus :

- 2-[[[2-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)éthyl]amino]carbonyl]-oxy]propanoate d'éthyle ;
- 2-[[[2-[5-(phenylmethoxy)-1H-indol-3-yl]éthyl]amino]-carbonyl]oxy]propanoate d'éthyle.

20 Les composés de formule générale (IV) sont utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse pour la préparation des composés de formule générale (I).

25 Les composés de formule générale (VII) dans laquelle n, A, R_1 et R_7 sont tels que définis dans la formule générale (I), sont nouveaux et font également partie de l'invention, les composés suivants étant exclus :

- iodure de 2-[2-(2,4-dioxo-3-oxazolidinyl)éthyl]-1-méthylpyridinium ;
- 30 - iodure de 2-[2-(2,4-dioxo-3-oxazolidinyl)éthyl]-5-éthyl-1-méthylpyridinium ;
- iodure de 4-[2-(2,4-dioxo-3-oxazolidinyl)éthyl]-1-méthylpyridinium ;
- chlorhydrate de 5-méthyl-3-[2-(4-pyridinyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;
- 35 - chlorhydrate de 5-méthyl-3-[2-(2-pyridinyl)éthyl]-2,4-

oxazolidinedione;

- 3-(5-imidazo[1,2-a]pyridin-5-ylpentyl)-2,4-oxazolidinedione;

- 3-[2-(5-méthyl-4-thiazolyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;

5 - 3-[2-(1H-pyrrol-2-yl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;

- 3-[2-(2-thiènyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;

- 3-[3-(2-thiènyl)propyl]-2,4-oxazolidinedione;

- 3-[4-(2-thiènyl)butyl]-2,4-oxazolidinedione;

- 5-méthyl-3-[2-(2-thiènyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;

10 - 5-éthyl-3-[2-(2-thiènyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;

- 3-[2-(3-thiènyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;

- 3-[2-(5-méthyl-2-thiènyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;

- 3-[2-(5-acétyl-2-thiènyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;

- 3-[2-(5-bromo-2-thiènyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;

15 - 5-[2-(2,4-dioxo-3-oxazolidinyl)éthyl]-2-

thiophèncarboxaldéhyde;

- 3-[3-(1-indoliny)propyl]-2,4-oxazolidinedione;

- 3-[3-(1-indoliny)propyl]-5-méthyl-2,4-oxazolidinedione;

- 3-[2-(2-pyridinyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;

20 - 3-[2-(5-éthyl-2-pyridinyl)éthyl]-5-méthyl-2,4-

oxazolidinedione;

- 5-éthyl-3-[2-(5-éthyl-2-pyridinyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;

- 3-[2-(5-éthyl-2-pyridinyl)éthyl]-5-isopropyl-2,4-

25 oxazolidinedione;

- 3-[2-(4-pyridinyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;

- 5-éthyl-3-[2-(4-pyridinyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;

- 5-éthyl-3-[2-(2-pyridinyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;

- 5-isopropyl-3-[2-(4-pyridinyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;

30 - 5-isopropyl-3-[2-(2-pyridinyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;

- 3-[2-(5-éthyl-2-pyridinyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione.

Les composés de formule générale (VII) sont utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse pour la préparation des composés de formule générale (I).

35

Un sous-groupe de composés de formule générale (VII) est

19

constitué des composés pour lesquels :

n, A, R₁ et R₇ sont tels que définis dans la formule générale (I) à la condition que :

- quand R₂ est un groupe pyrrolyle, imidazo[1,2-a]pyridinyle ou indolyle alors R₂ est substitué par un ou plusieurs groupes R₃ et/ou R₄ ;
- quand R₂ est un groupe pyridinyle, alors R₂ est substitué par un ou plusieurs groupes R₃ et/ou R₄ où R₃ est différent d'un méthyle ou d'un éthyle ;
- quand R₂ est un groupe thiènyle, alors R₂ est substitué par un ou plusieurs groupes R₃ et/ou R₄ où R₃ est différent d'un brome, d'un méthyle ou d'un groupe CHO ou COCH₃ ;
- quand R₂ est un groupe thiazolyle substitué par un groupe R₃, alors R₃ est différent d'un méthyle.

15

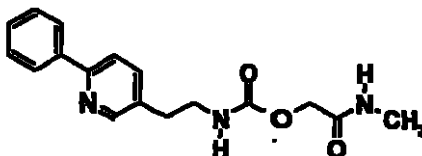
Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer l'invention. Les microanalyses, les spectres I.R. et R.M.N. et/ou la LC-MS (Liquid Chromatography coupled to Mass Spectroscopy) confirment les structures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

25

Exemple 1 (composé n° 3)

2-(6-phénylpyridin-3-yl)éthylcarbamate de 2-méthylamino)-2-oxoéthyle

30



1.1. 2-(6-phénylpyridin-3-yl)éthylcarbamate de phénylméthyle

ambiante pendant 2 heures. On concentre sous pression réduite, on reprend le résidu avec du dichlorométhane et une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. On sépare la phase aqueuse et on l'extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle. On lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium et on concentre le filtrat sous pression réduite.

On obtient 0,86 g de produit sous forme d'huile utilisé tel quel dans l'étape suivante.

1.3. ({[2-(6-phénylpyridin-3-yl)éthyl]amino}carbonyl)-oxyacétate d'éthyle

On chauffe à 60°C pendant 12 heures, une solution de 0,85 g (4,29 mmoles) de 2-(6-phénylpyridin-3-yl)éthanamine, préparé à l'étape 1.2., et de 1,25 g (5,58 mmoles) de [(phényloxy-carbonyl)oxy]acétate d'éthyle (J. Med. Chem., 1999, 42, 277-290) dans 40 ml de toluène. On laisse revenir à température ambiante, on sépare l'insoluble par filtration et on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le résidu ainsi obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 30/70 d'acétate d'éthyle et de cyclohexane.

On obtient ainsi 1,06 g de produit sous forme d'huile.

1.4. 2-(6-phénylpyridin-3-yl)éthylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

A une solution de 1,0 g (3,06 mmoles) de ({[2-(6-phénylpyridin-3-yl)éthyl]amino}carbonyl)oxyacétate d'éthyle, obtenu à l'étape 1.3., dans 6 ml de méthanol, on ajoute 4,6 ml (9,17 mmoles) d'une solution de méthylamine (2M) dans le tétrahydrofurane. On poursuit l'agitation à température ambiante pendant 4 heures.

Après concentration sous pression réduite, on purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 95/5 de dichlorométhane et de méthanol. On

obtient un solide blanc que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle.

On obtient 0,510 g de produit sous forme de solide blanc.

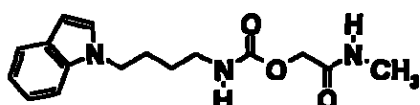
LC-MS : M+H = 314

5 PF(°C) : 130-132°C

RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 2,85 (d, 3H) ; 2,95 (t, 2H) ; 3,55 (q, 2H) ; 4,60 (s, 2H) ; 5,05 (large s, 1H) ; 6,10 (large s, 1H) ; 7,50 (m, 3H) ; 7,70 (m, 2H) ; 8,0 (d, 2H) ; 8,60 (s, 1H).

10 **Exemple 2** (composé n° 56)

4-(1H-indol-1-yl)butylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



15 2.1. 1-(4-bromobutyl)-1H-indole

A une solution de 2 g (17,07 mmoles) de 1H-indole et de 1,15 ml (51,22 mmoles) de 1,4-dibromobutane dans 80 ml de diméthylformamide, refroidie par un bain d'eau glacée, on ajoute par petites portions 0,96 g (17,07 mmoles) d'hydroxyde de sodium. On enlève le bain et on poursuit l'agitation à température ambiante pendant 15 heures.

Après concentration sous pression réduite, on reprend le résidu par de l'eau et de l'acétate d'éthyle. On sépare la phase aqueuse, on l'extraît deux fois avec de l'acétate d'éthyle, on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium et on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le résidu ainsi obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 1/99 d'acétate d'éthyle et de cyclohexane.

On obtient 3 g de produit sous forme d'huile jaune.

2.2. 3-[4-(1H-indol-1-yl)butyl]-1,3-oxazolidine-2,4-dione

On porte au reflux pendant 14 heures, sous atmosphère inerte,

23

une solution de 3 g (11,90 mmoles) de 1-(4-bromobutyl)-1H-indole, préparé à l'étape 2.1., de 2,41 g (23,80 mmoles) de 1,3-oxazolidin-2,4-dione (J. Med. Chem., 1991, 34, 1538-1544) et de 2,74 g (23,80 mmoles) de 1,1,3,3-tétraméthylguanidine, dans 30 ml de tétrahydrofurane.

On concentre sous pression réduite. On reprend le résidu par de l'acétate d'éthyle et de l'eau, on sépare la phase aqueuse, on l'extraie deux fois avec de l'acétate d'éthyle, on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et on les sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 10/90 puis 20/80 d'acétate d'éthyle et de cyclohexane. On obtient 2 g de produit sous forme de solide blanc.

2.3. 4-(1H-indol-1-yl)butylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

On procède comme décrit dans l'exemple 1 (étape 1.4.). A partir de 0,90 g (3,31 mmoles) de 3-[4-(1H-indol-1-yl)butyl]-1,3-oxazolidine-2,4-dione, obtenu à l'étape 2.2., et de 5 ml (9,93 mmoles) d'une solution de méthylamine (2M) dans le tétrahydrofurane, et après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 98/2 de dichlorométhane et de méthanol, on obtient 0,70 g de produit sous forme de solide blanc amorphe.

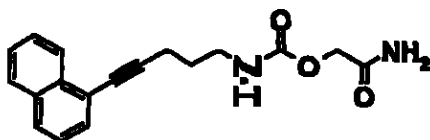
LC-MS : M+H = 304

PF(°C) : 64-67°C

RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,50 (m, 2H) ; 1,90 (m, 2H) ; 2,80 (d, 3H) ; 3,20 (q, 2H) ; 4,20 (t, 2H) ; 4,55 (s, 2H) ; 5,95 (large s, 1H) ; 6,10 (large s, 1H) ; 6,50 (d, 1H) ; 7,20 (m, 3H) ; 7,40 (d, 1H) ; 7,70 (d, 1H) -

Exemple 3 (composé n° 71)

(5-naphtalèn-1-ylpent-4-yn-1-yl) carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle



5

3.1. 5-naphtalèn-1-ylpent-4-yn-1-ol

Sous atmosphère d'argon, on ajoute goutte à goutte une solution de 0,59 g (7 mmoles) de 4-pentyn-1-ol dans 3 ml d'acétonitrile à une suspension de 1,78 g (7 mmoles) de 1-iodonaphtalène, de 1,48 ml (10,5 mmoles) de triéthylamine, de 0,066 g (0,35 mmole) d'iodure cuivreux et de 0,147 g (0,21 mmole) de dichlorure de di(triphénylphosphine)palladium (Ph₃P)₂PdCl₂ dans 4 ml d'acétonitrile. On agite 3 heures à température ambiante puis on ajoute 4 g de silice et on évapore à sec. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 80/20 puis 60/40 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle pour obtenir 1,22 g de produit sous forme d'huile jaune.

20

3.2. méthanesulfonate de 5-naphtalèn-1-ylpent-4-yn-1-yle

A une solution de 1,2 g (5,71 mmoles) de 5-naphtalèn-1-ylpent-4-yn-1-ol obtenu à l'étape 3.1, et de 1,6 ml (11,4 mmoles) de triéthylamine dans 12 ml de dichlorométhane, refroidie par un bain de glace, on ajoute goutte à goutte une solution de 0,85 g (7,42 mmoles) de chlorure de méthanesulfonyle dans 5 ml de dichlorométhane. On agite 1 heure à 0°C puis 2 heures à température ambiante. On ajoute ensuite 25 ml d'eau et 75 ml de dichlorométhane. On décante la phase organique, on la lave par 25 ml d'eau puis par 25 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On la sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore à sec pour obtenir 1,68 g de produit sous forme d'huile orange, utilisé directement dans l'étape suivante.

30

3.3. 3-(5-naphtalèn-1-ylpent-4-yn-1-yl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione.

On dissout 1,64 g (5,70 mmoles) de méthanesulfonate de 5-naphtalèn-1-ylpent-4-yn-1-yle obtenu à l'étape 3.2, et 0,72 g (7,1 mmoles) de 1,3-oxazolidine-2,4-dione dans 9 ml de tétrahydrofurane. On ajoute 1,3 g (11,4 mmoles) de 1,1,3,3-tétraméthylguanidine en solution dans 3 ml de tétrahydrofurane. On chauffe à reflux pendant une nuit. On ajoute 25 ml d'acétate d'éthyle et 6 g de silice. On évapore à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 90/10 puis 80/20 et 70/30 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle pour obtenir 1,33 g de produit sous forme de solide blanc.

PF(°C) : 99-101°C

3.4. (5-naphtalèn-1-ylpent-4-yn-1-yl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle

On dissout 0,75 g (2,56 mmoles) de 3-(5-naphtalèn-1-ylpent-4-yn-1-yl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione obtenu à l'étape 3.3, dans 18 ml d'une solution 7M d'ammoniac (126 mmoles) dans le méthanol. On laisse une nuit à température ambiante. On ajoute ensuite 3 g de silice et on évapore à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 98/2 puis 96/4 et 94/6 de dichlorométhane et de méthanol. On recristallise ensuite dans un mélange d'acétate d'éthyle et de diisopropyléther pour obtenir 0,59 g de produit sous forme de cristaux blancs.

LC-MS : M+H = 311

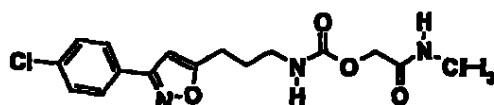
PF(°C) : 105-108°C

RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,33 (d, 1H); 7,85 (m, 2H); 7,70-7,40 (m, 4H); 5,90 (m large, 1H); 5,50 (m large 1H); 5,20 (m large 1H); 4,55 (s, 2H); 3,50 (m, 2H); 2,70 (t, 2H); 1,95 (m, 2H).

Exemple 4 (composé n°29)

(3-[3-(4-chlorophényl)isoxazol-5-yl]propyl)carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

5

**4.1. 3-[3-(4-chlorophényl)isoxazol-5-yl]propan-1-ol**

On ajoute goutte à goutte 1,6 ml (11,5 mmoles) de triéthylamine à une solution de 1,18 ml (12,6 mmoles) de pent-4-yn-1-ol et de 2,0 g (10,5 mmoles) de chlorure de 4-chloro-N-hydroxybenzenecarboximidoyl (J. Med. Chem. 19 98, 41, 4556-4566) dans 30 ml de dichlorométhane refroidie par un bain de glace. On laisse réagir une nuit à température ambiante. On ajoute 50 ml de dichlorométhane et 70 ml d'eau. On sépare la phase organique et on extrait la phase aqueuse par 2 fois 50 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont ensuite lavées par 2 fois 70 ml d'eau puis par 70 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et évaporées. On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle pour obtenir 1,3 g (5,47 mmoles) de produit sous forme de solide blanc.

PF(°C) : 60-62°C

25

4.2. 3-{3-[3-(4-chlorophényl)isoxazol-5-yl]propyl}-1,3-oxazolidine-2,4-dione

A une solution de 1,30 g (5,47 mmoles) de 3-[3-(4-chlorophényl)isoxazol-5-yl]propan-1-ol, préparé à l'étape 4.1., et de 0,9 ml (7,11 mmoles) de triéthylamine dans 70 ml de dichlorométhane, refroidie par un bain de glace, on ajoute goutte à goutte 0,5 ml (6,0 mmoles) de chlorure de méthanesulfonyl. On agite ensuite 2 heures à température ambiante. On ajoute 70 ml d'eau et on sépare la phase

30

organique. On extrait la phase aqueuse par 2 fois 70 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont ensuite lavées par 100 ml d'eau et 100 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et évaporées.

5 On redissout le résidu dans 60 ml de tétrahydrofurane et on ajoute 0,9 g (8,9 mmoles) de 1,3-oxazolidine-2,4-dione et 1,1 ml (8,7 mmoles) de 1,1,3,3-tétraméthylguanidine. On chauffe à 65°C pendant une nuit. On reprend dans un mélange
10 de 100 ml d'eau et de 100 ml d'acétate d'éthyle. On sépare la phase organique et on extrait la phase aqueuse par 2 fois 80 ml d'acétate d'éthyle. On lave les phases organiques par 100 ml d'eau puis 100 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on
15 évapore. On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 90,5/0,5 de dichlorométhane et de méthanol pour obtenir 1,0 g (3,1 mmoles) de produit sous forme de solide blanc.

20 4.3. {3-[3-(4-chlorophényl)isoxazol-5-yl]propyl}carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

On dissout 0,6 g (1,87 mmoles) de 3-{3-[3-(4-chlorophényl)isoxazol-5-yl]propyl}-1,3-oxazolidine-2,4-dione, préparé à l'étape 4.2., dans un mélange de 8 ml de
25 tétrahydrofurane et de 15 ml de méthanol. On ajoute 2,8 ml d'une solution 2M de méthylamine (5,6 mmoles) dans le tétrahydrofurane. On laisse réagir une nuit à température ambiante puis on évapore. On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange
30 98/2 puis 95/5 et 90/10 de dichlorométhane et de méthanol. On recristallise dans un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol pour obtenir 0,49 g (1,4 mmoles) de cristaux blancs.

LC-MS : M+H = 352

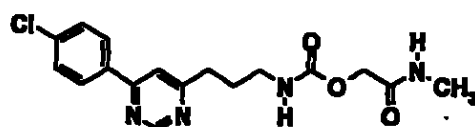
PF(°C) : 158-160°C

35 RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,75 (d, 2H) ; 7,45 (d, 2H) ; 5,35 (s, 1H) ; 6.10 (large s, 1H) ; 5.00 (large s, 1H) ; 4.60 (s,

2H) ; 3,35 (m, 2H) ; 2,85 (m+d, 5H) ; 2,05 (m, 2H).

Exemple 5 (composé n°20)

(3-[6-(4-chlorophényl)pyrimidin-4-yl]propyl)carbamate de 2-
5 (méthylamino)-2-oxoéthyle



10 5.1. 1-(4-chlorophényl)-6-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)hex-2-yn-1-ol

A une solution de 13,25 g (78,8 mmoles) de 2-(pent-4-yn-1-yloxy)tétrahydro-2H-pyrane dans 130 mL de tétrahydrofurane anhydre refroidie à -78°C sous argon, on ajoute goutte à goutte 61,5 ml d'une solution de n-butyllithium 1,6 M (98,4
15 mmoles) dans l'hexane. On poursuit l'agitation pendant 1 heure à -78°C puis on ajoute goutte à goutte une solution de 12,18 g (86,6 mmoles) de 4-chlorobenzaldéhyde dans 40 ml de tétrahydrofurane. On poursuit l'agitation pendant 2 heures à -78°C puis on réchauffe la solution à 0°C et on la verse sur
20 sur 300 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. On extrait par 450 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique par 50 ml d'eau puis 50 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de sodium et on évapore. On purifie le résidu par
25 chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 70/30 de n-hexane et d'acétate d'éthyle pour obtenir 16,64 g (53,88 mmoles) de produit sous forme d'huile incolore.

30 5.2. 1-(4-chlorophényl)-6-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)hex-2-yn-1-one

On ajoute goutte à goutte une solution de 16,60 g (53,7 mmoles) de 1-(4-chlorophényl)-6-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)hex-2-yn-1-ol, préparé à l'étape 5.1., à une suspension de 93 g (1,07 moles) de dioxyde de manganèse dans 500 ml de

dichlorométhane refroidie par un bain de glace. On poursuit l'agitation pendant 1,5 heure puis on filtre sur célite et on rince par du dichlorométhane. On évapore les filtrats pour obtenir 16,3 g (53,1 mmoles) de produit sous forme d'huile jaunâtre.

5.3. 4-(4-chlorophényl)-6-[3-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]pyrimidine

On agite à 40°C pendant 5 heures un mélange de 3,60 g (11,73 mmoles) de 1-(4-chlorophényl)-6-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)hex-2-yn-1-one, préparé à l'étape 5.2., de 9,45 g (117 mmoles) de chlorhydrate de formamidine et de 25 g (234 mmoles) de carbonate de sodium en suspension dans 108 ml d'acétonitrile et 0,1 ml d'eau. On reprend ensuite par 600 ml d'eau et 400 ml d'une solution aqueuse saturée en carbonate de sodium. On décante la phase organique, on la lave par 200 ml d'eau et 200 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium et on l'évapore. On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 70/30 de n-hexane et d'acétate d'éthyle pour obtenir 3,22 g (9,67 mmoles) de produit sous forme d'huile jaunâtre.

5.4. 3-[6-(4-chlorophényl)pyrimidin-4-yl]propan-1-ol

On dissout 3,22 g (9,67 mmoles) de 4-(4-chlorophényl)-6-[3-(tétrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]pyrimidine, préparé à l'étape 5.3., dans 32 ml de méthanol et on ajoute 16 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane. On agite 1,5 heures à température ambiante puis on ajoute par portion 150 ml d'une solution aqueuse à demi-saturée en hydrogénocarbonate de sodium. On extrait par 350 ml d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique par 50 ml d'eau et 50 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore pour obtenir 2,33 g (9,36 mmoles) de produit sous forme de solide blanc.

PF(°C) : 75-76°C

5.5. 3-{3-[6-(4-chlorophényl)pyrimidin-4-yl]propyl}-1,3-oxazolidine-2,4-dione

A une solution de 0,111 g (0,44 mmoles) de 3-[6-(4-chlorophényl)pyrimidin-4-yl]propan-1-ol, préparé à l'étape 5.4., de 0,077 g (0,76 mmoles) de 1,3-oxazolidine-2,4-dione et de 0,235 g (0,89 mmoles) de triphénylphosphine dans 4 ml de tétrahydrofurane, refroidie par un bain de glace, on ajoute 0,4 ml d'une solution à 40% de azodicarboxylate de diéthyle (0,9 mmoles) dans le toluène. On agite ensuite pendant une nuit à température ambiante. On reprend par un mélange d'acétate d'éthyle et d'eau. On lave la phase organique par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore. On purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 97/3 de dichlorométhane et de méthanol pour obtenir 0,117 g (0,35 mmoles) de produit sous forme solide.

5.6. {3-[6-(4-chlorophényl)pyrimidin-4-yl]propyl}carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

On redissout 0,113 g (0,34 mmoles) de 3-{3-[6-(4-chlorophényl)pyrimidin-4-yl]propyl}-1,3-oxazolidine-2,4-dione, préparé à l'étape 5.5., dans un mélange de 4 ml d'éthanol, 1 ml de méthanol et 1 ml de dichlorométhane. On ajoute 2 ml d'une solution 8M de méthylamine (16 mmoles) dans l'éthanol. On agite pendant 2 heures à température ambiante puis on évapore. On reprend le résidu solide par du diéthyléther pour obtenir 0,127 g (0,34 mmoles) de produit sous forme de solide blanc.

LC-MS : M+H = 363

PF(°C) : 147-149°C

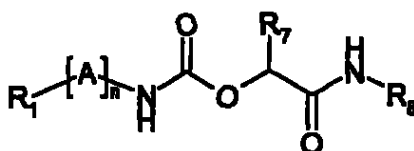
RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 9,15 (s, 1H) ; 8,05 (d, 2H) ; 7,65 (s, 1H) ; 7,55 (d, 2H) ; 6,15 (large s, 1H) ; 5,30 (large s, 1H) ; 4,55 (s, 2H) ; 3,35 (m, 2H) ; 2,85 (m+d, 5H) ; 2,10 (m, 2H).

Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques et les

propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.
Dans ce tableau :

- tous les composés sont sous forme de base libre,
 - i-propyl, n-butyle et t-butyle représentent respectivement
5. des groupes isopropyle, butyle linéaire et tertibutyle.

Tableau 1



(I)

n°	R ₁	[A] _n	R ₇	R ₈	PF °C (M+H)
1.	5-phénylpyridin-2-yl	CH ₂	H	CH ₃	136-138
2.	5-phénylpyridin-2-yl	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	(314)
3.	6-phénylpyridin-3-yl	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	130-132
4.	6-phénylpyridazin-3-yl	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	159-161
5.	2-phénylpyrimidin-5-yl	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	125-127
6.	5-phénylpyrimidin-2-yl	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	150-152
7.	6-(4-Cl-phényl)-pyrimidin-4-yl	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	139-141
8.	6-(4-Cl-phényl)-2-méthyl- pyrimidin-4-yl	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	140-142
9.	6-(4-Cl-phényl)-2-(diméthylamino)- pyrimidin-4-yl	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	131-133
10.	Isoquinolin-7-yl	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	134-136
11.	4-phénylimidazol-1-yl	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	111-113
12.	2-phényloxazol-4-yl	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	94-98
13.	5-(4-Cl-phényl)-isoxazol-3-yl	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	150-152
14.	3-(4-Cl-phényl)-1-méthyl-1H- pyrazol-5-yl	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	125-127
15.	5-phényl-1,2,4-oxadiazol-3-yl	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	131-135
16.	pyridin-2-yl	(CH ₂) ₃	H	H	114-115
17.	pyridin-3-yl	(CH ₂) ₃	H	H	105-107
18.	pyridin-4-yl	(CH ₂) ₃	H	H	161-162
19.	pyrimidin-5-yl	(CH ₂) ₃	H	H	119-121
20.	6-(4-Cl-phényl)-pyrimidin-4-yl	(CH ₂) ₃	H	CH ₃	147-149
21.	6-(4-Cl-phényl)-2-méthyl- pyrimidin-4-yl	(CH ₂) ₃	H	CH ₃	(377)
22.	6-(4-Cl-phényl)-2-(diméthylamino)- pyrimidin-4-yl	(CH ₂) ₃	H	CH ₃	150-152

n°	R ₁	[A] _n	R ₇	R ₈	PF °C (M+H)
23.	quinolin-2-yl	(CH ₂) ₃	H	H	117-119
24.	quinolin-4-yl	(CH ₂) ₃	H	H	150-152
25.	isoquinolin-1-yl	(CH ₂) ₃	H	H	123-124
26.	isoquinolin-4-yl	(CH ₂) ₃	H	H	154-156
27.	5-(4-Cl-phényl)-isoxazol-3-yl	(CH ₂) ₃	H	CH ₃	138-140
28.	3-(4-Cl-phényl)-isoxazol-5-yl	(CH ₂) ₃	H	H	176-178
29.	3-(4-Cl-phényl)-isoxazol-5-yl	(CH ₂) ₃	H	CH ₃	158-160
30.	3-(4-phényl-phényl)-isoxazol-5-yl	(CH ₂) ₃	H	CH ₃	198-200
31.	3-(naphtalèn-2-yl)-isoxazol-5-yl	(CH ₂) ₃	H	CH ₃	143-145
32.	3-(4-Cl-phényl)1-méthyl-1H-pyrazol-5-yl	(CH ₂) ₃	H	CH ₃	(365)
33.	4-phénylimidazol-1-yl	(CH ₂) ₃	H	CH ₃	96-98
34.	benzimidazol-1-yl	(CH ₂) ₃	H	CH ₃	154-156
35.	pyridin-2-yl	(CH ₂) ₄	H	H	141-143
36.	pyridin-3-yl	(CH ₂) ₄	H	H	131-133
37.	pyridin-4-yl	(CH ₂) ₄	H	H	124-126
38.	pyrimidin-5-yl	(CH ₂) ₄	H	H	139-141
39.	6-(4-Cl-phényl)-pyrimidin-4-yl	(CH ₂) ₄	H	CH ₃	101-103
40.	6-(4-Cl-phényl)-2-méthyl-pyrimidin-4-yl	(CH ₂) ₄	H	CH ₃	118-120
41.	6-(4-Cl-phényl)-2-cyclopropyl-pyrimidin-4-yl	(CH ₂) ₄	H	CH ₃	118-120
42.	6-(4-Cl-phényl)-2-(diméthylamino)-pyrimidin-4-yl	(CH ₂) ₄	H	CH ₃	120-122
43.	quinolin-2-yl	(CH ₂) ₄	H	H	131-133
44.	quinolin-4-yl	(CH ₂) ₄	H	H	(302)
45.	isoquinolin-1-yl	(CH ₂) ₄	H	H	119-121
46.	isoquinolin-4-yl	(CH ₂) ₄	H	H	154-156
47.	5-(4-Cl-phényl)-isoxazol-3-yl	(CH ₂) ₄	H	CH ₃	130-132
48.	3-(4-Cl-phényl)-isoxazol-5-yl	(CH ₂) ₄	H	CH ₃	138-140
49.	3-(4-phényl-phényl)-isoxazol-5-yl	(CH ₂) ₄	H	CH ₃	183-185
50.	3-(naphtalèn-2-yl)-isoxazol-5-yl	(CH ₂) ₄	H	CH ₃	158-160
51.	3-(4-Cl-phényl)1-méthyl-1H-pyrazol-5-yl	(CH ₂) ₄	H	CH ₃	144-146
52.	4-phénylimidazol-1-yl	(CH ₂) ₄	H	H	113-115
53.	4-phénylimidazol-1-yl	(CH ₂) ₄	H	CH ₃	109-111
54.	benzimidazol-1-yl	(CH ₂) ₄	H	CH ₃	114-116
55.	indol-1-yl	(CH ₂) ₄	H	H	100-102
56.	indol-1-yl	(CH ₂) ₄	H	CH ₃	64-67
57.	pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl	(CH ₂) ₄	H	H	102-104
58.	pyrrolo[2,3-b]pyridin-1-yl	(CH ₂) ₄	H	CH ₃	52-54
59.	tétrahydroisoquinolin-2-yl	(CH ₂) ₄	H	CH ₃	(320)
60.	2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl	(CH ₂) ₄	H	H	(320)

n°	R ₁	[A] _n	R ₇	R ₈	PF °C (M+H)
61.	2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl	(CH ₂) ₄	H	CH ₃	(334)
62.	pyridin-2-yl	(CH ₂) ₅	H	H	77-79
63.	pyridin-4-yl	(CH ₂) ₅	H	H	155-157
64.	pyrimidin-5-yl	(CH ₂) ₅	H	H	115-117
65.	quinolin-2-yl	(CH ₂) ₅	H	H	(316)
66.	quinolin-4-yl	(CH ₂) ₅	H	H	115-117
67.	isoquinolin-1-yl	(CH ₂) ₅	H	H	134-135
68.	isoquinolin-4-yl	(CH ₂) ₅	H	H	(316)
69.	naphtalèn-1-yl	C=CCH ₂	H	H	132-134
70.	naphtalèn-1-yl	C≡CCH ₂	H	CH ₃	107-109
71.	naphtalèn-1-yl	C=C(CH ₂) ₃	H	H	105-108
72.	naphtalèn-1-yl	C=C(CH ₂) ₃	H	CH ₃	73-76
73.	4-F-naphtalèn-1-yl	C=C(CH ₂) ₃	H	CH ₃	96-98
74.	3-(pyridin-3-yl)-isoxazol-5-yl	(CH ₂) ₃	H	CH ₃	133-135
75.	3-(4-méthoxy-naphtalèn-1-yl)- isoxazol-5-yl	(CH ₂) ₃	H	CH ₃	95-97

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 Tris-HCl 10mM (pH 8,0) contenant 150 mM NaCl et 1 mM EDTA. La réaction enzymatique est ensuite conduite dans 70 µl 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 1-³H] (activité spécifique de 15-20 Ci/mmol) diluée à 10 µM avec de l'anandamide froide et la préparation membranaire (400 µg tissu congelé par essai). Après

10

15

20

15 minutes à 25°C, la réaction enzymatique est arrêtée par addition de 140 µL de chloroforme/méthanol (2 :1). Le mélange est agité 10 minutes puis centrifugé pendant 15 minutes à 3500g. Un aliquot (30 µL) de la phase aqueuse
5 contenant l'éthanolamine [$1\text{-}^3\text{H}$] 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
10 0,001 et 1 µM.

Par exemple, le composé n° 68 du tableau présente une CI_{50} de 0,267 µM.

15 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
20 (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
25 administrés par voie orale (p.o.) ou par voie intrapéritonéale (i.p.) 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
30 PBQ, dans une gamme de doses comprise entre 1 et 30 mg/kg. Par exemple, le composé n° 48 du tableau réduit de 53% et de 62% le nombre d'étirements induits par le PBQ, à la dose de 10 mg/kg p.o., respectivement à 60 minutes et à 120 minutes.

35 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 N-arachidonoyléthanolamine (anandamide), la N-palmitoyléthanolamine, la N-oléoyléthanolamine, l'oléamide ou le 2-arachidonoylglycérol. Ces dérivés exercent différentes

5 activités pharmacologiques en interagissant, entre autres, avec les récepteurs cannabinoïdes et vanilloïdes.

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

10 prévention et le traitement des pathologies dans lesquelles les cannabinoïdes endogènes et/ ou tous autres substrats métabolisés par l'enzyme FAAH, sont impliqués.

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

- 15 La douleur notamment les douleurs aiguës ou chroniques de type neurogène : migraine, douleurs neuropathiques incluant les formes associées au virus de l'herpès et au diabète ;
les douleurs aiguës ou chroniques associées aux maladies inflammatoires : arthrite, arthrite rhumatoïde, ostéoarthrite,
- 20 spondylite, goutte, vascularite, maladie de Crohn, syndrome du colon irritable ;
les douleurs aiguës ou chroniques périphériques ;
les vertiges, les vomissements, les nausées en particulier celles consécutives à une chimiothérapie ;
- 25 les troubles du comportement alimentaire en particulier les anorexies et cachexies de diverses natures ;
les pathologies neurologiques et psychiatriques : tremblements, dyskinésies, dystonies, spasticité, comportements compulsifs et obsessionnels, syndrome de
- 30 Tourette, toutes les formes de dépression et d'anxiété de toute nature et origine, troubles de l'humeur, psychoses ;
les maladies neuro-dégénératives aiguës et chroniques : maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, démence sénile, chorée de Huntington, lésions liées à l'ischémie cérébrale et
- 35 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, neuroépithéliomes, 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 d'un composé 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 selon l'invention. 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
5 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
10 d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale ou vaginale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades ou lotions.

15

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

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

25

Les dites 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.

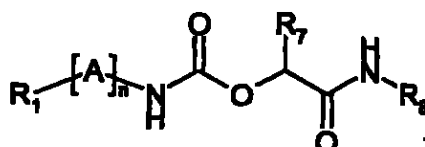
30 Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration; le
35 poids et la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

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

5

Revendications

1. Composé répondant à la formule générale (I)



5

(I)

dans laquelle

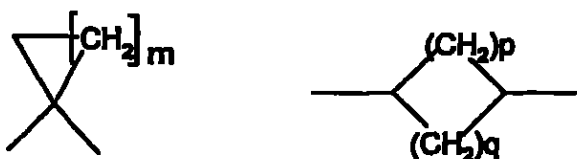
A est choisi parmi un ou plusieurs groupes X, Y et/ou Z ;

X représente un groupe méthylène éventuellement substitué par
un ou deux groupes C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle ou
C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkylène ;

Y représente soit un groupe C₂-alcényle éventuellement
substitué par un ou deux groupes C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle
ou C₃₋₇-cycloalkyl-C₁₋₃-alkylène ; soit un groupe

C₂-alcynyle ;

Z représente un groupe de formule :



m représente un nombre entier allant de 1 à 5 ;

p et q représentent des nombres entiers et sont définis tels
que p+q soit un nombre allant de 1 à 5 ;

n représente un nombre entier allant de 1 à 7 ;

R₁ représente un groupe R₂ éventuellement substitué par un ou
plusieurs groupes R₃ et/ou R₄ ;

R₂ représente un groupe choisi parmi un pyridinyle,
pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle, triazinyle, pyrrolyle,
furanyle, thiényle, imidazolyle, oxazolyle, thiazolyle,
pyrazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, oxadiazolyle,
thiadiazolyle, triazolyle, tétrazolyle, naphthalényle,

- quinolinyle, tétrahydroquinolinyle, isoquinolinyle, tétrahydroisoquinolinyle, 2-oxo-3,4-dihydroquinolinyle, 1-oxo-3,4-dihydroisoquinolinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, phthalazinyle, cinnolinyle, naphthyridinyle, benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, benzothièneyle, dihydrobenzothièneyle, indolyle, indolinyle, indazolyle, isoindolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, benzothiazolyle, benzisothiazolyle, benzotriazolyle, benzoxadiazolyle, benzothiadiazolyle, pyrrolopyridinyle, furopyridinyle, thiènoppyridinyle, imidazopyridinyle, oxazolopyridinyle, thiazolopyridinyle, pyrazolopyridinyle, isoxazolopyridinyle, isothiazolopyridinyle ;
- R_3 représente un groupe choisi parmi les atomes d'halogènes, les groupes cyano, nitro, C_{1-6} -alkyle, C_{3-7} -cycloalkyle, C_{1-6} -alcoxy, hydroxyle, C_{1-6} -thioalkyle, C_{1-6} -fluoroalkyle, C_{1-6} -fluoroalcoxy, C_{1-6} -fluorothioalkyle, NR_5R_6 , NR_5COR_6 , $NR_5CO_2R_6$, $NR_5SO_2R_6$, COR_5 , CO_2R_5 , $CONR_5R_6$, SO_2R_5 , $SO_2NR_5R_6$, -O-(C_{1-3} -alkylène)-O et phényle, le groupe phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ;
- R_4 représente un groupe choisi parmi les groupes phényle, phényloxy, benzyloxy, naphthalèneyle, pyridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle ; le ou les groupes R_4 pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes R_3 identiques ou différents l'un de l'autre ;
- R_5 et R_6 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle, ou forment avec le ou les atomes qui les portent un cycle choisi parmi un cycle azétidine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine, thiomorpholine, azépine ou pipérazine, ce cycle étant éventuellement substitué par un groupe C_{1-6} -alkyle ou benzyle ;
- R_7 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle ;
- R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle, C_{3-7} -cycloalkyle, C_{3-7} -cycloalkyle- C_{1-3} -alkylène ;
- à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou

de solvat.

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

5 A est choisi parmi un ou plusieurs groupes X et/ou Y ;

X représente un groupe méthylène;

Y représente un groupe C₂-alcynylène ;

n représente un nombre entier allant de 1 à 5 ;

10 R₁ représente un groupe R₂ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R₃ et/ou R₄ ;

R₂ représente un groupe choisi parmi un pyridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, imidazolyle, oxazolyle, pyrazolyle, isoxazolyle, oxadiazolyle, naphthalényle, quinolinyle, isoquinolinyle, dihydroisoquinolinyle, 2-oxo-3,4-
15 dihydroquinolinyle, indolyle, benzimidazolyle, pyrrolopyridinyle ;

R₃ représente un groupe choisi parmi les atomes d'halogènes, les groupes C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₁₋₆-alcoxy, NR₅R₆ et phényle ;

20 R₄ représente un groupe choisi parmi les groupes phényle, naphthalényle, pyridinyle ; le ou les groupes R₄ pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes R₃ identiques ou différents l'un de l'autre ;

25 R₅ et R₆ représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe C₁₋₆-alkyle ;

R₇ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle ;

R₈ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène ;

30 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 :

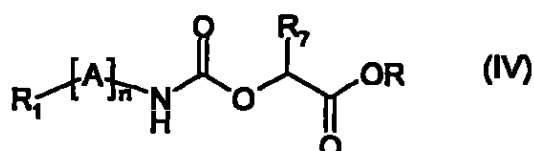
35 R₂ représente un groupe choisi parmi un pyridinyle, pyrimidinyle, oxazolyle, isoxazolyle, naphthalényle, quinolinyle, isoquinolinyle.

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

R_7 représente un atome d'hydrogène ;

- 5 R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle ;
à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat .

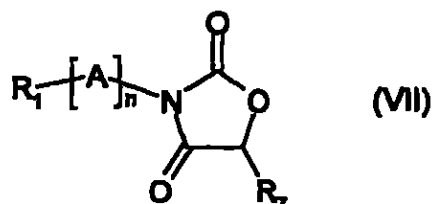
5. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, comprenant l'étape consistant à transformer le carbamate-ester de formule générale (IV)



- dans laquelle A, n, R_1 et R_7 sont tels que définis dans la formule (I) selon la revendication 1 et R représente un groupe méthyle ou éthyle,

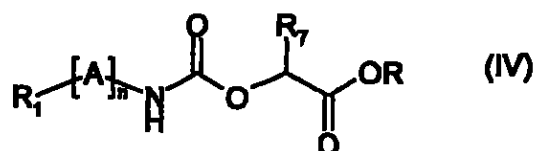
15 par aminolyse au moyen d'une amine de formule générale R_8NH_2 dans laquelle R_8 est tel que défini dans la formule (I) selon la revendication 1.

6. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, comprenant l'étape



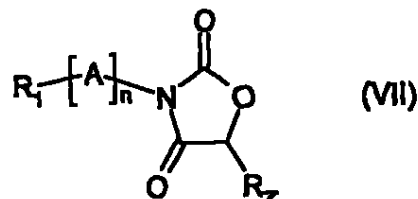
consistant à transformer le dérivé oxazolidine-dione de
 5 formule générale (VII)
 dans laquelle A, n, R₁ et R₇ sont tels que définis dans la
 formule (I) selon la revendication 1,
 par aminolyse au moyen d'une amine de formule générale R₆NH₂
 dans laquelle R₆ est tel que défini dans la formule (I) selon
 10 la revendication 1.

7. Composé répondant à la formule générale (IV),



dans laquelle A, n, R₁ et R₇ sont tels que définis dans la
 formule (I) selon la revendication 1 et R représente un groupe
 15 méthyle ou éthyle, les composés suivants étant exclus :
 - 2-(((2-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)ethyl)amino)carbonyl)-
 oxy]propanoate d'éthyle ;
 - 2-(((2-[5-(phenylmethoxy)-1H-indol-3-yl]ethyl)amino)-
 carbonyl]oxy]propanoate d'éthyle.

8. Composé répondant à la formule générale (VII),



dans laquelle A, n, R₁ et R₇ sont tels que définis dans la formule (I) selon la revendication 1, les composés suivants

5 étant exclus :

- iodure de 2-[2-(2,4-dioxo-3-oxazolidinyl)éthyl]-1-méthylpyridinium ;
- iodure de 2-[2-(2,4-dioxo-3-oxazolidinyl)éthyl]-5-éthyl-1-méthylpyridinium ;
- 10 - iodure de 4-[2-(2,4-dioxo-3-oxazolidinyl)éthyl]-1-méthylpyridinium ;
- chlorhydrate de 5-méthyl-3-[2-(4-pyridinyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;
- chlorhydrate de 5-méthyl-3-[2-(2-pyridinyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;
- 15 - 3-(5-imidazo[1,2-a]pyridin-5-ylpentyl)-2,4-oxazolidinedione;
- 3-[2-(5-méthyl-4-thiazolyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;
- 3-[2-(1H-pyrrol-2-yl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;
- 20 - 3-[2-(2-thiènyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;
- 3-[3-(2-thiènyl)propyl]-2,4-oxazolidinedione;
- 3-[4-(2-thiènyl)butyl]-2,4-oxazolidinedione;
- 5-méthyl-3-[2-(2-thiènyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;
- 5-éthyl-3-[2-(2-thiènyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;
- 25 - 3-[2-(3-thiènyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;
- 3-[2-(5-méthyl-2-thiènyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;
- 3-[2-(5-acétyl-2-thiènyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;
- 3-[2-(5-bromo-2-thiènyl)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;
- 5-[2-(2,4-dioxo-3-oxazolidinyl)éthyl]-2-
- 30 thiophénecarboxaldéhyde;

- 3-[3-(1-indoliny)propyl]-2,4-oxazolidinedione;
- 3-[3-(1-indoliny)propyl]-5-méthyl-2,4-oxazolidinedione;
- 3-[2-(2-pyridiny)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;
- 3-[2-(5-éthyl-2-pyridiny)éthyl]-5-méthyl-2,4-
- 5 oxazolidinedione;
- 5-éthyl-3-[2-(5-éthyl-2-pyridiny)éthyl]-2,4-
- oxazolidinedione;
- 3-[2-(5-éthyl-2-pyridiny)éthyl]-5-isopropyl-2,4-
- oxazolidinedione;
- 10 - 3-[2-(4-pyridiny)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;
- 5-éthyl-3-[2-(4-pyridiny)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;
- 5-éthyl-3-[2-(2-pyridiny)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;
- 5-isopropyl-3-[2-(4-pyridiny)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;
- 5-isopropyl-3-[2-(2-pyridiny)éthyl]-2,4-oxazolidinedione;
- 15 - 3-[2-(5-éthyl-2-pyridiny)éthyl]-2,4-oxazolidinedione.

9. Composition pharmaceutique contenant au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, 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 4, 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 4, 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 4, à l'état de base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, pour la
5 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,
10 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
15 affections oculaires, les affections pulmonaires, les maladies gastro-intestinales ou l'incontinence urinaire.

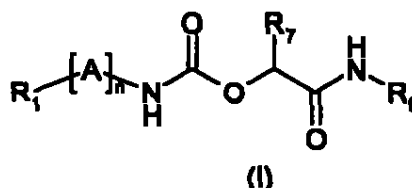
DERIVADOS DE HETEROARIL-ALQUILCARBAMATOS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA FAAH

La invención tiene por objeto los derivados de aril y heteroaril-alquilcarbamatos, su preparación y su aplicación en terapéutica.

- 5 Se conocen derivados de fenilalquilcarbamatos y de dioxan-2-alquilcarbamatos, descritos respectivamente en los documentos FR2850377 A y WO2004/020430 A2, inhibidores de la enzima FAAH (Fatty Acid Amido Hydrolase).

Todavía existe una necesidad de encontrar y desarrollar productos inhibidores de la enzima FAAH. Los compuestos de la invención responden a este objetivo.

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



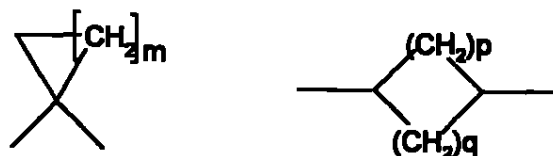
en la que

A se elige entre uno o varios grupos X, Y y/o Z;

- 15 X representa un grupo metileno sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo-C₁₋₄, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquilo-C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₃;

Y representa bien un grupo alquilenos-C₂ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo-C₁₋₄, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquilo-C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₃; bien un grupo alquilenos-C₂;

Z representa un grupo de fórmula:



- 20 m representa un número entero que va de 1 a 5;

p y q representan números enteros y se definen de forma que p+q sea un número que va de 1 a 5;

n representa un número entero que va de 1 a 7;

- 25 R₁ representa un grupo R₂ sustituido opcionalmente con uno o varios grupos R₃ y/o R₄;

R₂ representa un grupo elegido entre piridinilo, pirimidinilo, piridacinilo, piracinilo, triacnilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo,

isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, naftalenilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 2-oxo-3,4-dihidroquinolinilo, 1-oxo-3,4-dihidroisoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalacínilo, cinolinilo, naftiridinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, oxazopiridinilo, tiazopiridinilo, pirazopiridinilo, isoxazopiridinilo o isotiazopiridinilo;

R_3 representa un grupo elegido entre átomos de halógenos, grupos clavo, nitro, alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , alcoxi- C_{1-6} , hidroxilo, tioalquilo- C_{1-6} , fluoroalquilo- C_{1-6} , fluoroalcoxi- C_{1-6} , fluorotioalquilo- C_{1-6} , NR_5R_6 , NR_5COR_6 , $NR_5CO_2R_6$, $NR_5SO_2R_6$, COR_5 , CO_2R_6 , $CONR_5R_6$, SO_2R_6 , $SO_2NR_5R_6$, $-O-(alquilen-C_{1-3})-O$ y fenilo, estando el grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno;

R_4 representa un grupo elegido entre los grupos fenilo, feniloxi, benciloxi, naftalenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridacínilo o piracínilo; pudiendo estar sustituidos el o los grupos R_4 con uno o varios grupos R_3 idénticos o diferentes el uno del otro;

R_5 y R_6 representan de manera independiente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} , o forman con el o los átomos que los contienen un ciclo elegido entre un ciclo azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, azepina o piperacina, estando este ciclo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo- C_{1-6} o bencilo;

R_7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} ;

R_8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , cicloalquilo- C_{3-7} -alquilen- C_{1-3} .

En el marco de la invención, los compuestos de fórmula general (I) pueden por lo tanto comprender varios grupos A idénticos o diferentes entre sí.

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

A se elige entre uno o varios grupos X y/o Y;

X representa un grupo metileno;

Y representa un grupo alquilileno- C_2 ;

n representa un número entero que va de 1 a 5 ;

R_1 representa un grupo R_2 sustituido opcionalmente con uno o varios grupos R_3 y/o R_4 ;

R_2 representa un grupo elegido entre piridinilo, pirimidinilo, piridacínilo, imidazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, dihydroisoquinolinilo, 2-oxo-3,4-dihidroquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo o pirrolopiridinilo;

R_3 representa un grupo elegido entre átomos de halógenos, más particularmente átomos de cloro y flúor, grupos alquilo- C_{1-6} , más particularmente metilo, cicloalquilo- C_{3-7} , más particularmente ciclopropilo, alcoxi- C_{1-6} , más particularmente metoxi, NR_5R_6 y fenilo;

R_4 representa un grupo elegido entre los grupos fenilo, naftalenilo o piridinilo; 5
pudiendo estar sustituidos el o los grupos R_4 con uno o varios grupos R_3 idénticos o diferentes el uno del otro;

R_5 y R_6 representan de manera independiente el uno del otro un grupo alquilo- C_{1-6} , más particularmente metilo;

R_7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} ;

10 R_8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} o cicloalquilo- C_{3-7} -alquileno- C_{1-3} .

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

15 A, X, Y, Z, m, p, q, n, R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son tales como se han definido en la fórmula general (I) o en el primer subgrupo tal como se ha definido anteriormente, y R_2 representa un grupo elegido entre piridinilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, naftalenilo, quinolinilo o isoquinolinilo.

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

20 A, X, Y, Z, m, p, q, n, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son tales como se han definido en la fórmula general (I) o en los subgrupos tales como se han definido anteriormente;

R_7 representa un átomo de hidrógeno;

R_8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} , más particularmente metilo.

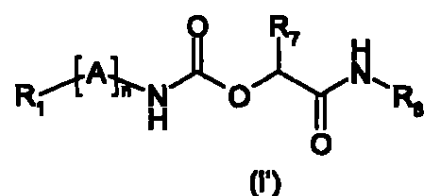
25 Entre los compuestos de los subgrupos definidos anteriormente, se pueden citar los compuestos siguientes:

- [(5-fenilpiridin-2-il)méthyl]carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 2-(5-fenilpiridin-2-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 2-(6-fenilpiridin-3-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 30 - 2-(2-fenilpirimidin-5-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 2-(5-fenilpirimidin-2-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 2-[6-(4-clorofenil)-pirimidin-4-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 2-[6-(4-clorofenil)-2-metil-pirimidin-4-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 35 - 2-[6-(4-clorofenil)-2-(dimetilamino)-pirimidin-4-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

- (2-isoquinolin-7-iletil)carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 2-[5-(4-clorofenil)-isoxazol-3-il]etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- (3-piridin-2-ilpropil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- 5 - (3-piridin-3-ilpropil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (3-piridin-4-ilpropil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (3-pirimidin-5-ilpropil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- 3-[6-(4-clorofenil)-pirimidin-4-il]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 3-[6-(4-clorofenil)-2-metil-pirimidin-4-il]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-
- 10 oxoetilo
- 3-[6-(4-clorofenil)-2-(dimetilamino)-pirimidin-4-il]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- (3-quinolin-2-ilpropil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (3-quinolin-4-ilpropil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- 15 - (3-isoquinolin-1-ilpropil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (3-isoquinolin-4-ilpropil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- 3-[5-(4-clorofenil)-isoxazol-3-il]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 3-[3-(4-clorofenil)-isoxazol-5-il]propilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- 3-[3-(4-clorofenil)-isoxazol-5-il]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 20 - 3-[3-(4-fenil-fenil)-isoxazol-5-il]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 3-[3-(naftalen-2-il)-isoxazol-5-il]propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- (4-piridin-2-ilbutil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (4-piridin-3-ilbutil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (4-piridin-4-ilbutil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- 25 - (4-pirimidin-5-ilbutil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- 4-[6-(4-clorofenil)-pirimidin-4-il]butilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 4-[6-(4-clorofenil)-2-metil-pirimidin-4-il]butilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 4-[6-(4-clorofenil)-2-ciclopropil-pirimidin-4-il]butilcarbamato de 2-(metilamino)-
- 30 2-oxoetilo
- 4-[6-(4-clorofenil)-2-(dimetilamino)-pirimidin-4-il]butilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- (4-quinolin-2-ilbutil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (4-quinolin-4-ilbutil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- 35 - (4-isoquinolin-1-ilbutil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (4-isoquinolin-4-ilbutil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo

- 4-[5-(4-clorofenil)-isoxazol-3-il]butilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 4-[3-(4-clorofenil)-isoxazol-5-il]butilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 4-[3-(4-fenil-fenil)-isoxazol-5-il]butilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 4-[3-(naftalen-2-il)-isoxazol-5-il]butilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 5 - (5-piridin-2-ilpentil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (5-piridin-4-ilpentil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (5-pirimidin-5-ilpentil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (5-quinolin-2-ilpentil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (5-quinolin-4-ilpentil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- 10 - (5-isoquinolin-1-ilpentil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (5-isoquinolin-4-ilpentil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (3-naftalen-1-ilprop-2-in-1-il)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (3-naftalen-1-ilprop-2-in-1-il)carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- (5-naftalen-1-ilpent-4-in-1-il)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- 15 - (5-naftalen-1-ilpent-4-in-1-il)carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- [5-(4-fluoro-naftalen-1-il)pent-4-in-1-il]carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- [3-(piridin-3-il)-isoxazol-5-ilpropil]carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- [3-(4-metoxinaftalen-1-il)-isoxazol-5-ilpropil]carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

20 Entre los compuestos de fórmula general (I), una subfamilia de compuestos está constituida por compuestos que responden a la fórmula general (I'):



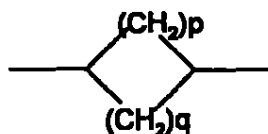
en la que:

A se elige entre uno o varios grupos X, Y y/o Z;

25 X representa un grupo metileno sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquilo-C₃₋₇-alquileno-C₁₋₃;

Y representa bien un grupo alquenileno-C₂ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquilo-C₃₋₇-alquileno-C₁₋₃; bien un grupo alquinileno-C₂;

30 Z representa un grupo de fórmula:



m representa un número entero que va de 1 a 5;

p y q representan números enteros y se definen de forma que $p+q$ sea un número que va de 1 a 5;

n representa un número entero que va de 1 a 7;

5 R_1 representa un grupo R_2 sustituido opcionalmente con uno o varios grupos R_3 y/o R_4 ;

R_2 representa un grupo elegido entre piridinilo, pirimidinilo, piridacinilo, piracínilo, triacínilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, naftalenilo, quinolinilo, 10 tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, 2-oxo-3,4-dihidroquinolinilo, 1-oxo-3,4-dihidroisoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalacínilo, cinolinilo, naftiridinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, pirrolopiridinilo, 15 furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, pirazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo o isotiazolopiridinilo;

R_3 representa un grupo elegido entre átomos de halógenos o grupos ciano, nitro, alquilo- C_{1-8} , alcoxi- C_{1-8} , hidroxilo, tioalquilo- C_{1-8} , fluoroalquilo- C_{1-8} , fluoroalcoxi- C_{1-8} , fluorotioalquilo- C_{1-8} , NR_5R_6 , NR_5COR_6 , $NR_5CO_2R_6$, $NR_5SO_2R_6$, COR_5 , CO_2R_5 , $CONR_5R_6$, 20 SO_2R_5 , $SO_2NR_5R_6$, o $-O-(alquilen-C_{1-8})-O$;

R_4 representa un grupo elegido entre los grupos fenilo, feniloxi, benciloxi, naftalenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridacinilo o piracínilo; pudiendo estar sustituidos el o los grupos R_4 con uno o varios grupos R_3 idénticos o diferentes el uno del otro;

R_5 y R_6 representan de manera independiente el uno del otro un átomo de 25 hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-8} , o forman con el o los átomos que los contienen un ciclo elegido entre un ciclo azetidina, pirrolidina, piperidina, morfollina, tiomorfollina, azepina o piperacina, estando este ciclo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo- C_{1-8} o bencilo;

R_7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-8} ;

R_8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-8} o cicloalquilo- C_{3-7} , 30 cicloalquilo- C_{3-7} -alquilen- C_{1-8} .

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

A se elige entre uno o varios grupos X y/o Y;

X representa un grupo metileno;

Y representa un grupo alquinileno-C₂;

n representa un número entero que va de 1 a 5 ;

- 5 R₁ representa un grupo R₂ sustituido opcionalmente con uno o varios grupos fenilo, más particularmente con un fenilo;

R₂ representa un grupo elegido entre piridinilo, pirimidinilo, piridacinilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, 2-oxo-3,4-dihidroquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo o pirrolopiridinilo;

- 10 R₇ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆;

R₈ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquilo-C₃₋₇-alquileno-C₁₋₃.

Entre los compuestos de fórmula general (I'), un segundo subgrupo de compuestos está constituido por compuestos para los que:

- 15 A, n y R₁ son tales como se han definido en el primer subgrupo definido anteriormente;

R₇ representa un átomo de hidrógeno;

R₈ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆, más particularmente metilo.

- 20 Entre los compuestos de fórmula general (I'), se pueden citar los compuestos siguientes:

- [(5-fenilpiridin-2-il)metil]carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 2-(5-fenilpiridin-2-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 2-(6-fenilpiridin-3-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 25 - 2-(6-fenilpiridacin-3-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 2-(2-fenilpirimidin-5-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 2-(5-fenilpirimidin-2-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- (2-isoquinolin-7-iletíl)carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 30 - 2-(2-fenil-1,3-oxazol-4-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 2-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- (3-piridin-2-ilpropil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (3-piridin-3-ilpropil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (3-piridin-4-ilpropil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- 35 - (3-pirimidin-5-ilpropil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (3-quinolin-2-ilpropil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo

- (3-quinolin-4-ilpropil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (3-isoquinolin-1-ilpropil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (3-isoquinolin-4-ilpropil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- 3-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 5 - 3-(1*H*-bencimidazol-1-il)propilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- (4-piridin-2-ilbutil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (4-piridin-3-ilbutil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (4-piridin-4-ilbutil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (4-pirimidin-5-ilbutil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- 10 - (4-quinolin-2-ilbutil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (4-quinolin-4-ilbutil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (4-isoquinolin-1-ilbutil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (4-isoquinolin-4-ilbutil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- 4-(1*H*-bencimidazol-1-il)butilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 15 - 4-(1*H*-indol-1-il)butilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- 4-(1*H*-indol-1-il)butilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)butilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- 4-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il)butilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)butilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 20 - 4-(2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)butilcarbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- 4-(2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2*H*)-il)butilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- 25 - (5-piridin-2-ilpentil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (5-piridin-4-ilpentil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (5-pirimidin-5-ilpentil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (5-quinolin-2-ilpentil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (5-quinolin-4-ilpentil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (5-isoquinolin-1-ilpentil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (5-isoquinolin-4-ilpentil)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- 30 - (3-naftalen-1-ilprop-2-in-1-il)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (3-naftalen-1-ilprop-2-in-1-il)carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo
- (5-naftalen-1-ilpent-4-in-1-il)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo
- (5-naftalen-1-ilpent-4-in-1-il)carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo.

Los compuestos de fórmula general (I) pueden comprender uno o varios carbonos
 35 asimétricos. Pueden existir en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos
 enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas

racémicas, forman parte de la invención.

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

Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos aceptables desde un punto de vista farmacéutico, aunque 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, es decir, en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Dichos hidratos y solvatos también forman parte de la invención.

En el marco de la invención, se entiende por:

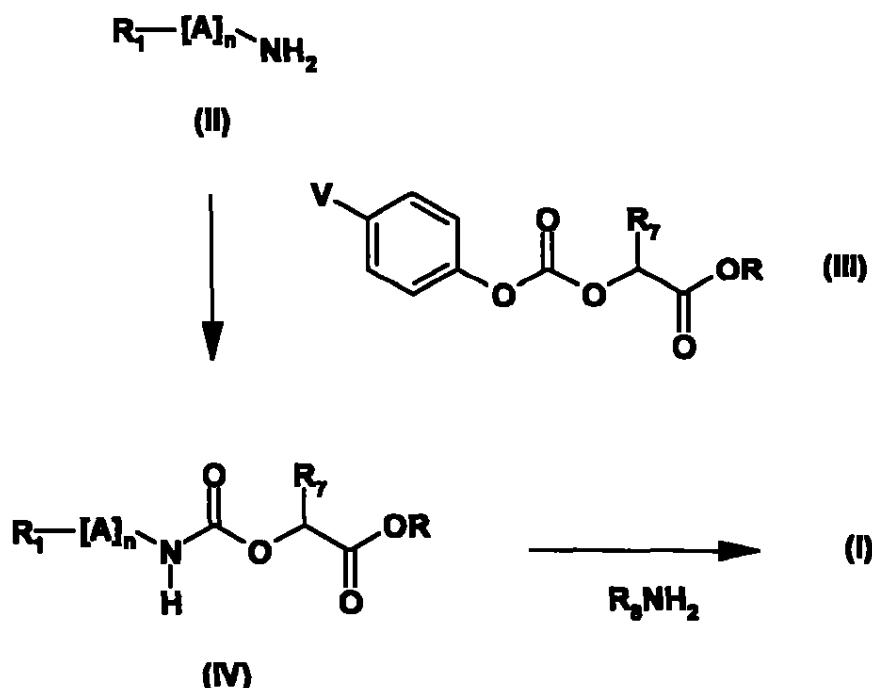
- C_{t-z} donde t y z pueden tener los valores de 1 a 7, una cadena carbonada que puede tener de t a z átomos de carbono, por ejemplo, C_{1-3} una cadena carbonada que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono;
- alquilo, un grupo alifático saturado, lineal o ramificado; por ejemplo, un grupo alquilo- C_{1-6} representa una cadena carbonada de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, pentilo o hexilo;
- alquileno, un grupo alquilo divalente saturado, lineal o ramificado, por ejemplo, un grupo alquileno- C_{1-3} representa una cadena carbonada divalente de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente metileno, etileno, 1-metiletileno o propileno;
- cicloalquilo, un grupo alquilo cíclico, por ejemplo, un grupo cicloalquilo- C_{3-7} representa un grupo carbonado cíclico de 3 a 7 átomos de carbono, más particularmente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo;
- alquenileno, un grupo alifático de 2 carbonos, insaturado divalente, más particularmente etileno;
- alquinileno- C_2 , un grupo $-C\equiv C-$;
- 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 que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de flúor;
- fluoroalcoxi, un grupo alcoxi en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de flúor;

- fluorotioalquilo, un grupo tioalquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de flúor;
- átomo de halógeno, flúor, cloro, bromo o yodo.

Los compuestos de la invención pueden prepararse según diferentes métodos,

5 ilustrados por los esquemas siguientes.

Esquema 1



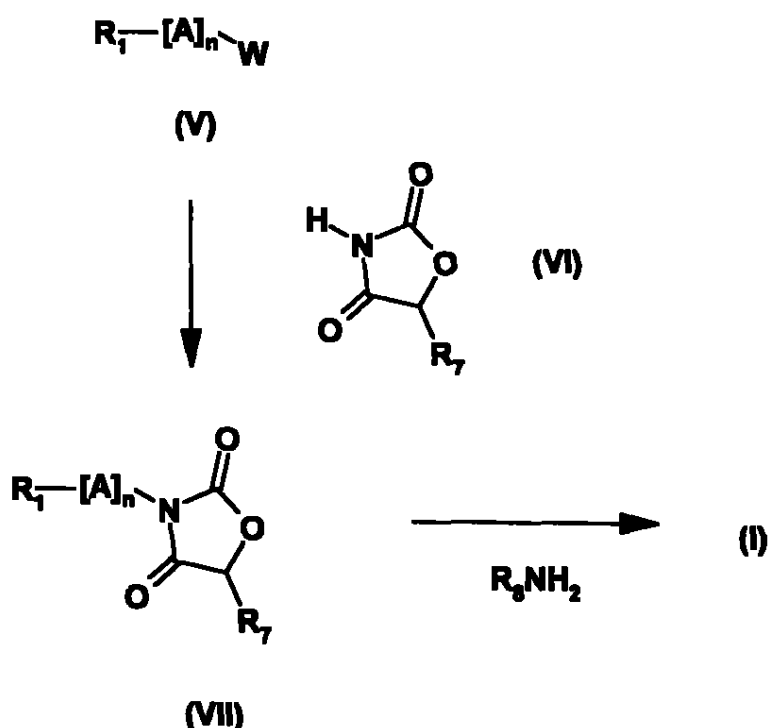
Un primer método (esquema 1) para la obtención de los compuestos de fórmula general (I), consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula general (II), en la que R_1 , A y n son tales como se han definido en la fórmula general (I), con un carbonato de fórmula general (III) en la que V representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitró, R_7 es tal como se ha definido en la fórmula general (I) y R representa un grupo metilo o etilo. El carbamato-éster de fórmula general (IV) obtenido de esta manera se transforma en un compuesto de fórmula general (I), por aminólisis mediante una amina de fórmula general R_6NH_2 en la que R_6 es tal como se ha definido en la fórmula general (I). La reacción de aminólisis puede realizarse en un disolvente tal como metanol o etanol, o en una mezcla de disolventes tales como metanol y tetrahidrofurano.

Otro método (esquema 2) para obtener los compuestos de fórmula general (I), consiste en hacer reaccionar un derivado de fórmula general (V) en la que R_1 , n y A son tales como se han definido en la fórmula general (I) y W representa un grupo hidroxilo,

mesilato, tosilato, o un átomo de cloro, bromo o yodo, con una oxazolidín-diona de estructura general (VI) en la que R_7 es tal como se ha definido en la fórmula general (I), para proporcionar el derivado oxazolidín-diona de estructura general (VII).

- 5 En el caso en el que W represente un grupo hidroxí, la reacción puede realizarse siguiendo las condiciones de Mitsunobu (Synthesis 1981, 1-28), por ejemplo, por acción del azodicarboxilato de dietilo o de diisopropilo en presencia de trietilfosfina. En el caso en el que W represente un átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo mesilato o tosilato, la reacción puede realizarse en presencia de una base tal como 1,1,3,3-tetrametilguanidina, hidruro de sodio o *tert*-butoxido de sodio, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, acetronitrilo o dimetilformamida a una temperatura comprendida entre 0°C y 80°C. El
- 10 derivado oxazolidín-diona de fórmula general (VII) obtenido de esta manera se transforma en un compuesto de fórmula general (I), por aminólisis mediante una amina de fórmula general R_8NH_2 en la que R_8 es tal como se ha definido en la fórmula general (I).

Esquema 2



15

- Los compuestos de fórmula general (I), (IV) y (VII), en la que R_1 representa un grupo de tipo arilo-arilo, arilo-heteroarilo, heteroarilo-arilo o heteroarilo-heteroarilo, también pueden prepararse por reacción de los compuestos de fórmula general (I), (IV) o (VII) correspondientes, para las que R_2 está sustituido con un átomo de cloro, bromo, yodo o
- 20 con un grupo triflato en la posición en la que el grupo R_4 debe introducirse, con un

derivado del ácido aril o heteroaril-borónico siguiendo las condiciones de reacción de Suzuki (Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483) o con un derivado de aril o heteroaril-alquilestannano siguiendo las condiciones de reacción de Stille (Angew. Chem. Int. Ed. 1988, 25, 504-524).

5 Los carbonatos de fórmula general (III) pueden prepararse según cualquier método descrito en la bibliografía, por ejemplo, por reacción de un alcohol de fórmula general $\text{HOCHR}_6\text{COOR}$ en la que R representa un grupo metilo o etilo con cloroformiato de fenilo o de 4-nitrofenilo, en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina.

10 Los compuestos de fórmula general (II), (V) y (VI) así como las aminas de fórmula general R_6NH_2 , cuando su modo de preparación no esté descrito, están disponibles comercialmente o se describen en la bibliografía o pueden prepararse según diferentes métodos descritos en la bibliografía o conocidos por el experto en la técnica.

15 Los compuestos de fórmula general (IV) en la que n, A, R₁ y R₇ son tales como se han definido en la fórmula general (I) y R representa un grupo metilo o etilo son nuevos y también forman parte de la invención, estando excluidos los compuestos siguientes:

- 2-([(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)etil)amino]carbonil)-oxi]propanoato de etilo;
- 2-([(2-[5-(fenilmetoxi)-1H-indol-3-il]etil)amino]-carbonil]oxi]propanoato de etilo.

Los compuestos de fórmula general (IV) son útiles como intermedios de síntesis para la preparación de compuestos de fórmula general (I).

20 Los compuestos de fórmula general (VII) en la que n, A, R₁ y R₇ son tales como se han definido en la fórmula general (I), son nuevos y también forman parte de la invención, estando excluidos los compuestos siguientes:

- yoduro de 2-[2-(2,4-dioxo-3-oxazolidinil)etil]-1-metilpiridinio;
- yoduro de 2-[2-(2,4-dioxo-3-oxazolidinil)etil]-5-etil-1-metilpiridinio;
- 25 - yoduro de 4-[2-(2,4-dioxo-3-oxazolidinil)etil]-1-metilpiridinio;
- clorhidrato de 5-metil-3-[2-(4-piridinil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
- clorhidrato de 5-metil-3-[2-(2-piridinil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
- 3-(5-imidazo[1,2-a]piridin-5-ilpentil)-2,4-oxazolidinediona;
- 3-[2-(5-metil-4-tiazolil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
- 30 - 3-[2-(1H-pirrol-2-il)etil]-2,4-oxazolidinediona;
- 3-[2-(2-tienil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
- 3-[3-(2-tienil)propil]-2,4-oxazolidinediona;
- 3-[4-(2-tienil)butil]-2,4-oxazolidinediona;
- 5-metil-3-[2-(2-tienil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
- 35 - 5-etil-3-[2-(2-tienil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
- 3-[2-(3-tienil)etil]-2,4-oxazolidinediona;

- 3-[2-(5-metil-2-tienil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
- 3-[2-(5-acetil-2-tienil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
- 3-[2-(5-bromo-2-tienil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
- 5-[2-(2,4-dioxo-3-oxazolidinil)etil]-2-tiofencarboxaldehido;
- 5 - 3-[3-(1-Indolinil)propil]-2,4-oxazolidinediona;
- 3-[3-(1-indolinil)propil]-5-metil-2,4-oxazolidinediona;
- 3-[2-(2-piridinil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
- 3-[2-(5-etil-2-piridinil)etil]-5-metil-2,4-oxazolidinediona;
- 5-etil-3-[2-(5-etil-2-piridinil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
- 10 - 3-[2-(5-etil-2-piridinil)etil]-5-isopropil-2,4-oxazolidinediona;
- 3-[2-(4-piridinil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
- 5-etil-3-[2-(4-piridinil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
- 5-etil-3-[2-(2-piridinil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
- 5-isopropil-3-[2-(4-piridinil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
- 15 - 5-isopropil-3-[2-(2-piridinil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
- 3-[2-(5-etil-2-piridinil)etil]-2,4-oxazolidinediona.

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

Un subgrupo de compuestos de fórmula general (VII) está constituido por compuestos para los que:

n, A, R₁ y R₇ son tales como se han definido en la fórmula general (I) con la condición de que:

- cuando R₂ es un grupo pirrolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo o indolinilo entonces R₂ está sustituido con uno o varios grupos R₃ y/o R₄;
- 25 - cuando R₂ es un grupo piridinilo, entonces R₂ está sustituido con uno o varios grupos R₃ y/o R₄ en los que R₃ es diferente de metilo o etilo;
- cuando R₂ es un grupo tienilo, entonces R₂ está sustituido con uno o varios grupos R₃ y/o R₄ en los que R₃ es diferente de bromo, metilo o de un grupo CHO o COCH₃;
- 30 - cuando R₂ es un grupo tiazolilo sustituido con un grupo R₃, entonces R₃ es diferente de metilo.

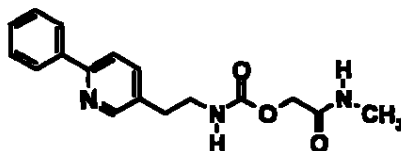
Los ejemplos que aparecen a continuación ilustran la preparación de algunos compuestos de la invención. Estos ejemplos no son limitativos y sólo sirven para ilustrar la invención. Los microanálisis, los espectros de I.R. y de R.M.N. y/o los análisis por LC-MS (Cromatografía Líquida acoplada con Espectrometría de Masas) 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 siguiente.

Ejemplo 1 (compuesto N°3)

5 2-(6-fenilpiridin-3-il)etilcarbamato de 2-metilamino-2-oxoetilo



1.1. 2-(6-fenilpiridin-3-il)etilcarbamato de fenilmetilo

10 A una disolución de 4,5 g (25,60 mmoles) de etilcarbamato de fenilmetilo (Org. Proc. Res. & Develop. ; 2002, 6, 74-77) en 25 ml de tetrahidrofurano, enfriada a aproximadamente -10°C, se añade gota a gota en atmósfera inerte, una disolución de 3,12 g (12,80 mmoles) de 9-borabicio[3.3.1]nonilo (BBN) en 100 ml de tetrahidrofurano manteniendo la temperatura del medio de reacción inferior a -10°C. Se mantiene la
15 agitación a -10°C durante 1 hora, y después a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añaden 18 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio (3N) y se mantiene la agitación durante 1 hora. A continuación, se añaden 4,0 g (17,1 mmoles) de 5-bromo-2-fenilpiridina y 2,12 g (2,6 mmoles) de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno). Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 18 horas.

20 Se enfría la mezcla de reacción en un baño de agua helada y se añaden gota a gota 40 ml de una mezcla 2/1 de una disolución tampón (pH=7) y de agua oxigenada al 30 %. Se deja en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separa la fase acuosa y se extrae tres veces con diclorometano. Se juntan las fases orgánicas y se lavan sucesivamente con agua y con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca
25 la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el resto obtenido de esta manera mediante cromatografía en gel de sílica eluyendo con una mezcla 20/80 de acetato de etilo y ciclohexano.

Se obtienen 2,9 g de producto en forma de un sólido blanco.

PF (°C): 118°C

30 1.2. 2-(6-fenilpiridin-3-il)etanamina

A una disolución de 1,8 g (5,42 mmoles) de 2-(6-fenilpiridin-3-il)etilcarbamato de fenilmetilo, preparado en la etapa 1.1., en 50 ml de diclorometano, enfriada a aproximadamente 0°C, se añaden gota a gota 9 ml de ácido bromhídrico al 33% en ácido

acético. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentra bajo presión reducida y se recoge el resto con diclorometano y con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Se separa la fase acuosa y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas juntas con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida.

Se obtienen 0,86 g de producto en forma de aceite que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

1.3. ([2-(6-fenilpiridin-3-il)etil]amino)carbonil)-oxiacetato de etilo

Se calienta a 60°C durante 12 horas una disolución de 0,85 g (4,29 mmoles) de 2-(6-fenilpiridin-3-il)etanamina, preparada en la etapa 1.2., y de 1,25 g (5,58 mmoles) de [(feniloxycarbonil)oxi]acetato de etilo (J. Med. Chem., 1999, 42, 277-290) en 40 ml de tolueno. Se deja que alcance la temperatura ambiente, se separa la parte insoluble mediante filtración y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el resto obtenido de esta manera mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 30/70 de acetato de etilo y ciclohexano.

Se obtienen así 1,08 g de producto en forma de aceite.

1.4. 2-(6-fenilpiridin-3-il)etilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

A una disolución de 1,0 g (3,08 mmoles) de ([2-(6-fenilpiridin-3-il)etil]amino)carbonil)-oxiacetato de etilo, obtenido en la etapa 1.3., en 6 ml de metanol, se añaden 4,6 ml (9,17 mmoles) de una disolución de metilamina (2M) en tetrahidrofurano. Se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 4 horas.

Después de concentrar bajo presión reducida, se purifica el resto obtenido mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 95/5 de diclorometano y metanol. Se obtiene un sólido blanco que se recrystaliza en acetato de etilo.

Se obtienen 0,510 g de producto en forma de un sólido blanco.

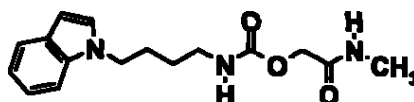
LC-MS: M+H = 314

PF (°C): 130-132°C

RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm): 2,85 (d, 3H); 2,95 (t, 2H); 3,55 (q, 2H); 4,60 (s, 2H); 5,05 (s ancho, 1H); 6,10 (s ancho, 1H); 7,50 (m, 3H); 7,70 (m, 2H); 8,0 (d, 2H); 8,60 (s, 1H).

Ejemplo 2 (compuesto N°56)

4-(1H-indol-1-il)butilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



2.1. 1-(4-bromobutil)-1H-indol

A una disolución de 2 g (17,07 mmoles) de 1H-indol y 1,15 ml (51,22 mmoles) de 1,4-dibromobutano en 80 ml de dimetilformamida, enfriada en un baño de agua helada, se añaden en partes pequeñas 0,96 g (17,07 mmoles) de hidróxido de sodio. Se quita el baño y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 15 horas.

Después de concentrar bajo presión reducida, se recoge el resto con agua y acetato de etilo. Se separa la fase acuosa, se extrae dos veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas juntas con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el resto obtenido de esta manera mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 1/99 de acetato de etilo y ciclohexano.

Se obtienen 3 g de producto en forma de aceite amarillo.

2.2. 3-[4-(1H-indol-1-il)butil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona

Se lleva a reflujo durante 14 horas, bajo atmósfera inerte, una disolución de 3 g (11,90 mmoles) de 1-(4-bromobutil)-1H-indol, preparado en la etapa 2.1., de 2,41 g (23,80 mmoles) de 1,3-oxazolidin-2,4-diona (J. Med. Chem., 1991, 34, 1538-1544) y de 2,74 g (23,80 mmoles) de 1,1,3,3-tetrametilguanidina, en 30 ml de tetrahidrofurano.

Se concentra bajo presión reducida. Se recoge el resto con acetato de etilo y agua, se separa la fase acuosa, se extrae dos veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas juntas con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico y se secan sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del disolvente, el resto obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 10/90 y 20/80 de acetato de etilo y ciclohexano.

Se obtienen 2 g de producto en forma de un sólido blanco.

2.3. 4-(1H-indol-1-il)butilcarbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se procede como se describe en el ejemplo 1 (etapa 1.4.). A partir de 0,90 g (3,31 mmoles) de 3-[4-(1H-indol-1-il)butil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona, obtenida en la etapa 2.2., y de 5 ml (9,93 mmoles) de una disolución de metilamina (2M) en tetrahidrofurano, y después de cromatografiar en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano y metanol, se obtienen 0,70 g de producto en forma de un sólido blanco amorfo.

LC-MS: M+H = 304

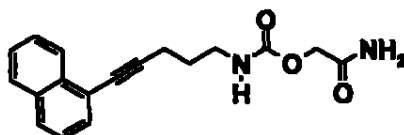
PF (°C): 84-87°C

RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1,50 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 2,80 (d, 3H); 3,20 (q, 2H); 4,20 (t, 2H); 4,55 (s, 2H); 5,95 (s ancho, 1H); 6,10 (s ancho, 1H); 6,50 (d, 1H); 7,20 (m, 3H);

7,40 (d, 1H); 7,70 (d, 1H).

Ejemplo 3 (compuesto N°71)

(5-naftalen-1-ilpent-4-in-1-il)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo



5

3.1. 5-naftalen-1-ilpent-4-in-1-ol

Bajo atmósfera de argón, se añade gota a gota una disolución de 0,59 g (7 mmoles) de 4-pentín-1-ol en 3 ml de acetonitrilo a una suspensión de 1,78 g (7 mmoles) de 1-yodonaftaleno, de 1,48 ml (10,5 mmoles) de trietilamina, de 0,068 g (0,35 mmoles) de yoduro cuproso y de 0,147 g (0,21 mmoles) de dicloruro de di(trifenilfosfina)paladio (Ph₃P)₂PdCl₂ en 4 ml de acetonitrilo. Se agita 3 horas a temperatura ambiente, se añaden 4 g de sílice y se evapora a sequedad. Se purifica el producto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 80/20 y 60/40 de ciclohexano y acetato de etilo para obtener 1,22 g de producto en forma de aceite amarillo.

15

3.2. metanosulfonato de 5-naftalen-1-ilpent-4-in-1-ilo

A una disolución de 1,2 g (5,71 mmoles) de 5-naftalen-1-ilpent-4-in-1-ol, obtenido en la etapa 3.1, y de 1,6 ml (11,4 mmoles) de trietilamina en 12 ml de diclorometano, enfriada en un baño de hielo, se añade gota a gota una disolución de 0,85 g (7,42 mmoles) de cloruro de metanosulfonilo en 5 ml de diclorometano. Se agita 1 hora a 0°C y 2 horas a temperatura ambiente. Se añaden 25 ml de agua y 75 ml de diclorometano. Se decanta la fase orgánica, se lava con 25 ml de agua y con 25 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a sequedad para obtener 1,68 g de producto en forma de aceite naranja, que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

25

3.3. 3-(5-naftalen-1-ilpent-4-in-1-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona.

Se disuelven 1,64 g (5,70 mmoles) de metanosulfonato de 5-naftalen-1-ilpent-4-in-1-ilo obtenido en la etapa 3.2, y 0,72 g (7,1 mmoles) de 1,3-oxazolidin-2,4-diona en 8 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 1,3 g (11,4 mmoles) de 1,1,3,3-tetrametilguanidina en disolución en 3 ml de tetrahidrofurano. Se calienta a reflujo durante una noche. Se añaden 25 ml de acetato de etilo y 6 g de sílice. Se evapora a sequedad. Se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 90/10, 80/20 y 70/30 de ciclohexano y acetato de etilo para obtener 1,33 g de producto en forma de un sólido blanco.

30

PF (°C): 99-101°C

3.4. (5-naftalen-1-ilpent-4-in-1-il)carbamato de 2-amino-2-oxoetilo

Se disuelven 0,75 g (2,56 mmoles) de 3-(5-naftalen-1-ilpent-4-in-1-il)-1,3-oxazolidin-2,4-diona obtenida en la etapa 3.3, en 18 ml de una disolución 7M de amoníaco (126 mmoles) en metanol. Se deja una noche a temperatura ambiente. Se añaden 3 g de sílica y se evapora a sequedad. Se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílica eluyendo con una mezcla 98/2, 96/4 y 94/6 de diclorometano y metanol. Se recrystaliza en una mezcla de acetato de etilo y dilsopropiléter para obtener 0,59 g de producto en forma de cristales blancos.

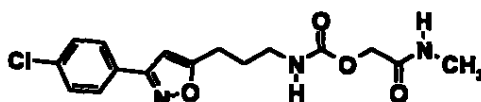
10 LC-MS: M+H = 311

PF (°C): 105-108°C

RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8,33 (d, 1H); 7,85 (m, 2H); 7,70-7,40 (m, 4H); 5,90 (m ancho, 1H); 5,50 (m ancho, 1H); 5,20 (m ancho, 1H); 4,55 (s, 2H); 3,50 (m, 2H); 2,70 (t, 2H); 1,95 (m, 2H).

15 **Ejemplo 4 (compuesto N°29)**

(3-[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il]propil)carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



20 **4.1. 3-[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il]propan-1-ol**

Se añaden gota a gota 1,6 ml (11,5 mmoles) de trietilamina a una disolución de 1,18 ml (12,6 mmoles) de pent-4-in-1-ol y de 2,0 g (10,5 mmoles) de cloruro de 4-cloro-N-hidroxibenzenocarboximidoilo (J.Med.Chem.1998,41,4556-4566) en 30 ml de diclorometano enfriada en un baño de hielo. Se deja reaccionar una noche a temperatura ambiente. Se añaden 50 ml de diclorometano y 70 ml de agua. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa 2 veces con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se lavan 2 veces con 70 ml de agua y 70 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. Se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílica eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo para obtener 1,3 g (5,47 mmoles) de producto en forma de un sólido blanco.

30 PF (°C): 60-62°C

4.2. 3-[3-[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il]propil]-1,3-oxazolidin-2,4-diona

A una disolución de 1,30 g (5,47 mmoles) de 3-[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il]propan-1-ol, preparado en la etapa 4.1., y de 0,9 ml (7,11 mmoles) de trietilamina en 70 ml de

diclorometano, enfriada en un baño de hielo, se añaden gota a gota 0,5 ml (6,0 mmoles) de cloruro de metanosulfonilo. Se agita 2 horas a temperatura ambiente. Se añaden 70 ml de agua y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae 2 veces con 70 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se lavan con 100 ml de agua y 100 ml de una
5 disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan.

Se redisuelve el resto en 60 ml de tetrahidrofurano y se añaden 0,9 g (8,9 mmoles) de 1,3-oxazolidin-2,4-diona y 1,1 ml (8,7 mmoles) de 1,1,3,3-tetrametilguanidina. Se calienta a 65°C durante una noche. Se recoge en una mezcla de 100 ml de agua y 100 ml
10 de acetato de etilo. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa 2 veces con 80 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con 100 ml de agua y 100 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. Se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 90,5/0,5 de diclorometano y metanol para obtener 1,0 g (3,1 mmoles) de producto
15 en forma de un sólido blanco.

4.3. {3-[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il]propil}carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se disuelven 0,6 g (1,87 mmoles) de 3-{3-[3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il]propil}-1,3-oxazolidin-2,4-diona, preparada en la etapa 4.2., en una mezcla de 8 ml de tetrahidrofurano y 15 ml de metanol. Se añaden 2,8 ml de una disolución 2M de
20 metilamina (5,6 mmoles) en tetrahidrofurano. Se deja reaccionar una noche a temperatura ambiente y se evapora. Se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2, 95/5 y 90/10 de diclorometano y metanol. Se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo y metanol para obtener 0,49 g (1,4 mmoles) de cristales blancos.

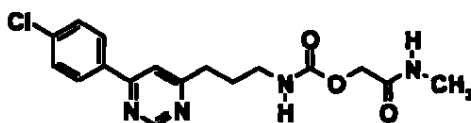
25 LC-MS: M+H = 352

PF (°C): 158-160°C

RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7,75 (d, 2H); 7,45 (d, 2H); 6,35 (s, 1H); 6,10 (s ancho, 1H);
5,00 (s ancho, 1H) ; 4,60 (s, 2H); 3,35 (m, 2H); 2,85 (m+d, 5H) ; 2,05 (m, 2H).

Ejemplo 5 (compuesto N°20)

30 (3-[6-(4-clorofenil)primidin-4-il]propil)carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo



5.1. 1-(4-clorofenil)-6-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)hex-2-in-1-ol

A una disolución de 13,25 g (78,8 mmoles) de 2-(pent-4-in-1-ilo)tetrahydro-2H-pirano en 130 mL de tetrahydrofurano anhidro enfriada a -78°C bajo argón, se añaden gota a gota 81,5 ml de una disolución de n-butilitio 1,6 M (98,4 mmoles) en hexano. Se mantiene la agitación durante 1 hora a -78°C y se añade gota a gota una disolución de
5 12,18 g (86,6 mmoles) de 4-clorobenzaldehído en 40 ml de tetrahydrofurano. Se mantiene la agitación durante 2 horas a -78°C , se vuelve a calentar la disolución a 0°C y se vierte en 300 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrae con 450 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con 50 ml de agua y con 50 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se
10 purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 70/30 de n-hexano y acetato de etilo para obtener 16,64 g (53,38 mmoles) de producto en forma de aceite incoloro.

5.2. 1-(4-clorofenil)-6-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)hex-2-in-1-ona

Se añade gota a gota una disolución de 16,60 g (53,7 mmoles) de 1-(4-clorofenil)-
15 6-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)hex-2-in-1-ol, preparado en la etapa 5.1., a una suspensión de 93 g (1,07 moles) de dióxido de manganeso en 500 ml de diclorometano enfriada en un baño de hielo. Se mantiene la agitación durante 1,5 horas, se filtra sobre celite y se lava con diclorometano. Se evaporan los filtrados para obtener 16,3 g (53,1 mmoles) de producto en forma de aceite amarillento.

20 5.3 4-(4-clorofenil)-6-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)propil]pirimidina

Se agita a 40°C durante 5 horas una mezcla de 3,60 g (11,73 mmoles) de 1-(4-clorofenil)-6-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)hex-2-in-1-ona, preparada en la etapa 5.2., de 9,45 g (117 mmoles) de clorhidrato de formamidina y de 25 g (234 mmoles) de carbonato de sodio en suspensión en 108 ml de acetonitrilo y 0,1 ml de agua. Se recoge con 600 ml de
25 agua y 400 ml de una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio. Se decanta la fase orgánica, se lava con 200 ml de agua y 200 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 70/30 de n-hexano y acetato de etilo para obtener 3,22 g (9,67 mmoles) de producto en forma de aceite amarillento.

30 5.4. 3-[6-(4-clorofenil)pirimidin-4-il]propan-1-ol

Se disuelven 3,22 g (9,67 mmoles) de 4-(4-clorofenil)-6-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo)propil]pirimidina, preparada en la etapa 5.3., en 32 ml de metanol y se añaden 16 ml de una disolución de ácido clorhídrico 4N en dioxano. Se agita 1,5 horas a temperatura ambiente y se añaden por parte 150 ml de una disolución acuosa semisaturada de
35 hidrógenocarbonato de sodio. Se extrae con 350 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con 50 ml de agua y 50 ml de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico,

se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para obtener 2,33 g (9,36 mmoles) de producto en forma de un sólido blanco.

PF (°C): 75-76°C

5.5. 3-{3-[6-(4-clorofenil)pirimidin-4-il]propil}-1,3-oxazolidin-2,4-diona

5 A una disolución de 0,111 g (0,44 mmoles) de 3-[6-(4-clorofenil)pirimidin-4-il]propan-1-ol, preparado en la etapa 5.4., de 0,077 g (0,76 mmoles) de 1,3-oxazolidin-2,4-diona y de 0,235 g (0,89 mmoles) de trifenilfosfina en 4 ml de tetrahidrofurano, enfriada en un baño de hielo, se añaden 0,4 ml de una disolución al 40% de azodicarboxilato de dietilo (0,9 mmoles) en tolueno. Se agita durante una noche a temperatura ambiente. Se recoge mediante una mezcla de acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se purifica el resto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 97/3 de diclorometano y metanol para obtener 0,117 g (0,35 mmoles) de producto en forma de un sólido.

15 5.6. {3-[6-(4-clorofenil)pirimidin-4-il]propil}carbamato de 2-(metilamino)-2-oxoetilo

Se redisuelven 0,113 g (0,34 mmoles) de 3-{3-[6-(4-clorofenil)pirimidin-4-il]propil}-1,3-oxazolidin-2,4-diona, preparada en la etapa 5.5., en una mezcla de 4 ml de etanol, 1 ml de metanol y 1 ml de diclorometano. Se añaden 2 ml de una disolución 8 M de metilamina (16 mmoles) en etanol. Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y se evapora. Se recoge el resto sólido mediante dietiléter para obtener 0,127 g (0,34 mmoles) de producto en forma de un sólido blanco.

LC-MS: M+H = 363

PF (°C): 147-149°C

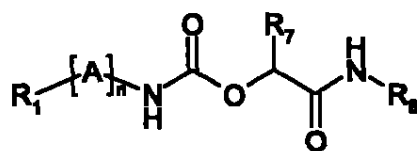
25 RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm): 9,15 (s, 1H); 8,05 (d, 2H); 7,65 (s, 1H); 7,55 (d, 2H); 6,15 (s ancho, 1H); 5,30 (s ancho, 1H); 4,55 (s, 2H); 3,35 (m, 2H); 2,85 (m+d, 5H); 2,10 (m, 2H).

La tabla 1 siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

30 En esta tabla:

- todos los compuestos están en forma de base libre,
- i-propilo, n-butilo y t-butilo representan respectivamente los grupos isopropilo, butilo lineal y butilo terciario.

Tabla 1



(I)

n°	R ₁	[A] _n	R ₇	R ₈	PF °C (M+H)
1.	5-fenilpiridin-2-ilo	CH ₂	H	-CH ₃	138-138
2.	5-fenilpiridin-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	(314)
3.	6-fenilpiridin-3-ilo	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	130-132
4.	6-fenilpiridacin-3-ilo	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	159-161
5.	2-fenilpirimidin-5-ilo	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	125-127
6.	5-fenilpirimidin-2-ilo	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	150-152
7.	6-(4-Cl-fenil)-pirimidin-4-ilo	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	139-141
8.	6-(4-Cl-fenil)-2-metil-pirimidin-4-ilo	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	140-142
9.	6-(4-Cl-fenil)-2-(dimetilamino)- pirimidin-4-ilo	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	131-133
10.	isoquinolin-7-ilo	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	134-136
11.	4-fenilimidazol-1-ilo	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	111-113
12.	2-feniloxazol-4-ilo	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	94-96
13.	5-(4-Cl-fenil)-isoxazol-3-ilo	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	150-152
14.	3-(4-Cl-fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-ilo	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	125-127
15.	5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo	(CH ₂) ₂	H	-CH ₃	131-135
16.	piridin-2-ilo	(CH ₂) ₃	H	H	114-115
17.	piridin-3-ilo	(CH ₂) ₃	H	H	105-107
18.	piridin-4-ilo	(CH ₂) ₃	H	H	161-162
19.	pirimidin-5-ilo	(CH ₂) ₃	H	H	119-121
20.	6-(4-Cl-fenil)-pirimidin-4-ilo	(CH ₂) ₃	H	-CH ₃	147-149
21.	6-(4-Cl-fenil)-2-metil-pirimidin-4-ilo	(CH ₂) ₃	H	-CH ₃	(377)
22.	6-(4-Cl-fenil)-2-(dimetilamino)- pirimidin-4-ilo	(CH ₂) ₃	H	-CH ₃	150-152
23.	quinolin-2-ilo	(CH ₂) ₃	H	H	117-119
24.	quinolin-4-ilo	(CH ₂) ₃	H	H	150-152
25.	isoquinolin-1-ilo	(CH ₂) ₃	H	H	123-124

n°	R ₁	[A] _n	R ₇	R ₈	PF °C (M+H)
26.	isoquinolin-4-ilo	(CH ₂) ₃	H	H	154-156
27.	5-(4-Cl-fenil)-isoxazol-3-ilo	(CH ₂) ₃	H	-CH ₃	138-140
28.	3-(4-Cl-fenil)-isoxazol-5-ilo	(CH ₂) ₃	H	H	176-178
29.	3-(4-Cl-fenil)-isoxazol-5-ilo	(CH ₂) ₃	H	-CH ₃	158-160
30.	3-(4-fenil-fenil)-isoxazol-5-ilo	(CH ₂) ₃	H	-CH ₃	198-200
31.	3-(naftalen-2-il)-isoxazol-5-ilo	(CH ₂) ₃	H	-CH ₃	143-145
32.	3-(4-Cl-fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-ilo	(CH ₂) ₃	H	-CH ₃	(365)
33.	4-fenilimidazol-1-ilo	(CH ₂) ₃	H	-CH ₃	98-98
34.	bencimidazol-1-ilo	(CH ₂) ₃	H	-CH ₃	154-156
35.	piridin-2-ilo	(CH ₂) ₄	H	H	141-143
36.	piridin-3-ilo	(CH ₂) ₄	H	H	131-133
37.	piridin-4-ilo	(CH ₂) ₄	H	H	124-126
38.	pirimidin-5-ilo	(CH ₂) ₄	H	H	139-141
39.	6-(4-Cl-fenil)-pirimidin-4-ilo	(CH ₂) ₄	H	-CH ₃	101-103
40.	6-(4-Cl-fenil)-2-metil-pirimidin-4-ilo	(CH ₂) ₄	H	-CH ₃	118-120
41.	6-(4-Cl-fenil)-2-ciclopropil-pirimidin-4-ilo	(CH ₂) ₄	H	-CH ₃	118-120
42.	6-(4-Cl-fenil)-2-(dimetilamino)-pirimidin-4-ilo	(CH ₂) ₄	H	-CH ₃	120-122
43.	quinolin-2-ilo	(CH ₂) ₄	H	H	131-133
44.	quinolin-4-ilo	(CH ₂) ₄	H	H	(302)
45.	isoquinolin-1-ilo	(CH ₂) ₄	H	H	119-121
46.	isoquinolin-4-ilo	(CH ₂) ₄	H	H	154-156
47.	5-(4-Cl-fenil)-isoxazol-3-ilo	(CH ₂) ₄	H	-CH ₃	130-132
48.	3-(4-Cl-fenil)-isoxazol-5-ilo	(CH ₂) ₄	H	-CH ₃	138-140
49.	3-(4-fenil-fenil)-isoxazol-5-ilo	(CH ₂) ₄	H	-CH ₃	193-195
50.	3-(naftalen-2-il)-isoxazol-5-ilo	(CH ₂) ₄	H	-CH ₃	158-160
51.	3-(4-Cl-fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-ilo	(CH ₂) ₄	H	-CH ₃	144-146
52.	4-fenilimidazol-1-ilo	(CH ₂) ₄	H	H	113-115
53.	4-fenilimidazol-1-ilo	(CH ₂) ₄	H	-CH ₃	109-111
54.	bencimidazol-1-ilo	(CH ₂) ₄	H	-CH ₃	114-116
55.	indol-1-ilo	(CH ₂) ₄	H	H	100-102

n°	R ₁	[A] _n	R ₇	R ₈	PF °C (M+H)
56.	indol-1-ilo	(CH ₂) ₄	H	-CH ₃	64-67
57.	pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo	(CH ₂) ₄	H	H	102-104
58.	pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilo	(CH ₂) ₄	H	-CH ₃	52-54
59.	tetrahidroisoquinolin-2-ilo	(CH ₂) ₄	H	-CH ₃	(320)
60.	2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilo	(CH ₂) ₄	H	H	(320)
61.	2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-ilo	(CH ₂) ₄	H	-CH ₃	(334)
62.	piridin-2-ilo	(CH ₂) ₅	H	H	77-79
63.	piridin-4-ilo	(CH ₂) ₅	H	H	155-157
64.	pirimidin-5-ilo	(CH ₂) ₅	H	H	115-117
65.	quinolin-2-ilo	(CH ₂) ₅	H	H	(316)
66.	quinolin-4-ilo	(CH ₂) ₅	H	H	115-117
67.	isoquinolin-1-ilo	(CH ₂) ₅	H	H	134-135
68.	isoquinolin-4-ilo	(CH ₂) ₅	H	H	(316)
69.	naftalen-1-ilo	C=CCH ₂	H	H	132-134
70.	naftalen-1-ilo	C=CCH ₂	H	-CH ₃	107-109
71.	naftalen-1-ilo	C=C(CH ₂) ₃	H	H	105-108
72.	naftalen-1-ilo	C=C(CH ₂) ₃	H	-CH ₃	73-76
73.	4-F-naftalen-1-ilo	C=C(CH ₂) ₃	H	-CH ₃	96-98
74.	3-(piridin-3-il)-isoxazol-5-ilo	(CH ₂) ₃	H	-CH ₃	133-135
75.	3-(4-metoxi-naftalen-1-il)-isoxazol-5-ilo	(CH ₂) ₃	H	-CH ₃	95-97

Los compuestos de la invención han sido el objetivo de ensayos farmacológicos que permitan determinar su efecto inhibidor sobre la enzima FAAH (Fatty Acid amido Hydrolase).

La actividad inhibidora se ha puesto de manifiesto en un ensayo radioenzimático basado en la determinación del producto de la hidrólisis (etanolamina [1-³H]) de la anandamida [etanolamina 1-³H] por la FAAH (*Life Sciences* (1995), 56, 1999-2005 y *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (1997), 283, 729-734). Así, se extirpan cerebros de ratón (menos el cerebelo) y se conservan a -80°C. Los homogenados de membrana se preparan extemporáneamente por homogeneización de los tejidos con un Polytron en un tampón Tris-HCl 10 mM (pH 8,0) que contiene NaCl 150 mM y EDTA 1 mM. La reacción enzimática se realiza a continuación en 70 µl de tampón que contiene albúmina de suero bovino sin ácidos grasos (1 mg/ml). De forma sucesiva se

añaden los compuestos ensayados en diferentes concentraciones, la anandamida [etanolamina 1-³H] (actividad específica 15-20 Ci/mmol) diluida a 10 µM con anandamida fría y la preparación de membrana (400 µg de tejido congelado por ensayo). Después de 15 minutos a 25°C, la reacción enzimática se detiene por adición de 140 µl de cloroformo/metanol (2:1). La mezcla se agita 10 minutos y se centrifuga durante 15 minutos a 3.500g. Una alícuota (30 µl) de la fase acuosa que contiene la etanolamina [1-³H] se cuenta por centelleo líquido.

En estas condiciones, los compuestos más activos de la invención presentan valores de CI_{50} (concentración que inhibe el 50% de la actividad enzimática control de la FAAH) comprendidos entre 0,001 y 1 µM.

Por ejemplo, el compuesto n° 68 de la tabla presenta una CI_{50} de 0,267 µM.

Parece, por lo tanto, que los compuestos según la invención tienen una actividad inhibidora sobre la enzima FAAH.

La actividad *in vivo* de los compuestos de la invención se ha evaluado en un ensayo de analgesia.

Así, la administración intraperitoneal (i.p.) de PBQ (fenilbenzoquinona, 2 mg/kg en una disolución de cloruro sódico al 0,9% que contiene 5% de etanol) a ratas macho OF1 de 25 a 30 g, provoca estiramientos abdominales, 30 torsiones o contracciones de media durante el periodo de 5 a 15 minutos después de la inyección. Los compuestos ensayados se administran por vía oral (p.o.) o por vía intraperitoneal (i.p.) en suspensión en Tween 80 al 0,5%, 60 minutos ó 120 minutos antes de la administración de PBQ. En estas condiciones, los compuestos más potentes de la invención reducen de 35 a 70% el número de estiramientos inducidos por PBQ, en un intervalo de dosis comprendido entre 1 y 30 mg/kg.

Por ejemplo, el compuesto n° 48 de la tabla reduce el 53% y el 62% el número de estiramientos inducidos por PBQ, a la dosis 10 mg/kg p.o., respectivamente a 60 minutos y a 120 minutos.

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 *N*-araquidonoiletanolamina (anandamida), *N*-palmitoiletanolamina, *N*-oleoiletanolamina, oleamida ó 2-araquidonoilglicerol. Estos derivados ejercen diferentes actividades farmacológicas interaccionando, entre otros, con los receptores cannabinoides y vanilloides.

Los compuestos de la invención bloquean esta vía de degradación y aumentan la tasa tisular de estas sustancias endógenas. Pueden utilizarse de este modo en la prevención y el tratamiento de las patologías en las que están implicados los cannabinoides

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

Por ejemplo se pueden citar las enfermedades y las afecciones siguientes:

El dolor, principalmente los dolores agudos o crónicos de tipo neurógeno: migraña, dolores neuropáticos incluyendo las formas asociadas al virus del herpes y a la diabetes;

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

dolores agudos o crónicos periféricos;

10 vértigos, vómitos, náuseas en particular las que son consecuencia de una quimioterapia;

trastornos del comportamiento alimentario en particular anorexias y caquexias de diferentes naturalezas;

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

enfermedades neuro-degenerativas agudas y crónicas: enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, corea de Huntington, lesiones ligadas a la isquemia cerebral y a los traumatismos craneales y medulares;

20 epilepsia;

trastornos del sueño incluyendo las apneas del sueño;

enfermedades cardiovasculares en particular hipertensión, arritmias cardíacas, arteriosclerosis, crisis cardíaca, isquemias cardíacas;

isquemia renal;

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

30 trastornos del sistema inmunitario, principalmente las enfermedades auto-inmunes: psoriasis, lupus eritematoso, enfermedades del tejido conjuntivo o conectivitis, síndrome de Sjögren espondilartritis anquilosante, espondilartritis indiferenciada, enfermedad de Behcet, anemias auto-inmunes hemolíticas, esclerosis en placas, esclerosis lateral amiotrófica, amilosis, rechazo de injertos, enfermedades que afectan a la línea plasmocitaria;

35

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

enfermedades infecciosas parasitarias, virales o bacterianas: SIDA, meningitis; enfermedades inflamatorias, principalmente las enfermedades articulares: artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis, gota, vascularitis, enfermedad de Crohn, síndrome del colon irritable; osteoporosis; afecciones oculares: hipertensión ocular, glaucoma;

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

enfermedades gastro-intestinales: síndrome del colon irritable, trastornos inflamatorios intestinales, úlceras, diarreas;

Incontinencia urinaria e inflamación vesical.

La utilización de un compuesto de fórmula (I), en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato aceptable desde un punto de vista farmacéutico, para la preparación de un medicamento destinado a tratar las patologías mencionadas anteriormente forma parte integrante de la invención.

La invención también tiene como objetivo medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal, o también un hidrato o un solvato aceptable desde un punto de vista farmacéutico del compuesto de fórmula (I). Estos medicamentos encuentran aplicación en terapéutica, principalmente en el tratamiento de las patologías mencionadas anteriormente.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, al menos un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una sal, o un hidrato, o un solvato aceptable desde un punto de vista farmacéutico de dicho compuesto, y opcionalmente uno o varios excipientes aceptables desde un punto de vista farmacéutico.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratecal, intranasal, transdérmica, pulmonar, ocular o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, solvato o hidrato opcional, puede administrarse en forma unitaria de administración o mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades citadas anteriormente.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos, chicles y disoluciones 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, pueden utilizarse los compuestos según la invención en cremas, pomadas o lociones.

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

10	Compuesto según la invención	50,0 mg
	Manitol	223,75 mg
	Croscarmelosa sódica	6,0 mg
	Almidón de maíz	15,0 mg
	Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
15	Estearato de magnesio	3,0 mg

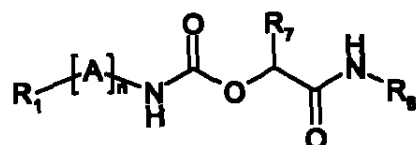
Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,01 a 20 mg de principio activo por kg de peso corporal, según la forma galénica.

Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis mayores o menores, perteneciendo dichas dosis también a la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente la determina el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

La invención según otro de sus aspectos, también se refiere a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente que comprende la administración de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, de una de sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico, de un solvato o de un hidrato de dicho compuesto.

REIVINDICACIONES

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



(I)

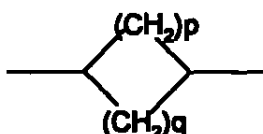
- 5 en la que:

A se elige entre uno o varios grupos X, Y y/o Z;

X representa un grupo metileno sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo-C₁₋₃, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquilo-C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₃;

- 10 Y representa bien un grupo alquilenos-C₂ sustituido opcionalmente con uno o dos grupos alquilo-C₁₋₃, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquilo-C₃₋₇-alquilenos-C₁₋₃; bien un grupo alquilenos-C₂;

Z representa un grupo de fórmula:



m representa un número entero que va de 1 a 5;

- 15 p y q representan números enteros y se definen de forma que p+q sea un número que va de 1 a 5;

n representa un número entero que va de 1 a 7;

R₁ representa un grupo R₂ sustituido opcionalmente con uno o varios grupos R₃ y/o R₄;

- 20 R₂ representa un grupo elegido entre piridinilo, pirimidinilo, piridacnilo, piracnilo, triacnilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, naftalenilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 2-oxo-3,4-dihidroquinolinilo, 1-oxo-3,4-dihidroisoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalacnilo, cinolinilo, naftiridinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, dihidrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, 25 indazolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, pirolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, oxazopiridinilo, tiazopiridinilo, pirazopiridinilo, isoxazopiridinilo o isotiazopiridinilo;

R_3 representa un grupo elegido entre átomos de halógenos, grupos ciano, nitró, alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , alcoxi- C_{1-6} , hidroxilo, tioalquilo- C_{1-6} , fluoroalquilo- C_{1-6} , fluoroalcoxi- C_{1-6} , fluorotioalquilo- C_{1-6} , NR_5R_6 , NR_5COR_6 , $NR_5CO_2R_6$, $NR_5SO_2R_6$, COR_5 , CO_2R_5 , $CONR_5R_6$, SO_2R_5 , $SO_2NR_5R_6$, -O-(alquilenos- C_{1-3})-O y fenilo, estando el grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno;

R_4 representa un grupo elegido entre los grupos fenilo, feniloxi, benciloxi, naftalenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridacnilo o piracnilo; pudiendo estar sustituidos el o los grupos R_4 con uno o varios grupos R_3 idénticos o diferentes el uno del otro;

R_5 y R_6 representan de manera independiente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} , o forman con el o los átomos que los contienen un ciclo elegido entre un ciclo azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, azepina o piperacina, estando este ciclo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo- C_{1-6} o bencilo;

R_7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} ;

R_8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} o cicloalquilo- C_{3-7} , cicloalquilo- C_{3-7} -alquilenos- C_{1-3} ;

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

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque:
A se elige entre uno o varios grupos X y/o Y;

X representa un grupo metileno;

Y representa un grupo alquilenos- C_2 ;

n representa un número entero que va de 1 a 5 ;

R_1 representa un grupo R_2 sustituido opcionalmente con uno o varios grupos R_3 y/o R_4 ;

R_2 representa un grupo elegido entre piridinilo, pirimidinilo, piridacnilo, imidazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, 2-oxo-3,4-dihidroquinolinilo, indolilo, bencilimidazolilo o pirrolipiridinilo;

R_3 representa un grupo elegido entre átomos de halógenos, grupos alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} , alcoxi- C_{1-6} , NR_5R_6 y fenilo;

R_4 representa un grupo elegido entre los grupos fenilo, naftalenilo o piridinilo; pudiendo estar sustituidos el o los grupos R_4 con uno o varios grupos R_3 idénticos o diferentes el uno del otro;

R_5 y R_6 representan de manera independiente el uno del otro un grupo alquilo- C_{1-6} ;

R_7 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} ;

R_8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-7} o cicloalquilo- C_{3-7} -alquilenos- C_{1-3} ;

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

3. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque:

R_2 representa un grupo elegido entre piridinilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, naftalenilo, quinolinilo o isoquinolinilo.

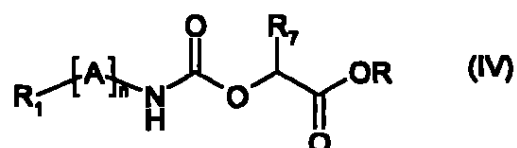
5 4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque:

R_7 representa un átomo de hidrógeno;

R_8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} ;

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

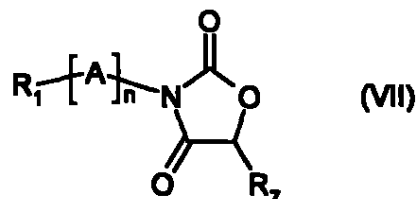
10 5. Proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende la etapa que consiste en transformar el carbamato-éster de fórmula general (IV)



en la que A, n, R_1 y R_7 son tales como se han definido en la fórmula (I) según la reivindicación 1 y R representa un grupo metilo o etilo,

15 por aminolisis mediante una amina de fórmula general R_8NH_2 en la que R_8 es tal como se ha definido en la fórmula (I) según la reivindicación 1.

6. Proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende la etapa que consiste en

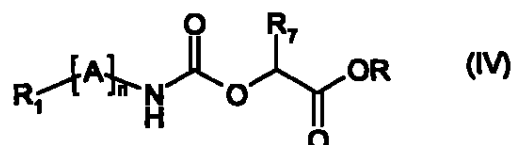


transformar el derivado oxazolidin-diona de fórmula general (VII)

20 en la que A, n, R_1 y R_7 son tales como se han definido en la fórmula (I) según la reivindicación 1,

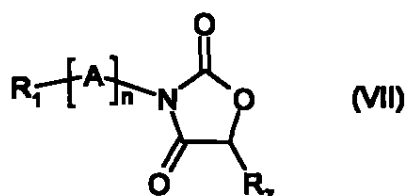
por aminolisis mediante una amina de fórmula general R_8NH_2 en la que R_8 es tal como se ha definido en la fórmula (I) según la reivindicación 1.

7. Compuesto que responde a la fórmula general (IV),



en la que A, n, R₁ y R₇ son tales como se han definido en la fórmula (I) según la reivindicación 1 y R representa un grupo metilo o etilo, estando excluidos los compuestos siguientes:

- 5 - 2-[[[2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)etil]amino]carbonil]-oxi]propanoato de etilo;
 - 2-[[[2-[5-(fenilmetoxi)-1H-indol-3-il]etil]amino]-carbonil]oxi]propanoato de etilo.
 8. Compuesto que responde a la fórmula general (VII),



en la que A, n, R₁ y R₇ son tales como se han definido en la fórmula (I) según la reivindicación 1, estando excluidos los compuestos siguientes:

- 10 - yoduro de 2-[2-(2,4-dioxo-3-oxazolidinil)etil]-1-metilpiridinio;
 - yoduro de 2-[2-(2,4-dioxo-3-oxazolidinil)etil]-5-etil-1-metilpiridinio;
 - yoduro de 4-[2-(2,4-dioxo-3-oxazolidinil)etil]-1-metilpiridinio;
 - clorhidrato de 5-metil-3-[2-(4-piridinil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
 - clorhidrato de 5-metil-3-[2-(2-piridinil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
 15 - 3-(5-imidazo[1,2-a]piridin-5-ilpentil)-2,4-oxazolidinediona;
 - 3-[2-(5-metil-4-tiazolil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
 - 3-[2-(1H-pirrol-2-il)etil]-2,4-oxazolidinediona;
 - 3-[2-(2-tienil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
 - 3-[3-(2-tienil)propil]-2,4-oxazolidinediona;
 - 3-[4-(2-tienil)butil]-2,4-oxazolidinediona;
 20 - 5-metil-3-[2-(2-tienil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
 - 5-etil-3-[2-(2-tienil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
 - 3-[2-(3-tienil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
 - 3-[2-(5-metil-2-tienil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
 - 3-[2-(5-acetil-2-tienil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
 25 - 3-[2-(5-bromo-2-tienil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
 - 5-[2-(2,4-dioxo-3-oxazolidinil)etil]-2-tiofencarboxaldehido;
 - 3-[3-(1-indolinil)propil]-2,4-oxazolidinediona;

- 3-[3-(1-indolinil)propil]-5-metil-2,4-oxazolidinediona;
- 3-[2-(2-piridinil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
- 3-[2-(5-etil-2-piridinil)etil]-5-metil-2,4-oxazolidinediona;
- 5-etil-3-[2-(5-etil-2-piridinil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
- 5 - 3-[2-(5-etil-2-piridinil)etil]-5-isopropil-2,4-oxazolidinediona;
- 3-[2-(4-piridinil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
- 5-etil-3-[2-(4-piridinil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
- 5-etil-3-[2-(2-piridinil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
- 5-isopropil-3-[2-(4-piridinil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
- 10 - 5-isopropil-3-[2-(2-piridinil)etil]-2,4-oxazolidinediona;
- 3-[2-(5-etil-2-piridinil)etil]-2,4-oxazolidinediona.

9. Composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato aceptable desde un punto de vista farmacéutico y opcionalmente uno o varios excipientes aceptables desde un punto de vista farmacéutico.

10. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato aceptable desde un punto de vista farmacéutico, para su utilización como medicamento.

11. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato aceptable desde un punto de vista farmacéutico, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar una patología en la que están implicados los cannabinoides endógenos y/o cualquier otro sustrato metabolizado por la enzima FAAH.

12. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma de base, de sal, de hidrato o de solvato aceptable desde un punto de vista farmacéutico, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar los dolores agudos o crónicos, vértigos, vómitos, náuseas, trastornos del comportamiento alimentario, patologías neurológicas y psiquiátricas, enfermedades neuro-degenerativas agudas o crónicas, epilepsia, trastornos del sueño, enfermedades cardiovasculares, isquemia renal, cánceres, trastornos del sistema Inmunitario, enfermedades alérgicas, enfermedades infecciosas parasitarias, virales o bacterianas, enfermedades inflamatorias, osteoporosis, afecciones oculares, afecciones pulmonares, enfermedades gastro-intestinales o incontinencia urinaria.

2845-62
62

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN
MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



PCT

(10) Número de publicación
Internacional

WO 2005/090292 A1

(43) Fecha de publicación Internacional
29 Septiembre 2005 (29.09.2005)

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07C 271/10, C07D 215/04,
237/08, 233/54, 235/14, 263/32, 471/04

(74) Agente: MONAIN, Patrice; sanofi-aventis, 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(21) Número de solicitud Internacional: **PCT/FR2005/000481**

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para
todo tipo de protección nacional 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,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(22) Fecha de presentación Internacional:
25 Febrero 2005 (25.02.2005)

(25) Idioma de la presentación:
Francés

(26) Idioma de la publicación:
Francés

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa
para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Datos de prioridad:
0401949 26 Febrero 2004 (26.02.2004) FR

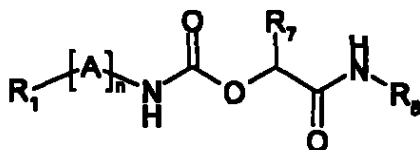
(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
EE.UU.): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

Publicada:
— Con informe de búsqueda internacional.

(72) Inventores; y
(75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.):
ABOUABDELLAH, Ahmed [FR/FR]; 2, rue des Eglantiers,
F-94320 Thiais (FR). BARTSCH-LI, Régine [FR/FR]; 14, rue
Pierre Bonnard, F-92280 Fontenay-aux-Roses (FR).
HOORNAERT, Christian [BE/FR]; 49, avenue Aristide
Briand, F-92180 Antony (FR). RAVET, Antoine [FR/FR];
157, boulevard Voltaire, F-75011 Paris (FR).

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace referencia
a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al
comienzo de cada índice regular del Boletín PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE HETEROARIL-ALQUIL CARBAMATOS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO
INHIBIDORES DE LA ENZIMA FAAH



(I)

(57) Resumen Compuesto que responde a la fórmula general
(I): en la que A se elige entre uno o varios grupos X, Y y/o Z; X
representa un grupo metileno sustituido opcionalmente; Y
representa un alquilenilo-C₂ sustituido opcionalmente o un
alquilileno-C₂; Z representa un grupo cicloalquilo-C₃₋₇; n
representa un número entero que va de 1 a 7; R₁ representa
un grupo de tipo naftalenilo o heteroarilo sustituido
opcionalmente; R₇ representa un átomo de hidrógeno o un
grupo alquilo-C₁₋₆; R₈ representa un átomo de hidrógeno o un
grupo alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇-alquileno-
C₁₋₃; en forma de base, de sal de adición con un ácido, de
hidrato o de solvato. Estos compuestos tienen una actividad
inhibidora sobre la enzima FAAH.

WO 2005/090292 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/000451

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C271/10 C07D215/04 C07D237/08 C07D233/54 C07D235/14
C07D263/32 C07D471/04

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

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, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
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 the whole document — — — — — — / —	1-4,9-12

☒ 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 doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 2005

Date of mailing of the international search report

28/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentplan 2
NL - 3720 MH Rijswijk

Authorized officer

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GRAZIA CASCIO M ET AL: "A structure-activity relationship study on N-arachidonoyl-amino acids as possible endogenous inhibitors of fatty acid amide hydrolase" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 314, no. 1, 30 January 2004 (2004-01-30), pages 192-196, XP004483580 ISSN: 0006-291X figure 1	1-4,9-12
A	WO 99/26584 A (SCRIPPS RESEARCH INST ; BOGER DALE L (US); GILULA NORTON B (US); CRAVA) 3 June 1999 (1999-06-03) abstractclaim 1; figures 1-8	1-10
P,Y	WO 2004/067498 A (SANOFI-SYNTHELABO; ABOUABDELLAH, AHMED; ALMARIO GARCIA, ANTONIO; HOORN) 12 August 2004 (2004-08-12) the whole document	1-10
P,Y	WO 2004/020430 A2 (SANOFI-SYNTHELABO, FR.) 11 March 2004 (2004-03-11) the whole document	1-10
A	WO 02/087569 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; SIT, SING-YUEN; XIE, KAI) 7 November 2002 (2002-11-07) claims 1,45; examples 1,2	1-10
A	US 3 876 661 A (VERBISCAR, ANTHONY J.) 8 April 1975 (1975-04-08) examples 6,7	7
A	US 3 054 794 A (SHAPIRO SEYMOUR L ET AL) 18 September 1962 (1962-09-18) Tableau I column 9, lines 49,50; table 1	8
A	US 2 866 734 A (SHAPIRO SEYMOUR L ET AL) 30 December 1958 (1958-12-30) column 11, line 73 - column 12, line 3; table I	8

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/000451

68
69

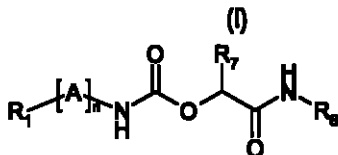
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SHAPIRO S L ET AL.: "Aminoalkylamides and Oxazolidinediones" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, US, vol. 81, no. 12, 1959, pages 3083-3088, XP002285705 ISSN: 0002-7863 tables I,V	8

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9926584	A	03-06-1999	AU 740588 B2 AU 1597399 A CA 2308850 A1 EP 1039902 A2 JP 2001523695 T WO 9926584 A2	08-11-2001 15-06-1999 03-06-1999 04-10-2000 27-11-2001 03-06-1999
WO 2004067498	A	12-08-2004	FR 2850377 A1 WO 2004067498 A2	30-07-2004 12-08-2004
WO 2004020430	A2	11-03-2004	FR 2843964 A1 AU 2003274292 A1 CA 2496040 A1 EP 1537096 A2	05-03-2004 19-03-2004 11-03-2004 08-06-2005
WO 02087569	A	07-11-2002	CA 2445294 A1 EP 1389107 A1 JP 2004532229 T MX PA03009850 A WO 02087569 A1 US 2002188009 A1	07-11-2002 18-02-2004 21-10-2004 12-02-2004 07-11-2002 12-12-2002
US 3876661	A	08-04-1975	NONE	
US 3054794	A	18-09-1962	NONE	
US 2866734	A	30-12-1958	FR 1252021 A GB 829048 A	27-01-1961 24-02-1960

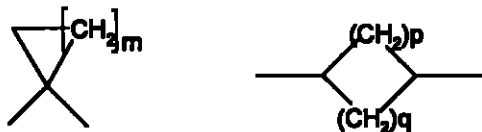
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 06-083428 22) Fecha de solicitud: 23/08/06 (30) Prioridad (31) 0401949 (32) 28/02/2004 (33) FR	(51) Int Cl: C07C 271/10 (71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS (72) Inventor(es) AHMED ABOUABDELLAH Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 28/09/2006 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 25/02/2005 No. de solicitud PCT/FR2005/000451	(87) Publicación internacional Fecha: 29/09/2005 N° publicación: WO 2005/090292 A1
(54) Título: DERIVADOS DE HETEROARIL-ALQUIL CARBAMATOS, SU PREPARACION Y SU APLICACIÓN COMO INHIBIDORES DE LA ENZIMA FAAH	

Reivindicación(es):

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



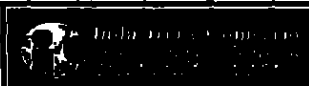
en la que:
A se elige entre uno o varios grupos X, Y y/o Z;
X representa un grupo metileno sustituido
opcionalmente con uno o dos grupos alquilo-C1-6, cicloalquilo-
C3-7 o cicloalquilo-C3-7-alquileno-C1-3;
Y representa bien un grupo alquenileno-C2 sustituido
opcionalmente con uno o dos grupos alquilo-C1-6, cicloalquilo-



C3-7 o cicloalquilo-C3-7-alquileno-C1-3; bien un grupo
alquinileno-C2;
Z representa un grupo de fórmula:
m representa un número entero que va de 1 a 5;
p y q representan números enteros y se definen de
forma que p+q sea un número que va de 1 a 5;
n representa un número entero que va de 1 a 7;

R1 representa un grupo R2 sustituido opcionalmente
con uno o varios grupos R3 y/o R4;

R2 representa un grupo elegido entre piridinilo,
pirimidinilo, piridinilo, piracínilo, triacínilo, pirrolilo, furanilo,
tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo,
isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo,
naftalenilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo,
tetrahydroisoquinolinilo, 2-oxo-3,4-dihydroquinolinilo, 1-oxo-3,4-
dihydroisoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalacínilo,
cinolinilo, naftiridinilo, benzofuranilo, dihydrobenzofuranilo,
benzotienilo, dihydrobenzotienilo, indolilo, indolinilo, indazolilo,
isoindolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo,
benzotiazolilo, bencisotiazolilo, benzotriazolilo,
benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, pirolopiridinilo,
furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, oxazopiridinilo,
tiazolopiridinilo, pirazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo o
isotiazolopiridinilo;



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Desarrollo de Software y Servicios

21

Expediente No		060 83426.	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	7	✓
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Contiene Arte final

72
72

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-083426-00000-0000
Fec: 2006-08-23 17:51:45 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 1f PATENTE VII
Ere: 378 FASE NACIONAL I
Act 411 PRESENTACION Folios: 72

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 61,771
FECHA : AGOSTO 14 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	54928397	14/08/2006	48,212,440.00

***** 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. _____ (Bo 14775-841-021-0

**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 []

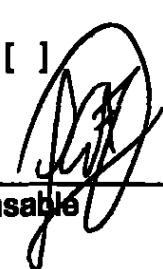
INCOMPLETA []

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 []


Firma Responsable

Fecha 23 AGO. 2006

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

**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 83426
	Solicitud internacional	FR2005/000451
	Fecha inicio fase nacional	26/09/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11920

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 Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENEA CRISPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 OCT. 2006
aalvarado

201006
/