

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
JULIO CÉSAR RAMÍREZ PIÑA
(Apoderado)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-033656- -00007-0000

Fecha: 2010-09-29 11:04:09 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

ASUNTO

Radicación 07033656
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio 11803
Folios 016

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☒

Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap. I ☐ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional No aplica
Fecha de Presentación Internacional No aplica

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

1.1. Descripción: (Folios: 4 a 14) como se radicó inicialmente.

1.2. Reivindicaciones: 1 a 11 (Folios: 21 y 22) como se radicó inicialmente. Modificadas 1 a 8 (Folios: 130 a 132).

1.3. Gráficas: Folios: 18 y 19.

1.4. Oposiciones: Opositor: Procaps S.A. (Folios: 83 a 120).

1.5. Prioridad: 07/04/2006, FR 06.03082.

2. Análisis de la Prioridad:

La prioridad de la presente solicitud corresponde al objeto reivindicado.

3. Objeto de la invención:

La presente solicitud se titula: "Utilización de un compuesto anti-aterotrombótico para la obtención de medicamentos destinados al tratamiento de los trastornos vasculares".

El objeto de la presente solicitud se refiere a la utilización de un antagonista específico de los receptores de tromboxano - prostaglandinas (TP) para la obtención

de medicamentos destinados al tratamiento de los trastornos vasculares en el paciente que presenta un antecedente de accidente vascular cerebral (AVC), especialmente para la reducción de los sucesos cerebro-vasculares y cardio-vasculares en los pacientes que presentan un antecedente de accidente isquémico cerebral (AIC) o de ataque isquémico transitorio (AIT).

De acuerdo con la descripción, recientemente se han efectuado numerosos trabajos de investigación con el fin de prevenir los fenómenos ligados a la producción excesiva de tromboxano A2 en los sistemas cardiovascular y neurovascular. Entre estos antagonistas, han sido probados como potentes y selectivos antagonistas de los receptores TP, activos por vía oral y con una larga duración de acción. Más particularmente, el ácido 3-{6-[(4-clorofenilsulfonil)amino]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il}propiónico de fórmula I, bajo la forma racémica o de isómero ópticamente puro así como sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, es un antagonista específico de los receptores TP, que se ha probado que tiene un potente efecto anti-aterotrombótico.

En el capítulo reivindicatorio se reclama lo siguiente:

Reivindicaciones 1 a 8 (folios: 130 a 132): Composición farmacéutica que contiene el ácido propiónico 3-{6-[(4-clorofenilsulfonil)amino]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il} de fórmula I en la forma de un isómero óptico o una sal de éste farmacéuticamente aceptable para uso en la elaboración de medicamentos para el tratamiento de desórdenes vasculares en pacientes que previamente han tenido accidentes vasculares cerebrales.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de un tratamiento de accidentes cardio-vasculares en las enfermedades aterotrombóticas en pacientes con antecedentes de accidente isquémico cerebral.

La solución propuesta por la presente solicitud consiste en la utilización del ácido 3-{6-[(4-clorofenilsulfonil)amino]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il} propiónico bajo la forma de isómero óptico o de una de sus sales.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/192.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De acuerdo con lo revelado en el capítulo reivindicatorio, tener en cuenta que una composición farmacéutica se debe caracterizar por sus componentes como tales (fármaco(s) y excipientes) y no por su uso en la elaboración de un medicamento o para tratar alguna enfermedad; de igual manera, no se deben caracterizar por las dosis presentes del principio activo.

Es recomendable que el capítulo reivindicatorio se encuentre en hojas aparte de los argumentos o respuesta del solicitante, para mayor claridad y orden.

5. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486)

* Argumentos de la firma opositora: Procaps S.A.:

El opositor advierte que las reivindicaciones que se refieren al uso, según la legislación, no son objeto patentable.

El señor opositor menciona el documento WO 2005032533 (D1) que revela una nueva asociación que consiste en un agente del anti-aterotrombótico y un agente antiagregador de plaqueta igual al compuesto de la presente solicitud. Este

documento revela la preexistencia de composiciones farmacéuticas que contienen como principios activos una asociación del compuesto (A) de fórmula I, donde eventualmente se presentan en forma de isómero óptico o en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables y de clopidogrel o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con uno o varios excipientes, donde el compuesto (A) es bajo la forma de isómero óptico de configuración (R) y el compuesto (A) es en forma de sal de sodio. Así, tanto el compuesto como su uso en el tratamiento de los trastornos vasculares son ampliamente conocidos en la técnica. Por lo tanto, el señor opositor concluye que la presente solicitud no es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica, en el documento D1.

* Argumentos del señor solicitante frente a los de la oposición:

Con respecto a las reivindicaciones de uso, el señor solicitante hizo una supresión de las reivindicaciones 1 a 6 relacionadas con el uso del ácido 3-{6-[(4-clorofenilsulfonyl)amino]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il} propiónico. Por lo tanto, quedaron las reivindicaciones 7 a 11 relacionadas con la composición farmacéutica para el tratamiento de las condiciones específicas descritas. Se agregaron 3 reivindicaciones que reintroducen los aspectos de las anteriores reivindicaciones en un nuevo formato (ver folio: 132).

En cuanto a la carencia de Novedad, el señor solicitante afirma que el objeto solicitando se ocupa de composiciones farmacéuticas que contienen únicamente el compuesto de fórmula (1), y no dos compuestos como enseña el documento D1 adjuntado por el señor opositor, por lo tanto las reivindicaciones modificadas 1 a 8 son nuevas respecto a la asociación reivindicada en D1.

El señor solicitante señala que D1 se refiere a la solicitud de patente D2: EP 0648741 en la cual fue divulgado por primera vez el compuesto de la fórmula (I). Por consiguiente, la firma opositora desafía la novedad de la presente solicitud con respecto a D2.

Si bien el documento D1 divulga composiciones farmacéuticas en donde se pueden combinar el compuesto de fórmula I con clopidogrel, de todas maneras este documento sí hace referencia a composiciones farmacéuticas que incluyen el compuesto de fórmula I de configuración R en la forma de sal de sodio, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Por lo tanto, la(s) oposición(es) se encuentra(n) fundada(s) en relación con el(los) documento(s) adjuntado(s) así que se realizó el estudio respectivo.

6. Determinación del Estado de la Técnica:

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 7-04-2006.

Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se encontró como anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 2005032533	Novel association consisting of an anti-atherothrombotic agent and of a platelet antiaggregating agent	14 de abril de 2005
D2	WO 2005009428	Orodispersible pharmaceutical composition of an antithrombotic compound	3 de febrero de 2005
D3	EP 0648741	Dérivés de 1,2,3,4-tétrahydronaphthalène, de chormanne et de thiochrtomanne comme agents antithromotiques	19 de abril de 2005

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

7.1. Novedad (artículo 16 D486)

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 07033655, se refiere a:

Composición farmacéutica que contiene el ácido propiónico 3-{6-[(4-clorofenilsulfonil)amino]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il} de fórmula I en la forma de un isómero óptico o una sal de éste farmacéuticamete aceptable para uso en la elaboración de medicamentos para el tratamiento de desórdenes vasculares en pacientes que previamente han tenido accidentes vasculares cerebrales.

La anterioridad: WO 2005/032533 (folios: 99 a 106), se relaciona con: una nueva asociación de un antiaterotrombótico y un antiagregante plaquetario.

La anterioridad: WO 2005/009428 (folios: 137 a 140), trata sobre: composiciones farmacéuticas de un compuesto antitrombótico (compuesto A), caracterizada porque contienen el compuesto A o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y gránulos que consisten de lactosa y almidón. El compuesto A está en su forma R y la sal preferiblemente es de sodio. Este documento revela ejemplos de composiciones farmacéuticas específicas de la sal de sodio del ácido 3-{6-[(4-clorofenilsulfonil)amino]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il}-propiónico (compuesto A) de la presente solicitud (ver ejemplos 1 y 2, folio: 139).

El documento EP 0648741 (folios: 141 a 147) enseña derivados de 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno como agentes antitrombóticos. Entre estos compuestos se encuentra el ácido 3-{6-[(4-clorofenilsulfonil)amino]-2-metil-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il}-propiónico y sus sales de sodio, de igual manera se encuentra el compuesto con configuración R, así como composiciones farmacéuticas que lo contienen, iguales a las de la presente solicitud (ver reivindicación 11, folio: 147).

El elemento característico de las composiciones farmacéuticas reivindicadas, ya era conocido en D1, D2, D3; por lo cual las composiciones de las reivindicaciones 1 a 8 no pueden considerarse nuevos.

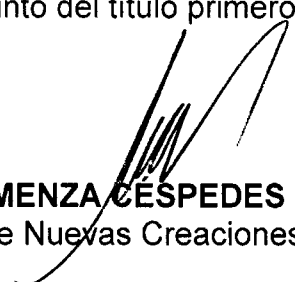
8. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2005032533	1 a 8	Novedad
D2	WO 2005009428	1 a 8	Novedad
D3	EP 0648741	1 a 8	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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 CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 30 SET 2000

CONCEPTO TÉCNICO No. 3395	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202005
----------------------------------	--

(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
3 février 2005 (03.02.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/009428 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/14, 9/20, A61P 9/14

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/001866

(22) Date de dépôt international : 16 juillet 2004 (16.07.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
03/08780 18 juillet 2003 (18.07.2003) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **LES
LABORATOIRES SERVIER** [FR/FR]; 12, place de la
Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
WUTHRICH, Patrick [CH/FR]; 15, rue Marcelin
Berthelot, F-45000 Orléans (FR). **ROLLAND, Hervé**
[FR/FR]; 180, allée des Alisiers, F-45160 Olivet (FR).
JULIEN, Marc [FR/FR]; 117, route de Marmain, F-45110
Sigloy (FR).

(74) Représentant commun : **LES LABORATOIRES
SERVIER**; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie
Cedex (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
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, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, 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).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

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

WO 2005/009428 A2

(54) Title: ORODISPERSIBLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF AN ANTITHROMBOTIC COMPOUND

(54) Titre : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ORODISPERSIBLE D'UN COMPOSÉ ANTITHROMBOTIQUE

(57) Abstract: The invention relates to a solid orodispersible pharmaceutical composition of an antithrombotic compound (compound A) which is characterised in that it contains the compound A or one of the pharmaceutically acceptable salts thereof and granules consisting of dried together lactose and starch.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet une composition pharmaceutique solide orodispersible d'un composé antithrombotique (composé A) caractérisée en ce qu'elle contient le composé A ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et des granules consistant en lactose et amidon coséchés.

- 3 -

La présente invention permet de remédier à ces inconvénients. Elle concerne une forme solide orodispersible du composé A éventuellement sous forme d'isomère optique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables contenant un excipient simple, d'origine naturelle permettant la désagréation rapide, présentant une neutralité gustative et de texture agréable. Cet excipient joue le rôle à la fois de liant et de désintégrant. Il permet d'obtenir une formulation du composé A simple, ayant une excellente aptitude à la compression directe conduisant à des comprimés de faible friabilité et de dureté compatible avec les techniques classiques de manipulation.

Plus particulièrement, l'invention concerne une composition pharmaceutique solide orodispersible du composé A ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables caractérisée en ce qu'elle contient :

- le composé A ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- et des granules consistant en lactose et amidon coséchés.

Le composé A possède préférentiellement la configuration absolue (R).

De manière préférentielle, le composé A se présente sous forme de sel de sodium.

La composition selon l'invention peut également contenir, pour des raisons de fabrication, un ou plusieurs lubrifiants et un agent d'écoulement, et pour des raisons de masquage de goût ou d'amertume, des arômes et des édulcorants, classiquement utilisés.

Pour améliorer le masquage d'amertume du composé A, celui-ci pourra éventuellement être associé à des excipients comme les cyclodextrines, ou enrobé avec des excipients par l'utilisation de technologies connues de l'Homme de l'Art comme par exemple l'enrobage en lit d'air fluidisé, l'atomisation, la coacervation, le prilling, le spray congealing.

- 6 -

Les comprimés orodispersibles ont été réalisés avec l'isomère (R) du composé A sous forme de sel de sodium.

EXEMPLE 1 :**Formulation : Comprimé terminé à 100 mg**

<i>Constituants</i>	<i>Quantité (mg)</i>
Composé A, sel de sodium	10*
Starlac®	88,25
Stéarate de magnésium	1
Silice colloïdale anhydre	0,25
Aspartam	0,25
Acesulfame K	0,25

5

* exprimé en composé A, forme base

EXEMPLE 2 :**Formulation : Comprimé terminé à 300 mg**

<i>Constituants</i>	<i>Quantité (mg)</i>
Composé A, sel de sodium	30*
Starlac®	264,75
Stéarate de magnésium	3
Silice colloïdale anhydre	0,75
Aspartam	0,75
Acesulfame K	0,75

* exprimé en composé A, forme base

Les comprimés sont préparés par mélange des constituants suivi d'une compression directe. Les duretés des comprimés des exemples 1 et 2 sont environ égales à 15 Newtons et 30 Newtons respectivement.

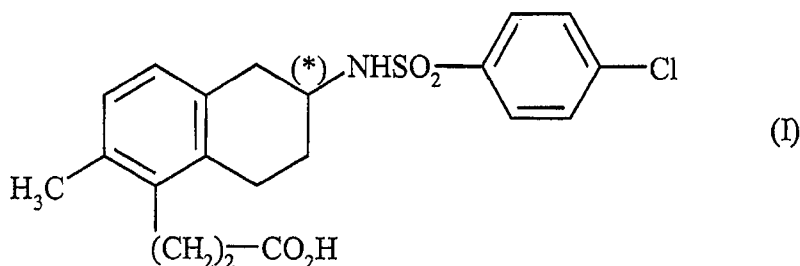
10

15

Afin d'évaluer le temps de désagrégation en bouche, les comprimés orodispersibles du composé A décrits dans les exemples 1 et 2 ont été placés dans la bouche. Lors de ces tests, il s'est avéré que pour chacune des formulations testées le temps de désagrégation dans la bouche était inférieur à 1 minute.

REVENDICATIONS

1- Composition pharmaceutique solide orodispersible du composé A de formule (I) éventuellement sous forme d'isomère optique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables :



caractérisée en ce qu'elle comprend :

- le composé A, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- des granules consistant en lactose et amidon coséchés.

2- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé A est sous la forme d'un isomère optique de configuration (R).

3- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce qu'elle comprend, par rapport au poids total de la composition :

- de 2,5 % à 20 % en poids du composé A ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- de 75 % à 95 % en poids de granules consistant en lactose et amidon coséchés.

4- Composition pharmaceutique selon la revendication 3 caractérisée en ce qu'elle comprend de 5 % à 10 % en poids du composé A ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisée en ce que le composé A est sous la forme d'un sel de sodium.

6- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle comprend également un ou plusieurs arômes, et édulcorants.



⑪ Numéro de publication : **0 648 741 A1**

⑫ **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

⑳ Numéro de dépôt : **94402299.5**

⑤① Int. Cl.⁶ : **C07C 311/20, C07D 311/58, C07D 335/06, C07D 213/55, A61K 31/18**

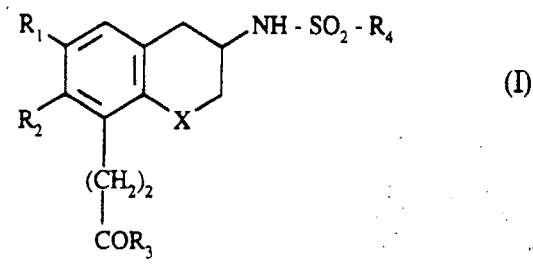
㉔ Date de dépôt : **13.10.94**

③① Priorité : **15.10.93 FR 9312237**
 ④③ Date de publication de la demande : **19.04.95 Bulletin 95/16**
 ⑧④ Etats contractants désignés : **AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE**
 ⑦① Demandeur : **ADIR ET COMPAGNIE**
1 rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)
 ⑦② Inventeur : **Lavielle, Gilbert**
1 avenue Lilly
F-78170 La Celle Saint Cloud (FR)

Inventeur : **Dubuffet, Thierry**
5 résidence du Coteau
F-94240 l'Hay Les Roses (FR)
 Inventeur : **Muller, Olivier**
12 Place du Noyer
F-95300 Ennery (FR)
 Inventeur : **Laubie, Michel**
35 avenue Foch
F-92420 Vaucresson (FR)
 Inventeur : **Verbeuren, Tony**
60 bis rue Aristide Briand
F-78540 Vernouillet (FR)
 Inventeur : **Simonet, Serge**
43 rue Désiré Clément
F-78700 Conflans Sainte Honorine (FR)
 Inventeur : **Descombes, Jean-Jacques**
41 bis rue des Cahouettes
F-93360 Neuilly-Plaisance (FR)

⑤④ Dérivés de 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène, de chromanne et de thiochromanne comme agents antithromotiques.

⑤⑦ Composés de formule (I) :



dans laquelle :

R₁, R₂, identiques ou différents, représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, phényle substitué ou non, benzyle, pyridylméthyle ou imidazolylméthyle, thiazolylméthyle, pyridyle, imidazolyle ou thiazolyle,

ou bien,

R₁ et R₂ forment avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés un cycle cyclopentane ou cyclohexane,

R₃ représente un groupement hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou amino substitué ou non,

R₄ représente un groupement alkyle, phényle substitué ou non, naphthyle, pyridyle ou thiényl,

X représente un groupement méthylène, un atome d'oxygène ou de soufre,

leurs énantiomères, ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

Médicaments.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 1,2,3,4-tétrahydronaphtalène, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Plus particulièrement, les composés décrits dans la présente invention possèdent des propriétés antithromboxane A_2 aussi bien en tant qu'antagonistes des récepteurs au thromboxane A_2 (TXA_2) qu'en tant qu'inhibiteurs de l'activité de l'enzyme responsable de la synthèse du thromboxane A_2 : la thromboxane A_2 -synthase.

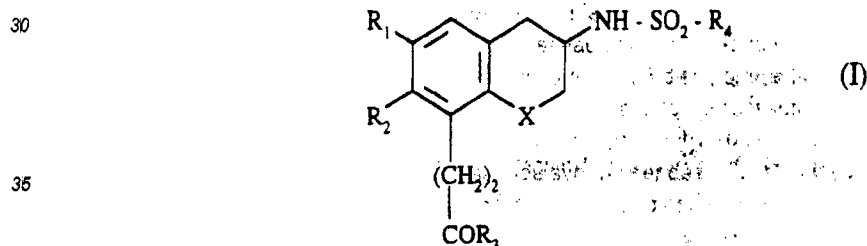
Le thromboxane A_2 est un métabolite de l'acide arachidonique produit par les plaquettes sanguines qui provoque une constriction importante des vaisseaux sanguins et induit l'agrégation des plaquettes. La production du thromboxane A_2 est augmentée dans des maladies comme l'angine de poitrine ou l'accident vasculaire cérébral et il joue un rôle très important dans tous les processus conduisant aux maladies thrombotiques.

Il était donc particulièrement intéressant de synthétiser des substances susceptibles d'inhiber les activités proagrégantes et vasoconstrictives du thromboxane A_2 soit en tant qu'antagonistes des récepteurs au thromboxane A_2 , soit en tant qu'inhibiteur de la thromboxane A_2 -synthase.

Les composés décrits dans la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, possèdent des propriétés pharmacologiques nettement plus intenses que celles des autres composés décrits dans l'Art Antérieur.

Ils sont donc utiles en tant qu'antagonistes au thromboxane A_2 et en tant qu'inhibiteurs de la thromboxane A_2 -synthase dans le traitement ou la prévention des maladies dans lesquelles le thromboxane A_2 est impliqué comme par exemple les maladies cardio et cérébrovasculaires et les maladies thrombotiques ainsi que les complications vasculaires qui accompagnent les conditions pathologiques impliquant soit le thromboxane A_2 ou des substances qui interagissent avec le récepteur TXA_2 (comme par exemple les complications vasculaires dans le diabète). Ces antagonistes au thromboxane A_2 possèdent également des propriétés protectrices de la paroi gastrique (M.L. OGLETREE et coll., J. Pharm. and Exp. Therap., 263 (1), 374-380). Enfin, leurs propriétés inhibitrices de l'agrégation plaquettaire leur permettent d'être également utiles dans le traitement de la migraine (P. PUIG-PARELLADA et coll., Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 49, 537-547, 1993).

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

40 R_1, R_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyl (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy ou trihalogénométhyle), un groupement benzyle, un groupement pyridylméthyle, un groupement imidazolylméthyle, un groupement thiazolylméthyle, un groupement pyridyle, un groupement imidazolyle ou un groupement thiazolyle,

45 ou bien, R_1 et R_2 forment avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés un cycle cyclopentane ou cyclohexane,

R_3 représente un groupement hydroxy, un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou amino (substitué ou non par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),

50 R_4 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle ou hydroxy), un groupement naphtyle, un groupement pyridyle, un groupement thiényl ou un groupement thiazolyle,

55 X représente un groupement méthylène, un atome d'oxygène ou de soufre,

leurs énantiomères, ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la tertbutylamine, la diéthylamine, l'éthylènediamine...

U3405 (Drug of the Future, 16(8), 701-705, 1991).

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques.

5 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la
10 posologie unitaire s'échelonne entre 10 et 200 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus. Les structures chimiques des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les techniques spectroscopiques habituelles (résonance magnétique nucléaire du Proton et du carbone 13, spectre de masse...)
15

EXEMPLE 1 : Acide 3-{6-[(4-chlorophénylesulfonyl)amino]-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl}propionique, sel de sodium

20 **Stade A : 4,4-Diéthoxy-N-benzylcyclohexylamine**

Ce composé est obtenu selon le procédé décrit dans Tet. Lett., 5595-5598, 1990. A 270 mmoles de 4,4-diéthoxycyclohexanone dans 700 ml de 1,2-dichloroéthane anhydre agitées, à température ambiante, sous atmosphère d'azote, sont ajoutés 270 mmoles de benzylamine dans 50 ml de 1,2-dichloroéthane, 270 mmoles
25 d'acide acétique puis 80 g de triacétoxyborohydrure de sodium. Après 3 heures d'agitation, 1 l d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est versé sur le milieu réactionnel. Le pH est amené à 8 à l'aide de soude 1N. La phase organique est récupérée, séchée et évaporée. Le produit attendu est alors obtenu après purification de l'huile résiduelle par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange dichlorométhane/ méthanol/ammoniaque (95/5/0,5).

30 **Rendement : 80 %**

Stade B : 4,4-Diéthoxycyclohexylamine, oxalate

A 200 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 1,5 l d'éthanol anhydre, sont ajoutées, goutte
35 à goutte, 200 mmoles d'acide oxalique diluées dans de l'éthanol anhydre, puis 6,1 g de palladium sur charbon. Le milieu réactionnel est hydrogéné 5 heures à 45°C sous pression d'hydrogène. Après filtration du catalyseur, le produit attendu est obtenu sous forme solide après évaporation.

Rendement : 90 %

40

Microanalyse élémentaire :			
	C %	H %	N %
calculé	51,97	8,36	5,05
trouvé	51,58	8,21	5,28

45

Stade C : 4-(4-Chlorophénylesulfonyl)amino cyclohexanone

A une solution contenant 36 mmoles de chlorure de 4-chlorophénylesulfonyle dans 100 ml de tétrahydrofurane (THF) sont ajoutées 18 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 100 ml d'eau ainsi qu'une solution d'hydroxyde de potassium 1N de façon à maintenir le pH à 9. Après 90 minutes d'agitation, le milieu réactionnel est traité par de l'acide chlorhydrique 1N jusqu'à pH 3, dilué avec 50 ml d'eau puis extrait à l'éther.
50 La phase étherée est alors séchée et évaporée. Le produit attendu est alors obtenu par purification du solide résiduel par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30).
55

Rendement : 82 %

Stade F : Acide 3-{6-[(4-chlorophénylsulfonyl)amino]-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl}propionique, sel de sodium

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit au stade L de l'exemple 1.

Microanalyse élémentaire :					
	C %	H %	N %	Cl %	S %
calculé	54,88	4,61	3,37	8,52	7,71
trouvé	55,19	4,76	3,54	8,66	7,08

EXEMPLE 7 : Acide 3-{6-[(4-chlorophénylsulfonyl)amino]-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl}propionique

Le composé de l'exemple 1 sous forme d'acide libre peut également être obtenu selon le procédé suivant :

Stades A et B : Ces stades sont identiques aux stades A et B de l'exemple 5.

Stades C, D et E : Ces stades sont identiques aux stades D, E et F de l'exemple 1.

Stade F : [6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-2-triméthylsilyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]carboxylate d'éthyle

69 mmoles du composé obtenu au stade précédent et 276 mmoles de triméthylsilylpropynoate d'éthyle sont chauffées à 180°C en présence de 150 ml de décaline pendant 72 h. Après refroidissement et évaporation de la décaline, le produit brut est chromatographié sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20).

Rendement : 72 %

Stade G : [6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-2-iodo-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]carboxylate d'éthyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans Angew. Chem. Int., 7, 488-489, 1977. 46 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans 300 ml de dichlorométhane sont mis en présence de 46 mmoles d'ICI (solution 1M dans le dichlorométhane). Après 1 h 30, les solvants sont évaporés et le produit brut est chromatographié sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20).

Rendement : 85 %

Stade H : 6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]carboxylate d'éthyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans Tet. Lett., 33, 17, 2413-2416, 1992. A 39 mmoles du composé obtenu au stade précédent dans 200 ml de N-méthyl pyrrolidone, on ajoute successivement 196 mmoles de tétraméthylétain puis 2 mmoles de tétrakis triphénylphosphine palladium. Le milieu réactionnel est porté à 110°C pendant 8 h. Les solvants sont ensuite évaporés et le produit brut est chromatographié sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20).

Rendement : 95 %

Stades I, J, K et L : Ces stades sont identiques aux stades H, I, J, K de l'exemple 1.

Stade M : Acide 3-{6-(4-chlorophénylsulfonyl)amino-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl}propionique

30 mmoles du produit obtenu au stade précédent sont mis en solution dans 10 ml de méthanol en présence de 90 mmoles d'une solution aqueuse 1N de soude. Le milieu réactionnel est porté 30 minutes à reflux puis acidifié par de l'acide chlorhydrique 1N. Le produit attendu est alors extrait à l'acétate d'éthyle et les solvants sont évaporés.

Point de fusion : 203°C

EP 0 648 741 A1

Microanalyse élémentaire :					
	C %	H %	N %	Cl %	S %
calculé	58,89	5,44	3,43	8,69	7,86
trouvé	58,63	5,39	3,58	8,87	7,53

5

10

EXEMPLES 7a et 7b : isomères α et β du composé de l'exemple 7

Les stades A à H sont identiques aux stades A à H de l'exemple 7.

Stade I : [6-Amino-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]carboxylate d'éthyle

15

13 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans 50 ml de DMPU et 100 ml de tétrahydrofurane sont traitées par 80 mmoles d'iodure de samarium au reflux pendant 5 heures. Après évaporation des solvants, le produit est fixé sur une résine acide sulfonique, lavé à l'eau puis relargué à l'ammoniaque. Les deux énantiomères obtenus sont ensuite séparés classiquement à l'aide d'un acide chiral. Le sel d'acide est alors relargué. Chaque énantiomère subit alors la suite de réaction suivante :

20

Stade J : [6-(4-Chlorophénylsulfonyl)amino-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]carboxylate d'éthyle isomère α et isomère β

25

Le mode opératoire utilisé est identique à celui du stade A de l'exemple 5.

Stades K, L, M et N : Ces stades sont identiques aux stades H, I, J et K de l'exemple 1.

Stade O : Ce stade est identique au stade M de l'exemple 7.

30

EXEMPLE 8 : Acide 3-[6-(1-naphtylsulfonylamino)-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]proplonique

Stade A : 4-(1-naphtylsulfonylamino)cyclohexanol

35

A 18,6 g de chlorhydrate de trans 4-aminocyclohexanol en suspension dans 700 ml de chloroforme sont additionnés, à 5°C, 34 ml de triéthylamine puis une solution contenant 18,6 g de chlorure de 1-naphtylsulfonyl dans 100 ml de chloroforme. Après 15 heures de réaction, le mélange réactionnel est versé sur 500 ml d'eau. Le produit attendu est obtenu par filtration du précipité.

Rendement : 89 %

Point de fusion : 174°C

40

Stade B : 4-(1-Naphtylsulfonylamino)cyclohexanone

Le mode opératoire utilisé est identique au mode opératoire du stade B de l'exemple 5.

Rendement : 94 %

45

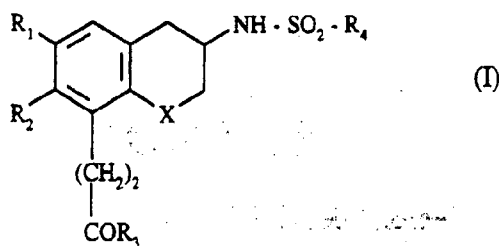
Stades C, D et E : Les produits attendus dans ces stades sont obtenus selon les procédés décrits aux stades D, E et F de l'exemple 1.

Stade F : [6-(1-Naphtylsulfonyl)amino-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl]carboxylate de méthyle

50

11,8 mmoles du composé obtenu au stade E dans 100 ml de décane, on ajoute 48 mmoles de butyrate de méthyle. Le milieu réactionnel est chauffé en autoclave à 270°C pendant 6 h. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20).

55



dans laquelle :

R_1, R_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyl (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou trihalogénométhyle), un groupement benzyle, un groupement pyridylméthyle ou un groupement imidazolylméthyle, thiazolylméthyle, pyridyle, imidazolyl, thiazolyl,

ou bien,

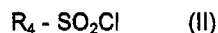
R_1 et R_2 forment avec les atomes de carbone auxquels ils sont attachés un cycle cyclopentane ou cyclohexane,

R_3 représente un groupement hydroxy, un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou amino (substitué ou non par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),

R_4 représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un groupement phényle (substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle ou hydroxy), un groupement naphthyle, un groupement pyridyle, un groupement thiényl ou un groupement thiazolyle,

X représente un groupement méthylène, un atome d'oxygène ou de soufre, leurs énantiomères, ainsi que leurs sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.

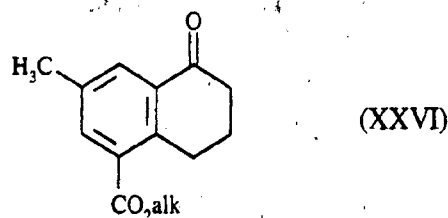
2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement méthyle.
3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle R_2 représente un groupement méthyle.
4. Composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle X représente un groupement méthylène.
5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui est l'acide {6-[(4-chlorophénylsulfonyl)amino]-2-méthyl-5,6,7,8-tétrahydronapht-1-yl} propionique, ainsi que ses sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable.
6. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle X représente un groupement méthylène caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un chlorure de sulfonyle de formule (II) :



dans laquelle R_4 a la même signification que dans la formule (I), que l'on fait réagir en milieu basique :

soit sur une cyclohexylamine de formule (III) (préparée à partir de la cyclohexanone correspondante par réaction, sous atmosphère inerte, avec la benzylamine en présence de triacétoxyborohydrure de sodium puis hydrogénolyse) :

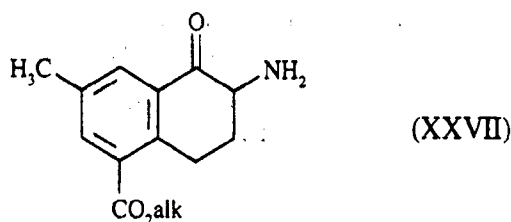
5



10

dans laquelle alk représente un groupement alkyle, que l'on fait réagir avec de l'hydroxylamine, puis avec du chlorure de tosylo et enfin qui subit une transformation de Neber, pour conduire au composé de formule (XXVII) :

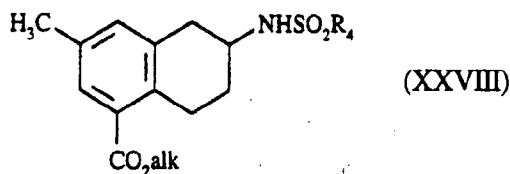
15



20

dans laquelle alk a la même signification que précédemment, qui subit alors une réduction catalytique, puis l'action du chlorure du sulfonyle de formule (II) selon la revendication 6, pour conduire au composé de formule (XXVIII) :

25



30

dans laquelle R₄ et alk ont la même signification que précédemment, composé de formule (XXVIII) qui subit alors la suite de réactions selon la revendication 6 décrite pour la transformation du composé de formule (IX) en composé de formule (I/a) et qui conduit au composé de formule (I) correspondant.

35

10. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes non toxiques pharmaceutiquement acceptables.

40

11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 contenant au moins un principe actif selon l'une des revendications 1 à 5 utile en tant qu'antithrombotique.

45

50

55