



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

No 2
PG

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD



PATENTE DE INVENCION

07-136828

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS DEL 4,5-DIARILPIRROL, SU PREPARACION Y SU
APLICACION EN TERAPEUTICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A 6 K 31/40

71. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C 438,019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

S.S.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PETITORIO SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 07-136828- -00000-0000 Fecha: 2007-12-27 18:00:09 Dep. 2020 NUECREACIONE Tra. 11 PATENTE/II Eve: 379 FASENACIONALII Act. 411 PRESENTACION Folios: 65	
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL			
SOLICITUD DE: 1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☒ Capítulo I. ☒ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: SANOFI-AVENTIS sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia. Dirección: 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia Domicilio: Paris, Francia		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ C.E. ☐ NIT ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 438.019 T.P 31.929
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Francis BARTH 5 allée des Terres Rouges, 34680 Saint Georges d'Orques, Francia 3. Laurent HORTALA 111 rue J.P. Barillet Deschamps, 34080 Montpellier, Francia 2. Christian CONGY 58 allée de la Marquise, 34980 Saint Gely du Fesc, Francia 4. Murielle RINALDI-CARMONA 2 rue de Fontardies, 34680 Saint Georges d'Orques, Francia		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/FR2006/001416 Publicación Internacional No. WO 2007/000505 A3 Fecha: 22 de junio de 2006 Fecha: 4 de enero de 2007			
6 Título (54) DERIVADOS DEL 4,5-DIARILPIRROL, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 207/32			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen FR	(32) Fecha 27 de junio de 2005	(31) Número de Solicitud 0506609
9 Comprobante de pago No.: 07-104,468 Fecha: Diciembre 26 de 2007			

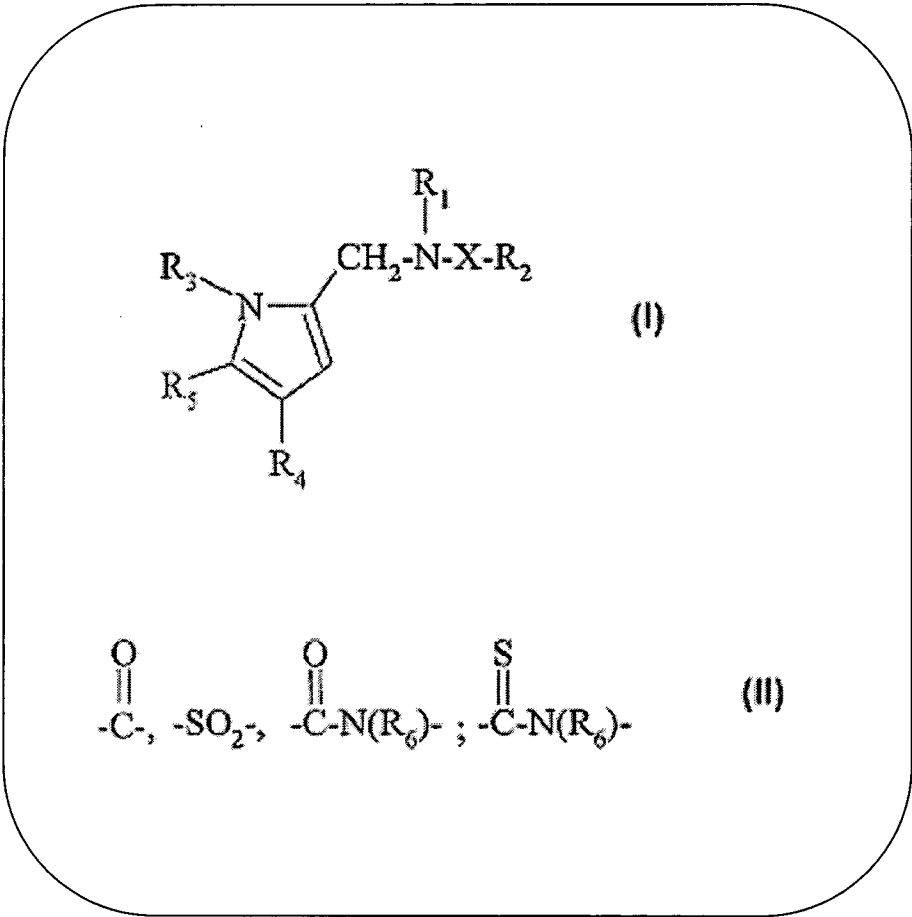
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/000505 A3

Descripción:

Páginas 26 en el idioma original

Páginas 27 en español

Reivindicaciones: Número (s) 16

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 43 N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

179

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

SANOFI-AVENTIS

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

F-75013 París, Francia, hereby ratify the patent

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

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

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

in 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 case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
In addition, we grant Power of Attorney in favor of the above-named attorneys at law so that they may obtain, for protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, 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 matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

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

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____
por/by _____
Firma _____ Signature _____
Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

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

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public

2. - a été signé par le Dr. Markus Jacobi

3. - agissant en qualité de NOTAIRE

4. - est revêtu du sceau de la Cour

ATTESTE

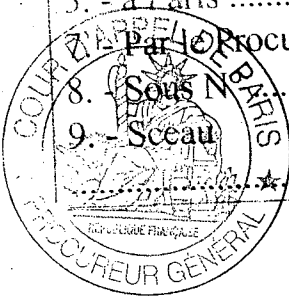
5. - à Paris le **21 JUIN 2005**

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

7. - Sous N° 81902/2005

8. - Sceau

9. - Le signature



COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

21 DIC 2007

PACIFIC ENDEZ MARAJAS
NOTARIO (E)

6

K. L. ASSOCIÉS

Notaires

20, rue de la Paix

75002 PARIS

Tél. 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

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 sisel74 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

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

Etabli et signé à Paris
Le 20 / 06 / 05

Le Notaire
(signature – cachet)



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :
Le présent acte public

2. a été signé par

3. agissant en qualité de

4. est revêtu du sceau/cachet de/du

5. à

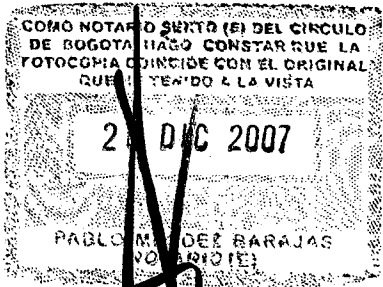
6. le

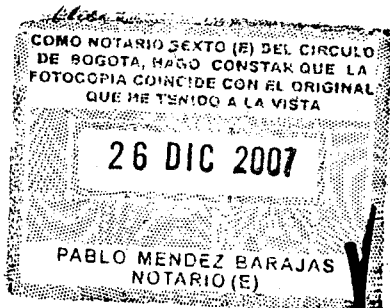
7. par

8. N°

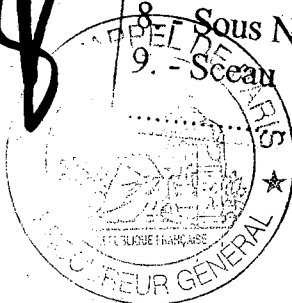
9. Sceau/cachet :

10. Signature :





[Handwritten signature]



[Handwritten signature]

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public

2. - a été signé par *M^e KORNIG*

3. - agissant en qualité de *Notaire*

4. - est revêtu du sceau de *A. en... E.T.U.D.E.*

ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**

7. - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel

8. - Sous N° *8.1903*

9. - Sceau

Le. *[Signature]* 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.

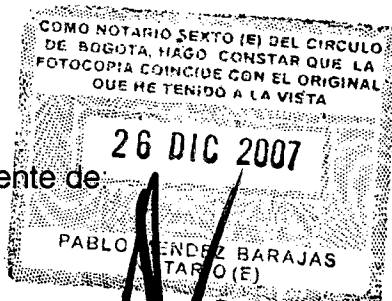
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

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

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION N. 471 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION N. 471 BIS
5 DE SEPT. 2005
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 SIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 118 DEL
J DE SE... 30.
del Ministerio de Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

Maria Eugenia Samin

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

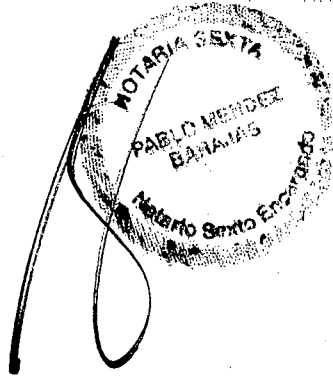
ES CON AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA 12 JUL 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

ucc
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

Sam Samin
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

26 DIC 2007

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
4 janvier 2007 (04.01.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/000505 A3

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 207/32 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2006/001416

(22) Date de dépôt international : 22 juin 2006 (22.06.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0506609 27 juin 2005 (27.06.2005) 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) : BARTH,
Francis [FR/FR]; 5, allée des Terres Rouges, F-34680
Saint Georges d'Orques (FR). CONGY, Christian
[FR/FR]; 58, allée de la Marquise, F-34980 Saint Gely
du Fesc (FR). HORTALA, Laurent [FR/FR]; 111, rue

J.P. Barillet Deschamps, F-34080 Montpellier (FR).
RINALDI-CARMONA, Murielle [FR/FR]; 2, rue de
Fontardies, F-34680 Saint Georges d'Orques (FR).

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

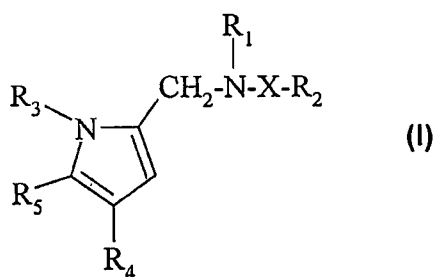
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, 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), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

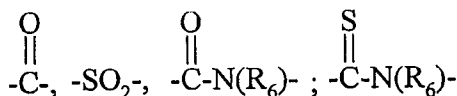
[Suite sur la page suivante]

(54) Title: DERIVATIVES OF 4,5-DIARYLPYRROLE, PREPARATION METHOD THEREOF AND USE OF SAME IN THER-
APEUTICS

(54) Titre : DERIVES DE 4,5-DIARYLPYRROLE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)



(II)

(57) Abstract: The invention relates to compounds having formula (I), wherein: X represents a group (II); R₁ represents a hydrogen atom or a (C₁-C₄)alkyl group; R₂ represents a (C₁-C₁₂)alkyl group, a non-aromatic carbocyclic radical at (C₃-C₁₂) which may or may not be substituted, a methyl which is substituted by a non-aromatic carbocyclic radical at (C₃-C₁₂) which may or may not be substituted, a phenyl, benzyl, benzhydryl radical which may or may not be substituted, a substituted or non-substituted heterocyclic radical, a methyl substituted by a non-aromatic carbocyclic radical at (C₃-C₁₂) which may or may not be substituted; R₃ represents a (C₁-C₅)alkyl or a (C₃-C₇) cycloalkyl; R₄ represents a substituted or non-substituted phenyl; and R₅ represents a substituted or non-substituted phenyl. The invention also relates to the preparation method thereof and the use of same in therapeutics.

(57) Abrégé : La présente invention a pour ob-
jet des composés répondant à la formule (I) ; dans

laquelle : X représente un groupe (II) ; R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ; R₂ représente : un (C₁-C₁₂)alkyle ; un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂) non substitué ou substitué ; un méthyle substitué par un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂) non substitué ou substitué ; un radical phényle, benzyle, benzhydryle non substitués ou substitués ; un radical hétérocyclique non substitué ou substitué ; un méthyle substitué par un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂ non substitué ou substitué ; R₃ représente un (C₁-C₅)alkyle ou un (C₃-C₇) cycloalkyle ; R₄ représente un phényle non substitué ou substitué ; R₅ représente un phényle non substitué ou substitué. Procédé de préparation et application en thérapeutique.



FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, LV, 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).

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale:

15 novembre 2007

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

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.

DERIVES DE 4,5-DIARYLPYRROLE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

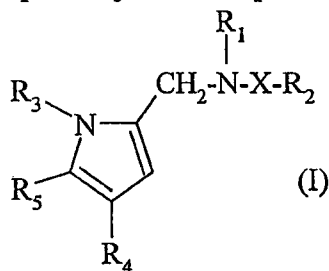
La présente invention a pour objet des dérivés de 4,5-diarylpyrrole, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Le brevet américain US 4 335 136 et le brevet européen EP 0 038 536 décrivent des dérivés de 4,5-diaryl- α -(polyfluoroalkyl)-1*H*-pyrrole-2-méthanamine présentant des propriétés antiinflammatoires.

La demande de brevet WO 2005/058 249 décrit des dérivés de diarylpyrrole en tant que modulateurs des récepteurs aux cannabinoïdes et la demande de brevet WO 2003/027 069 décrit des dérivés de diarylpyrrole actifs sur l'obésité.

On a maintenant trouvé des nouveaux dérivés de 4,5-diaryl-2-aminométhylpyrrole qui possèdent des propriétés antagonistes des récepteurs CB₁ des cannabinoïdes, localisés au niveau central et / ou périphérique.

La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I):



dans laquelle :

- X représente un groupe -C(=O)- , $\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{-C(=O)-N(R}_6\text{)-}$; $\text{-C(=S)-N(R}_6\text{)-}$;

- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

- R₂ représente :

. un (C₁-C₁₂)alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un hydroxyle, un (C₁-C₄) alcoxy, un (C₁-C₄)alkylthio, un phénoxy, un radical trifluorométhoxy, un radical difluorométhoxy, un radical difluorométhylthio, un radical trifluorométhylthio ;

. un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂) non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkylthio, un atome de fluor, un hydroxyle, un radical trifluorométhyle, difluorométhyle, trifluorométhoxy, difluorométhoxy, trifluorométhylthio, difluorométhylthio ;

- 5 . un méthyle substitué par un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂) non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkylthio, un atome de fluor, un hydroxyle, un radical trifluorométhyle, difluorométhyle, trifluorométhoxy, difluorométhoxy, trifluorométhylthio, difluorométhylthio ;
- 10 . un radical phényle, benzyle, benzhydryle, benzydrylméthyle, dans lequel chaque groupe phényle est non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un hydroxyle, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un méthylènedioxy, un cyano, un nitro, un trifluorométhyle, un difluorométhyle, un difluorométhoxy, un trifluorométhoxy, un trifluorométhylthio, un difluorométhylthio, un groupe S(O)_nAlk, un groupe OS(O)_nAlk, un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle ;
- 15 . un radical phényle substitué par un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolyle, imidazolyle, pyridyle ou pyrazolyle, ledit radical hétérocyclique étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- 20 . un radical phényle substitué par un phényle ou un phénoxy dans lequel chaque groupe phényle est non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un hydroxyle, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un méthylènedioxy, un cyano, un nitro, un trifluorométhyle, un difluorométhyle, un difluorométhoxy, un trifluorométhoxy, un trifluorométhylthio, un difluorométhylthio, un groupe S(O)_nAlk, un groupe OS(O)_nAlk, un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle ;
- 25 . un 1,2,3,4-tétrahydronaphtalèn-2-yle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₄)alkyle ou un trifluorométhyle ;
- 30 . un radical pyrrolyle, imidazolyle, pyridyle, pyrazolyle, furyle, thiényle, oxazolyle, thiazolyle, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou trifluorométhyle ;
- 35 . un indol-2-yle ou un N-méthylindol-2-yle ;
- R₃ représente un (C₁-C₅)alkyle ou un (C₃-C₇) cycloalkyle ;
 - R₄ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un cyano, un radical difluorométhyle,

12
trifluorométhyle, difluorométhoxy, trifluorométhoxy, un groupe S(O)_nAlk ou OS(O)_nAlk ;

5 - R₅ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un cyano, un radical difluorométhyle, trifluorométhyle, difluorométhoxy, trifluorométhoxy, un groupe S(O)_nAlk ou OS(O)_nAlk ;

- R₆ représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- n représente 0, 1 ou 2 ;

10 - Alk représente un (C₁-C₄)alkyle.

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

15 Les composés de formule (I) peuvent exister 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.

Par atome d'halogène on entend un atome de brome, de chlore, de fluor ou d'iode.

20 Par (C₁-C₄)alkyle ou respectivement (C₁-C₅)alkyle ou (C₁-C₇)alkyle, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié de un à quatre atomes de carbone ou respectivement de un à cinq atomes de carbone ou de un à sept atomes de carbone, tel que le radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *sec*-butyle, *tert*-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle, heptyle.

25 Par (C₁-C₄)alcoxy on entend un radical alcoxy linéaire ou ramifié de un à quatre atomes de carbone tel que le radical méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy.

30 Par un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂ on entend : un radical monocyclique ou un radical di- ou tricyclique condensé ou ponté ; par radical monocyclique on entend un cycloalkyle, par exemple cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, les radicaux cyclopentyle, cyclohexyle et cycloheptyle étant préférés ; par radical di- ou tricyclique condensé ou ponté, on entend par exemple le bicyclo[2.2.1]heptyle, le bicyclo[2.2.2]octyle, le bicyclo[3.2.1]octyle, l'adamantyle.

35 Tout particulièrement, la présente invention a pour objet des composés de formule (I) dans laquelle :

- X représente un groupe $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$, $-\text{SO}_2-$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N}(\text{R}_6)- \end{array}$;

- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

- R₂ représente :

5

. un (C₁-C₇)alkyle ;

. un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂ non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

10

. un méthyle substitué par un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂ et non substitué ou substitué une ou plusieurs fois sur le carbocycle par un (C₁-C₄)alkyle ;

15

. un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un hydroxyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un cyano, un groupe trifluorométhyle, un groupe trifluorométhoxy, un groupe S(O)_nAlk, un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle ; ou parmi un radical phényle, phénoxy, pyrrolyle, imidazolyle, pyridyle ou pyrazolyle, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un (C₁-C₄)alkyle ;

20

. un benzyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois sur le phényle par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un cyano, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe S(O)_nAlk ; ou substitué en alpha par un ou deux groupes semblables ou différents choisis parmi un (C₁-C₄)alkyle et un (C₃-C₇)cycloalkyle ;

25

. un benzhydryle, un groupe benzhydrylméthyle ;

. un 1,2,3,4-tétrahydronaphtalèn-2-yle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₄)alkyle ;

30

. un radical pyrrolyle, imidazolyle, pyridyle, pyrazolyle, furyle, thiényle, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

. un indol-2-yle ou un N-méthylindol-2-yle ;

- R₃ représente un (C₁-C₅)alkyle ou un (C₃-C₇) cycloalkyle ;

- R₄ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe S(O)_nAlk ;

35

- (3)
- R₅ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe S(O)_nAlk ;
 - R₆ représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
 - 5 - n représente 0, 1 ou 2 ;
 - Alk représente un (C₁-C₄)alkyle.

Parmi les composés de formule (I), objets de l'invention, on distingue :

- les composés de formule (IA) dans laquelle -X- représente un groupe -CO- et les substituants R₁ à R₅ sont tels que définis pour les composés de formule (I) ;
- 10 - les composés de formule (IB) dans laquelle -X- représente un groupe -SO₂- et les substituants R₁ à R₅ sont tels que définis pour les composés de formule (I) ;
- les composés de formule (IC) dans laquelle -X- représente un groupe -CON(R₆)- et les substituants R₁ à R₆ sont tels que définis pour les composés de formule (I) ;
- 15 - les composés de formule (ID) dans laquelle -X- représente un groupe -CSN(R₆)- et les substituants R₁ à R₆ sont tels que définis pour les composés de formule (I).

Parmi les composés objets de l'invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle :

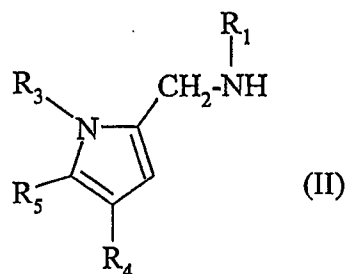
- R₁ représente un atome d'hydrogène ;
 - 20 - R₂ a l'une des valeurs définies pour (I) ;
 - R₃ représente un groupe méthyle ;
 - R₄ et R₅ représentent un 2,4-dichlorophényle et un 4-chlorophényle, un 2,4-dichlorophényle et un 4-bromophényle, un 2-chlorophényle et un 4-chlorophényle, un 2,4-dichlorophényle et un 4-méthoxyphényle ;
 - 25 - X représente un groupe -CO- ; -SO₂- ou -CON(R₆)- ;
- ainsi que leurs hydrates ou leurs solvats.

On préfère tout particulièrement les composés de formule (I) dans laquelle les substituants R₁, R₃, R₄, R₅ et X sont tels que définis ci-dessus et R₂ représente un groupe choisi parmi :

- 30 - un 3-chlorophényle, un 3-trifluorométhylphényle, un 4-trifluorométhylphényle, un hept-4-yle ;
- ainsi que leurs hydrates ou leurs solvats.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (I) selon un procédé qui est caractérisé en ce que :

- 35 on traite un composé de formule :



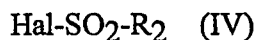
dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I) :

- soit par un acide ou un dérivé fonctionnel de cet acide de formule :



10 dans laquelle R_2 est tel que défini pour un composé de formule (I), lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle -X- représente un groupe -CO- ;

- soit par un halogénure de sulfonyle de formule :

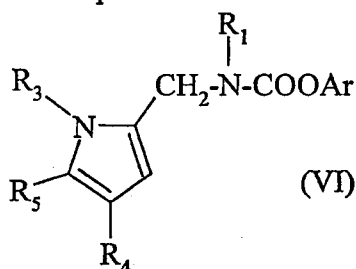


15 dans laquelle R_2 est tel que défini pour un composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, préférentiellement le chlore, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (IB) dans laquelle -X- représente un groupe -SO₂- ;

- soit par un halogénoformiate de formule :



20 dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et Ar représente un phényle ou un 4-nitrophényle pour obtenir un composé intermédiaire de formule :



dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I), que l'on fait réagir ensuite avec une amine de formule :



30 dans laquelle R_2 et R_6 sont tels que définis pour un composé de formule (I), lorsqu'on doit préparer un composé de formule (IC) dans laquelle -X- représente un groupe -CON(R_6)- ;

35 - soit par un isothiocyanate de formule $\text{R}_2\text{-N=C=S}$ (IX) dans laquelle R_2 est tel que défini pour un composé de formule (I) lorsque l'on doit préparer un composé de formule I(D) dans laquelle -X- représente un groupe -CSN(R_6)-.

Eventuellement, on transforme le composé de formule (I) en l'un de ses sels d'addition à un acide.

Lorsqu'on traite un composé de formule (II) avec l'acide de formule (III) lui-même, on opère en présence d'un agent de couplage utilisé en chimie peptidique tel que le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino) phosphonium (BOP) ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino) phosphonium (PyBOP) ou le tétrafluoroborate de 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyl uronium (TBTU), en présence d'une base telle que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la 4-diméthylaminopyridine, dans un solvant tel que le dichlorométhane, le dichloroéthane, le N,N-diméthylformamide ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre -10°C et la température de reflux du solvant.

Comme dérivé fonctionnel de l'acide (III) on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkylique en C₁-C₄ dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester activé, par exemple l'ester de *p*-nitrophényle.

Ainsi dans le procédé selon l'invention, on peut aussi faire réagir le chlorure de l'acide obtenu par réaction du chlorure de thionyle ou du chlorure d'oxalyle sur l'acide de formule (III), avec le composé de formule (II), dans un solvant, tel qu'un solvant chloré (le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chloroforme par exemple), un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple), ou un amide (N,N-diméthylformamide par exemple) sous une atmosphère inerte, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante, en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, la N-méthylmorpholine ou la pyridine.

Une variante consiste à préparer l'anhydride mixte de l'acide de formule (III) par réaction du chloroformiate d'éthyle avec l'acide de formule (III), en présence d'une base telle que la triéthylamine, et à le faire réagir avec le composé de formule (II), dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

Lorsqu'on traite un composé de formule (II) avec un halogénure de sulfonyle de formule (IV), on opère en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Lorsqu'on traite un composé de formule (II) avec un halogénoformiate de formule (V), on opère en présence d'une base telle que la triéthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane et à une température comprise entre 0°C et la température

ambiante. Puis on fait réagir le composé intermédiaire de formule (VI) ainsi obtenu avec une amine de formule (VII), dans un solvant tel que le dichlorométhane, en présence d'une base telle que la triéthylamine et à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

5 Selon une variante du procédé on peut préparer les composés de formule (IC) dans laquelle -X- représente un groupe -CON(R₆)- dans lequel R₆ = H par réaction d'un composé de formule (II) avec un isocyanate de formule R₂-N=C=O (VIII), en présence d'une base telle que la triéthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane et à une température comprise entre la température ambiante et la
10 température de reflux du solvant.

 Selon une autre variante du procédé on peut préparer les composés de formule (IC) dans laquelle -X- représente un groupe -CON(R₆)- par réaction d'un composé de formule (II) avec un composé de formule ClCON(R₆)R₂ (IX) en présence d'une base telle que la triéthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane et à une
15 température comprise entre 0°C et la température ambiante.

 Les composés de formule (I) dans laquelle R₁ représente un (C₁-C₃)alkyle peuvent aussi être préparés à partir des composés correspondant de formule (I) dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène par une méthode choisie parmi les méthodes connues de l'homme de l'art. Parmi celles-ci on peut citer l'alkylation par un
20 halogénure d'alkyle, l'amination réductrice par un aldéhyde en milieu réducteur, ou encore l'acylation par un chlorure d'acyle, suivi d'une réduction.

 Les composés de formule (I) ainsi obtenus peuvent être ultérieurement séparés du milieu réactionnel et purifiés selon les méthodes classiques, par exemple par cristallisation ou chromatographie.

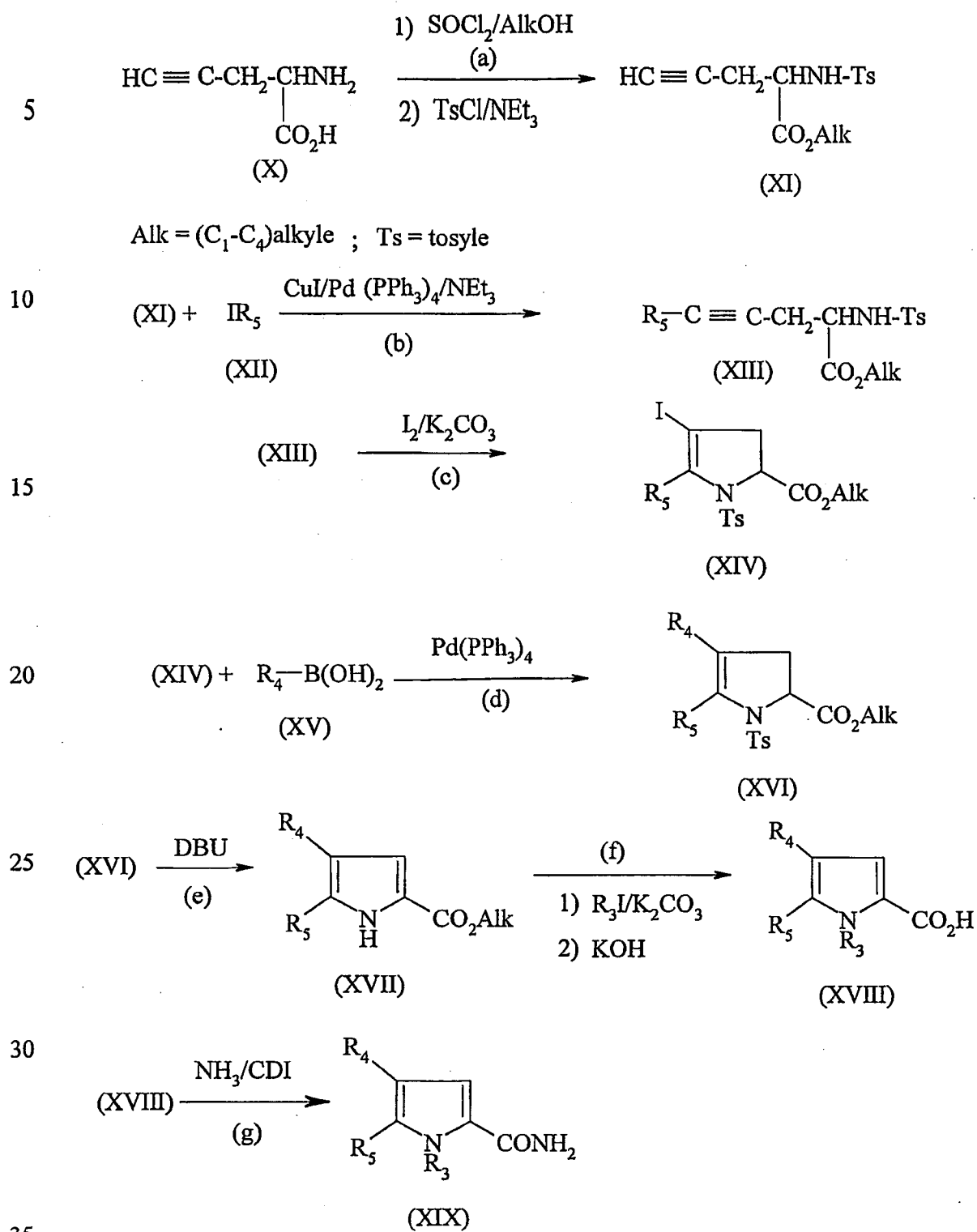
25 Les composé de formule (II) peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :

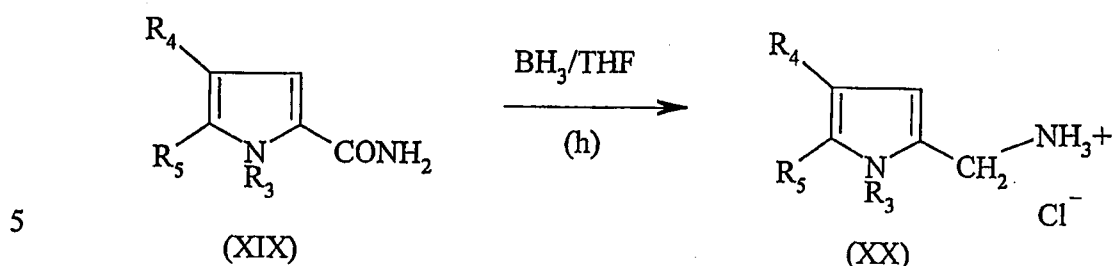
30

35

15

SCHEMA 1





La préparation du dérivé de dihydropyrrole de formule (XIV)

par les étapes a), b) et c) est effectuée selon J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2002, 622-628.

Les composés de formule (III) sont connus.

Les composés de formule (IV) sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites telles que dans J. Org. Chem. USSR, 1970, 6, 2454-2458 ; J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 2008 ; J. Med.Chem., 1977, 20(10), 1235-1239 ; EP0469 984 ; WO95/18105.

Par exemple les composés de formule (IV) peuvent être préparés par halogénéation des acides sulfoniques correspondants ou de leurs sels, par exemple de leur sels de sodium ou de potassium. La réaction s'effectue en présence d'un agent halogénant tel que l'oxychlorure de phosphore, le chlorure de thionyle, le trichlorure de phosphore, le tribromure de phosphore ou le pentachlorure de phosphore, sans solvant ou dans un solvant tel qu'un hydrocarbure halogéné ou le N,N-diméthylformamide et à une température comprise entre -10°C et 200°C.

La substitution du noyau dihydropyrrole par un groupe phényle substitué (R₄) est effectuée à l'étape d) par action d'un acide phénylboronique substitué de formule (XV) en présence d'un catalyseur au palladium tel que le tetrakis(triphénylphosphine)[Pd(PPh₃)₄], le palladium (0)bisdibenzylidène acétone [Pd(dba)₂], le tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0), l'acétate de palladium Pd(II)[Pd(OCOCH₃)₂], le dichloro(diphénylphosphinoferrocène) Pd(II) [PdCl₂dppf], et en présence d'une base.

A l'étape e), la protection de l'azote par le groupe tosyle est enlevée par action d'une diamine telle que DBU(1,8-diazabicyclo[5.4.0]undécène) simultanément le noyau pyrrole est aromatisé.

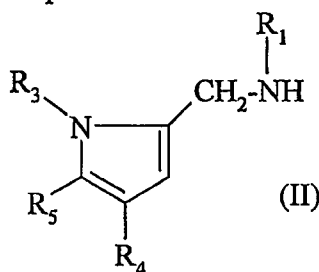
A l'étape f), on alkyle l'azote du pyrrole par action d'un iodure d'alkyle de formule R₃I, puis on hydrolyse l'ester en milieu basique pour obtenir, après acidification, l'acide de formule (XVIII).

A l'étape (g), l'acide de formule (XVIII) est traité par de l'ammoniac gazeux dans un solvant polaire aprotique, tel que le DMF ou l'acétonitrile, en présence d'un

agent de couplage tel que le CDI (1,1'-carbonyl bis(1*H*-imidazole)), ou le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino) phosphonium (BOP) ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino) phosphonium (PyBOP).

A l'étape (h), la réduction de la fonction carboxamide du composé de formule (XIX) est effectuée au moyen d'un agent réducteur tel que le borane ou l'hydruire de lithium et d'aluminium, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane ou l'éther isopropylique, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant, suivi d'une hydrolyse acide.

Les composés de formule (II) sont nouveaux. Ainsi la présente invention a également pour objet les composés de formule :



dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis pour (I).

Plus particulièrement, la présente invention a pour objet les composés de formule (II) dans laquelle :

- $R_1 = H$;
- $R_3 = Me$;
- $R_4 = 2,4$ -dichlorophényle ou 2-chlorophényle ;
- $R_5 = 4$ -chlorophényle, 4-bromophényle ou 4-méthoxyphényle.

Les EXEMPLES suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le TABLEAU I ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Dans les Préparations et dans les Exemples on utilise les abréviations suivantes :

éther : éther diéthylique

éther iso : éther diisopropylique

DMSO : diméthylsulfoxyde

DMF : N,N-diméthylformamide

THF : tétrahydrofurane

TBTU : tétrafluoroborate de 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium

- 5
- 10
- 15
- DCM : dichlorométhane
AcOEt : acétate d'éthyle
DIPEA : diisopropyléthylamine
BH₃-THF : complexe de borane-tetrahydrofurane
DBU : 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène
TFA : acide trifluoroacétique
Ether chlorhydrique 2N : solution 2N d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique
F : point de fusion
TA : température ambiante
Eb : température d'ébullition
CLHP : chromatographie liquide haute performance
Silice H : gel de silice 60 H commercialisé par Merck (DARMSTAD)
Solution tampon pH = 2 : solution de 16,66 g de KHSO₄ et 32,32 g de K₂SO₄ dans 1 litre d'eau.

20

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H) sont enregistrés à 200 MHz dans le DMSO-d₆. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm). Pour l'interprétation des spectres, on utilise les abréviations suivantes : s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : massif, mt : multiplet, se : singulet élargi, dd : doublet dédoublé.

Les composés selon l'invention sont analysés par couplage LC/UV/MS (chromatographie liquide/détection UV/spectrométrie de masse). On mesure le pic moléculaire (MH⁺) et le temps de rétention (tr) en minutes.

25

Conditions A :
On utilise une colonne Symmetry C18 de 2,1 x 50 mm, 3,5 µm, à 30°C, débit 0,4 ml/minute.

- L'éluant est composé comme suit :
- solvant A : 0,005 % d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau à pH 3,15 ;
 - solvant B : 0,005 % de TFA dans l'acétonitrile.

30

Gradient :

35

Temps (mn)	% A	% B
0	100	0
10	10	90
15	10	90
16	100	0
20	100	0

17

La détection UV est effectuée à $\lambda = 210$ nm et la détection de masse en mode ionisation chimique ESI (de l'anglais Electro Spray Ionisation) positif.

Conditions MS2

On utilise une colonne XTERRA MS C18 de 2,1 x 30 mm, 3,5 μ m, débit 0,8 ml/min.

L'éluant est composé comme suit :

Solvant A : 0,025 % de TFA dans l'eau,

Solvant B : 0,025 % de TFA dans l'acétonitrile.

Gradient

Temps (mn)	% A	% B
0	100	0
2	0	100
2,7	0	100
2,75	100	0

La détection UV est effectuée par un détecteur à barette d'iode entre 210 et 400 nm et la détection de masse en mode ESI positif.

PREPARATIONS

Préparation 1

A) 2-(((4-méthylphényl)sulfonyl)amino)pent-3-ynoate de méthyle.

2,5 g d'acide 2-aminobut-3-ynoïque sont mis en suspension dans 45 ml de méthanol à 0°C. On coule au goutte à goutte 1,8 ml de chlorure de thionyle à cette température puis le mélange est chauffé à reflux pendant 3 heures. La solution est concentrée et le résidu est séché sous pression réduite. Ce dernier est solubilisé dans 60 ml d'acétonitrile suivi de 5,4 ml de triéthylamine puis on ajoute 4,6 g de chlorure de tosyloxy. Le mélange est agité à température ambiante pendant 19 heures puis à 50°C une heure supplémentaire. Après concentration, le brut est solubilisé dans le dichlorométhane et la phase organique est lavée successivement par une solution aqueuse saturée de KHSO₄ puis de K₂CO₃. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée et enfin concentrée pour obtenir 5,18 g du composé attendu.

RMN¹H : δ (ppm) : 2,35 : s : 3H ; 2,45 : m : 2H ; 3,45 : s : 3H ; 3,9 : dd : 1H ; 7,35 : d : 2H ; 7,65 : d : 2H ; 8,4 : d : 1H.

B) 5-(4-chlorophényl)-2-(4-tosylamino)pent-4-ynoate de méthyle.

1 g du composé de l'étape précédente et 0,57 g de 4-chloriodobenzène sont solubilisés dans 20 ml de DMF anhydre. La solution est dégazée sous vide pendant 30 minutes. On ajoute 0,64 ml de triéthylamine puis 0,28 g de tetrakis(triphénylphosphine)palladium(0) et 0,1g de iodure de cuivre. Le mélange est

agité à température ambiante sous atmosphère d'argon pendant 19 heures. Le mélange réactionnel est concentré et purifié par chromatographie sur gel de silice cyclohexane/acétate d'éthyle (80/20 ; v/v). On récupère 1 g du composé attendu.

5 RMN¹H :    (ppm) : 2,35 : s : 3H ; 2,70-2,80 : m : 2H ; 3,45 : s : 3H ; 4,05 : dd : 1H ; 7,35 : m : 4H ; 7,4 : d : 2H ; 7,65 : d : 2H ; 8,51 : d : 1H.

C) 5-(4-chlorophényl-4-iodo-1-(4-tosylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-pyrrole-2-carboxylate de méthyle.

10 On dissout 1 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 5 ml d'acétonitrile anhydre en présence de 1g de carbonate de potassium à 0  C. Sous agitation à cette température, on ajoute 2 g d'iode solide en plusieurs petites fractions. Le mélange est laissé revenir à température ambiante pendant 24 heures. La réaction est arrêtée par addition d'une solution de thiosulfate de sodium jusqu'à décoloration et la phase organique est extraite au dichlorométhane. Après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et concentration, on obtient 1,27g du composé attendu.

15 LC/MS : M = 517, tr = 10,8 minutes.

D) 5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1-tosylsulfonyl-2,3-dihydro-1H-pyrrole-2-carboxylate de méthyle

20 15 g du composé obtenu à l'étape précédente et 6,8 g de l'acide 2,4-dichlorophényle boronique sont solubilisés dans un mélange de 150 ml de méthanol, 710 ml de toluène, en présence de 48 ml d'une solution de carbonate de sodium (2N). On laisse le milieu réactionnel sous argon pendant 30 minutes puis on ajoute 4,7g de tetrakis(triphénylphosphine)palladium(0). La solution est chauffée à 60  C pendant 4 heures sous atmosphère inerte. Après refroidissement, le brut est concentré et purifié par chromatographie sur gel de silice dans le toluène. On obtient 9,7 g du composé attendu sous forme d'une poudre blanche.

25 RMN¹H :    (ppm) : 2,4 : s : 3H ; 2,75-2,95 : m : 1H ; 3,8 : s : 3H ; 5,15 : d : 1H ; 6,7 : d : 1H ; 7,1-7,7 : m : 6H.

E) 5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1H-pyrrole-2-carboxylate de méthyle.

30 9,7 g du composé obtenu à l'étape précédente sont solubilisés dans 60 ml de N,N-diméthylformamide anhydre. Puis 5,4 ml de DBU sont ajoutés et le mélange est chauffé à 100  C pendant 24 heures. Le brut est concentré puis après ajout d'éthanol, un précipité blanc apparaît. Ce dernier est filtré, on recueille 6 g du composé attendu.

35 RMN¹H :    (ppm) : 3,8 : s : 3H ; 6,9 : s : 1H ; 7,2 : s : 1H ; 7,25 : s : 2H ; 7,3-7,4 : m : 3H ; 7,65 : dd : 1H ; 12,4 : s : 1H.

18

F) Acide 5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-1H-pyrrole-2-carboxylique.

5,9 g du composé obtenu à l'étape précédente sont solubilisés dans 150 ml de DMF et 3,5 g de carbonate de potassium sont ajoutés. A température ambiante, 1,5 ml de iodométhane sont ajoutés au mélange et on laisse sous agitation à TA pendant 24 heures. La solution est filtrée et le filtrat est mis à sec puis solubilisé dans 430 ml de méthanol, 7 ml d'eau sont ajoutés suivis de 8,7 g de potasse en pastille. Le mélange est chauffé à reflux 24 heures. Après concentration, le solide obtenu est lavé à l'éther puis dissous dans le dichlorométhane. La phase organique est traitée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10 %. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée et concentrée. On recueille 5,8 g du composé attendu sous forme d'un solide blanc, F = 194°C.

RMN¹H : δ (ppm) : 3,75 : s : 3H ; 6,9 : s : 2H ; 7,05 : dd : 2H ; 7,15-7,30 : m : 3H ; 7,45 : d : 2H ; 7,55 : dd : 1H ; 12,5 : s : 1H.

G) 5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-1H-pyrrol-2-carboxamide.

4 g d'acide obtenu à l'étape précédente et 1,9 g de 1,1'-carbonyl bis(1H-imidazole) sont solubilisés dans 40 ml de DMF anhydre. Le mélange est agité pendant 1 heure à TA puis la solution est laissée buller dans l'ammoniac gazeux pendant 1 heure. Après ajout d'eau, le produit est extrait à l'éther éthylique. La phase organique est lavée avec une solution de NaOH(1N). Après séchage sur MgSO₄, filtration et concentration on obtient 3,3 g d'un solide blanc correspondant à l'amide attendu.

LC/MS : conditions 1, MH⁺ = 379, tr = 10,42. Pureté: 95.2%.

H) Chlorure de [5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-1H-pyrrol-2-yl]méthanaminium.

A 8 ml d'une solution de 3.2 g du composé obtenu à l'étape précédente dans le THF est ajoutée, goutte à goutte 43ml d'une solution de [BH₃OTHF] (1N). Puis, le mélange est chauffé à 60-70°C pendant 19heures. Après refroidissement à 0°C, on ajoute 15 ml de méthanol. Le mélange est concentré au trois-quarts et la liqueur restante est ajoutée goutte à goutte à 200ml d'une solution d'éther chlorhydrique. Après précipitation et filtration, on obtient 2,55 g du composé attendu sous forme d'un solide blanc.

RMN(1H) : 2,1 ppm : s : 3H ; 3,9 ppm : s : 2H ; 6,55 ppm : s : 1H ; 7,05-7,55 ppm : m : 7H ; 8,35 ppm : s : 3H.

LC/MS : MH⁺ = 364, tr = 9,04.

EXEMPLE 1 : Composé N° 1

N-((5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl)méthyl)-4-(trifluorométhyl)benzamide.

On solubilise 1 g du composé de la Préparation 1 dans 30 ml de DCM, en présence de 1 ml de triéthylamine. On ajoute 0,57 ml de chlorure d'acide 4-trifluorométhylbenzoïque et on laisse 24 heures sous agitation à TA. On évapore à sec puis on purifie par chromatographie pour obtenir 0,42 g du composé attendu sous forme solide.

EXEMPLE 2 : Composé N° 2

3-Chloro-N-((5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl)méthyl)benzènesulfonamide.

On solubilise 0,5 g du composé de la Préparation 1 dans 15 ml de DCM en présence de 0,4 ml de triéthylamine ; on ajoute 0,32 mg de 3-chlorobenzènesulfonyle et on laisse sous agitation à TA pendant 20 heures. On évapore à sec puis on purifie par chromatographie pour obtenir 0,15 g du composé attendu sous forme solide.

EXEMPLE 3 : Composé N° 5

N-((5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-1-méthyl-1*H*-pyrrol-2-yl)méthyl)-N'-(3-(trifluorométhyl)phényl)urée.

On solubilise 0,8 g du composé de la Préparation 1 dans 40 ml de DCM en présence de 0,40 ml de triéthylamine ; on ajoute 0,34 ml de 3-trifluorométhylbenzène isocyanate et on laisse sous agitation à TA pendant 20 heures. On purifie par chromatographie pour obtenir 0,25 g du composé attendu sous forme solide.

EXEMPLE 4 : Composé N° 6 à 18

Les composés de formule (IA) sont préparés par chimie combinatoire selon le procédé décrit ci-après :

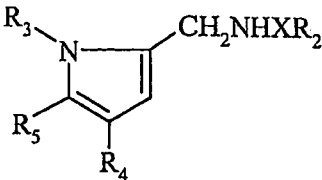
les acides carboxyliques de formule (III) sont dissous dans le DMF à la concentration de 0,25M en présence de 3 équivalents de DIPEA. Dans chaque puits de 2 ml, on place 120 µl de cette solution et 120 µl d'une solution de TBTU dans le DMF à la concentration de 0,25M. On ajoute dans chaque puits 300 µl d'une solution contenant la méthylamine dans le DMF à la concentration 0,1M et 3 équivalents de DIPEA. Les plaques sont agitées à TA pendant 16 heures puis évaporées. Les produits formés sont dissous dans chaque puits par 500 µl d'AcOEt, on ajoute 400 µl de Na₂CO₃ 0,1M et les plaques sont agitées. Après décantation 430 µl de phase aqueuse sont écartés puis 300 µl de NaCl à 5 % sont additionnés et les plaques sont agitées. On écarte ensuite 350 µl de phase aqueuse et les résidus sont analysés par LC/UV/MS.

19

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques des composés selon l'invention. Dans ce tableau Me, Et, Pr, tBu illustrent respectivement les groupes méthyle, éthyle, propyle, *tert*-butyle.

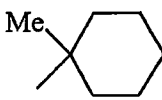
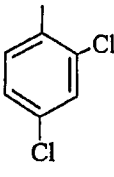
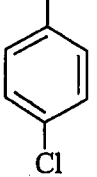
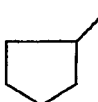
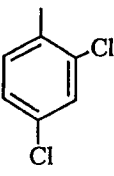
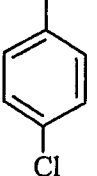
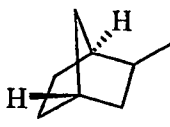
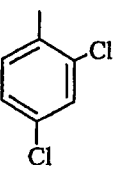
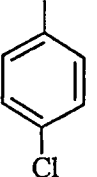
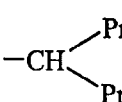
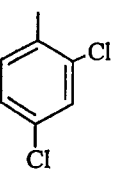
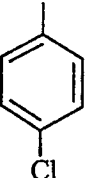
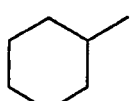
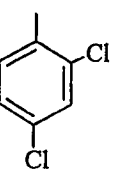
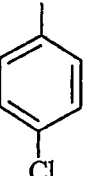
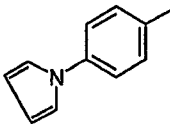
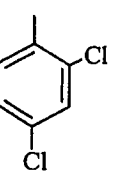
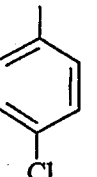
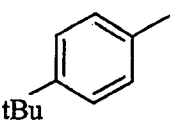
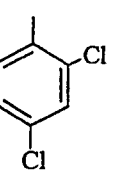
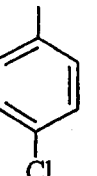
5

TABLEAU 1

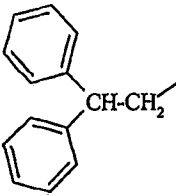
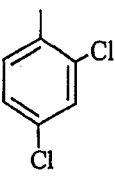
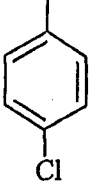
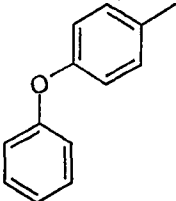
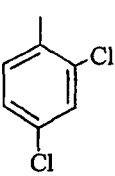
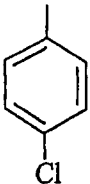
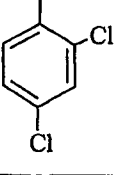
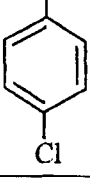
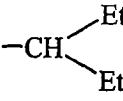
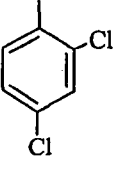
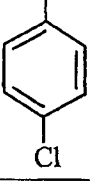
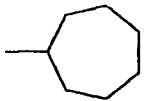
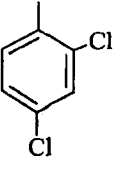
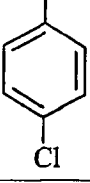
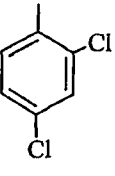


10

Composés N°	X	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Caractérisation / Conditions
15 1	-CO-		Me			F = 82°C MH ⁺ = 537 tr = 12,27 A
20 2	-SO ₂ -		Me			F = 70°C MH ⁺ = 537 tr = 11.86 A
25 3	-SO ₂ -		Me			F = 80°C MH ⁺ = 537 tr = 12,03 A
30 4	-SO ₂ -		Me			F = 106°C MH ⁺ = 583 tr = 11,19 A
35 5	-CONH-		Me			F = 105°C MH ⁺ = 552 tr = 12,23 A

	Composés N°	X	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Caractérisation / Conditions
5	6	-CO-		Me			MH ⁺ = 489,6 tr = 2,12 MS2
10	7	-CO-		Me			MH ⁺ = 461,5 tr = 2,03 MS2
15	8	-CO-	 endo(racémique)	Me			MH ⁺ = 487,6 tr = 2,10 MS2
20	9	-CO-		Me			MH ⁺ = 491,6 tr = 2,13 MS2
25	10	-CO-		Me			MH ⁺ = 475,6 tr = 2,06 MS2
30	11	-CO-		Me			MH ⁺ = 534,5 tr = 2,12 MS2
35	12	-CO-		Me			MH ⁺ = 525,6 tr = 2,19 MS2

20

Composés N°	X	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Caractérisation / Conditions
5 13	-CO-		Me			MH ⁺ = 573,5 tr = 2,11 MS2
10 14	-CO-		Me			MH ⁺ = 561,5 tr = 2,15 MS2
15 15	-CO-		Me			MH ⁺ = 565,6 tr = 2,25 MS2
20 16	CO-		Me			MH ⁺ = 463,6 tr = 2,03 MS2
25 17	-CO-		Me			MH ⁺ = 489,6 tr = 2,10 MS2
30 18	-CO-	-tBu	Me			MH ⁺ = 449,6 tr = 2,01 MS2

Les composés de formule (I) possèdent une très bonne affinité *in vitro* (IC₅₀ ≤ 5.10⁻⁷M) pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁, dans les conditions expérimentales décrites par M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Letters, 1994, 350, 240-244).

La nature antagoniste des composés de formule (I) a été démontrée par les résultats obtenus dans les modèles de l'inhibition de l'adénylate-cyclase comme décrits

dans M. Bouaboula et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 13973-13980, M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 278, 871-878 et M. Bouaboula et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 22330-22339.

5 L'interaction d'un composé selon l'invention avec les récepteurs CB1 présents dans le cerveau est déterminée chez la souris avec le test de binding ex vivo du [3H]-CP55940 après une injection intraveineuse comme décrit dans Rinaldi-Carmona M et al FEBS Letters (1994), 350, 240-244 et Rinaldi-Carmona M et al., Life Sciences (1995), 56, 1941-1947.

10 L'interaction d'un composé selon l'invention avec les récepteurs CB1 présents à la périphérie est déterminée chez la souris avec le test de réversion de l'effet inhibiteur du CP55940 sur transit gastrointestinal après une administration orale comme décrit dans Rinaldi-Carmona M et al., JPET (2004), 310, 905-914.

La toxicité des composés de formule (I) est compatible avec leur utilisation en tant que médicament.

15 Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un solvat ou un hydrate du composé de formule (I).

20 Ainsi les composés selon l'invention peuvent être utilisés dans le traitement ou la prévention de maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁, chez l'homme ou chez l'animal notamment chez les mammifères incluant de façon non limitative les chiens, les chats, les chevaux, les bovins, les moutons.

25 Par exemple et de manière non limitative, les composés de formule (I) sont utiles comme médicaments psychotropes, notamment pour le traitement des désordres psychiatriques incluant l'anxiété, la dépression, les troubles de l'humeur, l'insomnie, les troubles délirants, les troubles obsessionnels, les psychoses en général, la schizophrénie, les troubles de l'attention et de l'hyperactivité (TDAH) chez les enfants hyperkinétiques ainsi que pour le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes, notamment dans le cas d'un abus d'une substance et/ou de dépendance à une substance, y compris la dépendance alcoolique et la dépendance nicotinique.

30 Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments pour le traitement de la migraine, du stress, des maladies d'origine psychosomatique, des crises d'attaques de panique, de l'épilepsie, des troubles du mouvement, en particulier des dyskinésies ou de la maladie de Parkinson, des tremblements et de la dystonie.

21

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles mnésiques, des troubles cognitifs, en particulier dans le traitement des démences séniles, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans le traitement des troubles de l'attention ou de la vigilance. De plus, les composés de formule (I) peuvent être utiles comme neuroprotecteurs, dans le traitement de l'ischémie, des traumatismes crâniens et le traitement des maladies neurodégénératives aiguës ou chroniques : incluant la chorée, la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement de la douleur : les douleurs neuropathiques, les douleurs aiguës périphériques, les douleurs chroniques d'origine inflammatoire, les douleurs induites par un traitement anticancéreux.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans la médecine humaine ou vétérinaire dans le traitement et la prévention des troubles de l'appétit, de l'appétence (pour les sucres, carbohydrates, drogues, alcools ou toute substance appétissante) et/ou des conduites alimentaires, notamment pour le traitement de l'obésité ou de la boulimie ainsi que pour le traitement du diabète de type II ou diabète non insulino-dépendant et pour le traitement des dyslipidémies, du syndrome métabolique. Ainsi les composés de formule (I) selon l'invention sont utiles dans le traitement et la prévention de l'obésité et des risques associés à l'obésité, notamment les risques cardio-vasculaires.

De plus, les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés en tant que médicaments dans le traitement et la prévention des troubles gastro-intestinaux, des troubles diarrhéiques, des ulcères, des vomissements, des troubles vésicaux et urinaires, des maladies du foie telles que la cirrhose chronique, la fibrose, la stéatose hépatique, la stéatohépatite ; ainsi que des troubles d'origine endocrinienne, des troubles cardio-vasculaires, de l'hypotension, de l'athérosclérose, du choc hémorragique, du choc septique, de l'asthme, de la bronchite chronique, des maladies pulmonaires chroniques obstructives, du syndrome de Raynaud, du glaucome, des troubles de la fertilité, de l'accouchement prématuré, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, en particulier autoimmunes et neuroinflammatoires tel que l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite réactionnelle, les maladies entraînant une démyélinisation, la sclérose en plaque, des maladies infectieuses et virales telles que les encéphalites, des accidents vasculaires cérébraux et en tant que médicaments pour la chimiothérapie anticancéreuse, pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré et pour le traitement des maladies des os et de l'ostéoporose.

5 Selon la présente invention, les composés de formule (I) sont tout particulièrement utiles pour la préparation de médicaments utiles pour la prévention et le traitement des troubles psychotiques, en particulier la schizophrénie, les troubles de l'attention et de l'hyperactivité (TDAH) chez les enfants hyperkinétiques ; des déficits mnésiques et cognitifs ; de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique, du sevrage alcoolique et du sevrage tabagique, des maladies neurodégénératives aiguës ou chroniques.

10 Plus particulièrement, les composés de formule (I) selon la présente invention sont utiles dans le traitement et la prévention des troubles de l'appétit, des troubles métaboliques, des troubles gastro-intestinaux, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, des troubles psychotiques, de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique.

15 Selon un de ses aspects, la présente invention est relative à l'utilisation d'un composé de formule (I), de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de leurs solvats ou hydrates pour le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

20 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, un solvat ou hydrate dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

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.

25 Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent contenir à côté d'un composé de formule (I) un (ou plusieurs) autre principe actif utile dans le traitement des troubles et maladies indiquées ci-dessus.

30 Ainsi, la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule (I) selon la présente invention associé à un (ou plusieurs) principe actif choisi parmi l'une des classes thérapeutiques suivantes :

- un autre antagoniste des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes ;
- un modulateur des récepteurs CB₂ aux cannabinoïdes ;
- un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II ;
- un inhibiteur de l'enzyme de conversion ;
- 35 - un antagoniste calcique ;
- un diurétique ;

- 22
- un bêta-bloquant ;
 - un antihyperlipémiant ou un antihypercholestérolémiant ;
 - un antidiabétique ;
 - un autre agent anti-obésité ;
- 5
- un agoniste nicotinique, un agoniste nicotinique partiel ;
 - un antidépresseur, un antipsychotique, un anxiolytique ;
 - un anticancéreux ou un agent antiprolifératif ;
 - un antagoniste des opioïdes ;
- ainsi que :
- 10
- un agent améliorant la mémoire ;
 - un agent utile dans le traitement de l'alcoolisme ou des symptômes de sevrage ;
 - un agent utile pour traiter l'ostéoporose ;
 - un anti-inflammatoire non stéroïdien ou stéroïdien ;
 - un anti-infectieux ;
- 15
- un analgésique ;
 - un antiasthmatique.

20

Par antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, on entend un composé tel que candésartan cilexetil, éprosartan, irbésartan, losartan potassium, olméstartan médoxomil, telmisartan, valsartan, chacun de ces composés pouvant être lui-même associé à un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide.

25

Par inhibiteur de l'enzyme de conversion, on entend un composé tel que alacépril, bénazépril, captopril, cilazapril, énalapril, énalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, périndopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, trandolapril, zofénopril, chacun de ces composés pouvant lui-même être associé à un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide ou l'indapamide ou à un antagoniste calcique tel que l'amlodipine, le diltiazem, le félodipine ou le vérapamil.

30

Par antagoniste calcique, on entend un composé tel que amlodipine, aranidipine, bénidipine, bépridil, cilnidipine, diltiazem, éfonidipine hydrochloride éthanol, fasudil, félodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine hydrochloride, manidipine, mibéfradil hydrochloride, nicardipine, nifédipine, nilvadipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, térodiline, vérapamil.

35

Par bêta-bloquant, on entend un composé tel que acébutolol, alprénolol, amosulalol, arotinolol, atéinolol, béfunolol, bétaxolol, bévantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufétolol, bunitrolol, butofilolol, carazolol, cartéolol, carvedilol, cloranolol, épanolol, esmolol, indénolol, labétalol, landiolol, lévobunolol, lévomoprolol, mépindolol, métipranolol, métoprolol, nadolol, nébivolol, nifénalol,

nipradilol, oxprénolol, penbutolol, pindolol, propranolol, salmétérol, sotalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, xamotérol, xibénolol.

5 Par antihyperlipémiant ou antihypercholestérolémiant, on entend un composé choisi parmi les fibrates tels que alufibrate, béclobrate, bézafibrate, ciprofibrate, clinofibrate, clofibrate, étofibrate, fénofibrate ; les statines (inhibiteurs de HMG-CoA reductase), telles que atorvastatine, fluvastatine sodium, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine, ou un composé tel que acipimox, aluminum nicotinate, azacostérol, cholestyramine, dextrothyroxine, méglutol, nicéritrol, nicoclonate, acide nicotinique, béta-sitosterol, tiadénol.

10 Par antidiabétique, on entend un composé appartenant à l'une des classes suivantes : les sulfonilurées, les biguanidines, les inhibiteurs d'alpha glucosidase, les thiazolidinedione, les métiglinides, tel que acarbose, acétohexamide, carbutamide, chlorpropamide, glibenclamide, glibornuride, gliclazide, glimépiride, glipizide, gliquidone, glisoxepide, glybuzole, glymidine, métahexamide, métformin, miglitol, natéglinide, pioglitazone, répaglinide, rosiglitazone, tolazamide, tolbutamide, troglitazone, voglibose, ainsi que l'insuline et les analogues de l'insuline.

15 Par autre agent anti-obésité, on entend un composé tel que amfépramone, benfluorex, benzphétamine, indanorex, mazindole, méfénorex, méthamphétamine, D-norpseudoéphédrine, sibutramine, un topiramate, un inhibiteur de lipase (orlistat cetilistat), un agoniste PPAR (de l'anglais Peroxisome Proliferator Activated Receptor Agonist), un agoniste de la dopamine, un agoniste des récepteurs de leptine, un inhibiteur du reuptake de la sérotonine, un béta-3 agoniste, un CCK-A agoniste, un inhibiteur de NPY, un agoniste des récepteurs MC4, un antagoniste des récepteurs MCH (de l'anglais Melanin Concentrating Hormone), un antagoniste de l'orexine, un inhibiteur de phosphodiesterase, un inhibiteur de 11 β HSD (11- β -hydroxy steroid deshydrogenase), un inhibiteur de DPP-IV (dipeptidyl peptidase IV), un antagoniste (ou agoniste inverse de l'histamine H3, un dérivé CNTF (de l'anglais Ciliary Neurotrophic Factor), un agoniste des récepteurs GHS (de l'anglais Growth Hormone Secretagogue, un modulateur de la ghréline, un inhibiteur de diacylglycerol acyltransferase (DGAT), un inhibiteur de phosphodiesterase (PDE), un agoniste d'hormone thyroïdienne, un antagoniste des récepteurs glucocorticoïdes, un inhibiteur de stearyl-CoA- desaturase (SCD), un inhibiteur des transporteurs de phosphate, de glucose, d'acide gras, de dicarboxylate, un antagoniste 5HT₂, un antagoniste 5HT₆, un agoniste de la bombésine.

30 Par antagoniste des opioïdes on entend un composé tel que naltrexone, naloxone ou nalméfène.

23

Par agent utile dans le traitement de l'alcoolisme ainsi que des symptômes de sevrage on entend l'acamprosate, les benzodiazepines, les bêta-bloquants, la clonidine, la carbamazépine.

5 Par agent utile, pour traiter l'ostéoporose, on entend par exemple, les biphosphonates tels que étidronate, clodronate, tiludronate, risédronate.

Selon la présente invention, on peut également associer d'autres composés ayant des propriétés antihyperlipémiantes, antihypercholestérolémiantes, antidiabétiques ou anti-obésité. Plus particulièrement on peut associer des composés appartenant à l'une des classes suivantes :

10 inhibiteurs de PTP 1 B (de l'anglais Protein Tyrosine Phosphase -1B), les agonistes des récepteurs VPAC 2, les modulateurs de GLK, les modulateurs rétinoïdes, les inhibiteurs de glycogen phosphorylase (HGLPa), les antagonistes du glucagon, les inhibiteurs de glucose-6 phosphate, les activateurs de pyruvate dehydrogenase kinase (PKD), les modulateurs de RXR, FXR, LXR, les inhibiteurs de SGLT (de l'anglais Sodium Dependant Glucose Transporter), les inhibiteurs de CETP (de l'anglais Cholesterylester Transfer Protein), les inhibiteurs de squalene synthetase, les inhibiteurs de squalene epoxidase, les inhibiteurs de synthèse des triglycérides, les inducteurs de récepteurs LDL (de l'anglais Low Density Lipoprotein), les inhibiteurs de IBAT, les inhibiteurs de FBPase (fructose-1,6-biphosphatase), les modulateurs de
15
20 CART (de l'anglais Cocaïne-Amphétamine-Regulated Transcript), les modulateurs MC 4 (mélanocortin 4), les antagonistes des récepteurs de l'oréxine.

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

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par
30 voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application
35 topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

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

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

10 Par voie orale, la dose de principe actif administrée par jour peut atteindre 0,01 à 100 mg/kg, en une ou plusieurs prises, préférentiellement 0,02 à 50 mg/kg.

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

15 La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvats.

20

25

30

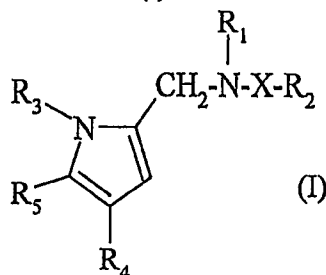
35

24

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I) :

5



10

dans laquelle :

15

- X représente un groupe $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-}$, $\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-N(R}_6\text{)-}$; $\text{-}\overset{\text{S}}{\parallel}\text{C-N(R}_6\text{)-}$;

- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

- R₂ représente :

20

. un (C₁-C₁₂)alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un hydroxyle, un (C₁-C₄) alcoxy, un (C₁-C₄)alkylthio, un phénoxy, un radical trifluorométhoxy, un radical difluorométhoxy, un radical difluorométhylthio, un radical trifluorométhylthio ;

25

. un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂) non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkylthio, un atome de fluor, un hydroxyle, un radical trifluorométhyle, difluorométhyle, trifluorométhoxy, difluorométhoxy, trifluorométhylthio, difluorométhylthio ;

30

. un méthyle substitué par un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂) non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkylthio, un atome de fluor, un hydroxyle, un radical trifluorométhyle, difluorométhyle, trifluorométhoxy, difluorométhoxy, trifluorométhylthio, difluorométhylthio ;

35

. un radical phényle, benzyle, benzhydryle, benzydrylméthyle, dans lequel chaque groupe phényle est non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un hydroxyle, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un méthylènedioxy, un cyano, un nitro, un trifluorométhyle, un difluorométhyle, un difluorométhoxy, un trifluorométhoxy,

- un trifluorométhylthio, un difluorométhylthio, un groupe $S(O)_nAlk$, un groupe $OS(O)_nAlk$, un groupe $(C_1-C_4)alkylcarbonyl$;
- 5 . un radical phényle substitué par un radical hétérocyclique choisi parmi pyrrolyle, imidazolyle, pyridyle ou pyrazolyle, ledit radical hétérocyclique étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène ou un groupe $(C_1-C_4)alkyle$;
- 10 . un radical phényle substitué par un phényle ou un phénoxy dans lequel chaque groupe phényle est non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un hydroxyle, un $(C_1-C_4)alkyle$, un $(C_1-C_4)alcoxy$, un méthylènedioxy, un cyano, un nitro, un trifluorométhyle, un difluorométhyle, un difluorométhoxy, un trifluorométhoxy, un trifluorométhylthio, un difluorométhylthio, un groupe $S(O)_nAlk$, un groupe $OS(O)_nAlk$, un groupe $(C_1-C_4)alkylcarbonyl$;
- 15 . un 1,2,3,4-tétrahydronaphtalèn-2-yle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un $(C_1-C_4)alkyle$ ou un trifluorométhyle ;
- 20 . un radical pyrrolyle, imidazolyle, pyridyle, pyrazolyle, furyle, thiényle, oxazolyle, thiazolyle, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe $(C_1-C_4)alkyle$ ou trifluorométhyle ;
- 25 . un indol-2-yle ou un N-méthylindol-2-yle ;
- R_3 représente un $(C_1-C_5)alkyle$ ou un (C_3-C_7) cycloalkyle ;
- R_4 représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un $(C_1-C_4)alkyle$, un $(C_1-C_4)alcoxy$, un cyano, un radical difluorométhyle, trifluorométhyle, difluorométhoxy, trifluorométhoxy, un groupe $S(O)_nAlk$ ou $OS(O)_nAlk$;
- 30 - R_5 représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un $(C_1-C_4)alkyle$, un $(C_1-C_4)alcoxy$, un cyano, un radical difluorométhyle, trifluorométhyle, difluorométhoxy, trifluorométhoxy, un groupe $S(O)_nAlk$ ou $OS(O)_nAlk$;
- R_6 représente un atome d'hydrogène ou un $(C_1-C_4)alkyle$;
- n représente 0, 1 ou 2 ;
- 35 - Alk représente un $(C_1-C_4)alkyle$;

à l'état de base ou de sel d'addition à des acides ainsi qu'à l'état d'hydrates ou de solvats.

2. Composé répondant à la formule (I), selon la revendication 1 dans laquelle :

5

- X représente un groupe $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$, $-\text{SO}_2-$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N}(\text{R}_6)- \end{array}$;

- R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle ;

- R_2 représente :

10

. un (C_1-C_7) alkyle ;

. un radical carbocyclique non aromatique en C_3-C_{12} non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C_1-C_4) alkyle ;

. un méthyle substitué par un radical carbocyclique non aromatique en C_3-C_{12} et non substitué ou substitué une ou plusieurs fois sur le carbocycle par un (C_1-C_4) alkyle ;

15

. un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C_1-C_4) alkyle, un hydroxyle, un (C_1-C_4) alcoxy, un cyano, un groupe trifluorométhyle, un groupe trifluorométhoxy, un groupe $\text{S}(\text{O})_n\text{Alk}$, un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonyle ; ou parmi un radical phényle, phénoxy, pyrrolyle, imidazolyle, pyridyle ou pyrazolyle, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un (C_1-C_4) alkyle ;

20

. un benzyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois sur le phényle par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un cyano, un (C_1-C_4) alkyle, un (C_1-C_4) alcoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe $\text{S}(\text{O})_n\text{Alk}$; ou substitué en alpha par un ou deux groupes semblables ou différents choisis parmi un (C_1-C_4) alkyle et un (C_3-C_7) cycloalkyle ;

25

. un benzhydryle, un groupe benzhydrylméthyle ;

. un 1,2,3,4-tétrahydronaphtalèn-2-yle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C_1-C_4) alkyle ;

30

. un radical pyrrolyle, imidazolyle, pyridyle, pyrazolyle, furyle, thiényle, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle ;

. un indol-2-yle ou un N-méthylindol-2-yle ;

35

- R_3 représente un (C_1-C_5) alkyle ou un (C_3-C_7) cycloalkyle ;

- R_4 représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un $(\text{C}_1-$

C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe S(O)_nAlk ;

- R₅ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe S(O)_nAlk ;

- R₆ représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- n représente 0, 1 ou 2 ;

- Alk représente un (C₁-C₄)alkyle ;

à l'état de base ou de sel d'addition à des acides ainsi qu'à l'état d'hydrates ou de solvats.

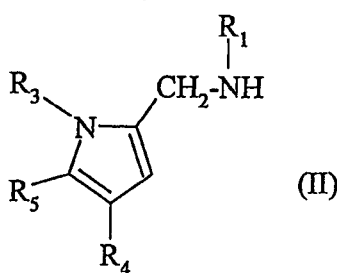
3. Composé, selon la revendication 1 de formule (IA) dans laquelle -X- représente un groupe -CO- et les substituants R₁ à R₅ sont tels que définis pour les composés de formule (I) à la revendication 1.

4. Composé, selon la revendication 1 de formule (IB) dans laquelle -X- représente un groupe -SO₂- et les substituants R₁ à R₅ sont tels que définis pour les composés de formule (I) à la revendication 1.

5. Composé, selon la revendication 1 de formule (IC) dans laquelle -X- représente un groupe -CON(R₆)- et les substituants R₁ à R₆ sont tels que définis pour les composés de formule (I) à la revendication 1.

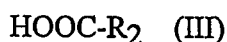
6. Procédé pour la préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

on traite un composé de formule :



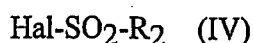
dans laquelle R₁, R₃, R₄ et R₅ sont tels que définis pour un composé de formule (I) :

- soit par un acide ou un dérivé fonctionnel de cet acide de formule :



dans laquelle R₂ est tel que défini pour un composé de formule (IA), lorsqu'on doit préparer un composé de formule (IA) dans laquelle -X- représente un groupe -CO- ;

- soit par un halogénure de sulfonyl de formule :

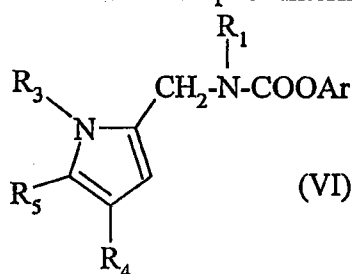


dans laquelle R_2 est tel que défini pour un composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, préférentiellement le chlore, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (IB) dans laquelle -X- représente un groupe - SO_2 - ;

- soit par un halogénoformiate de formule :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et Ar représente un phényle ou un 4-nitrophényle pour obtenir un composé intermédiaire de formule :



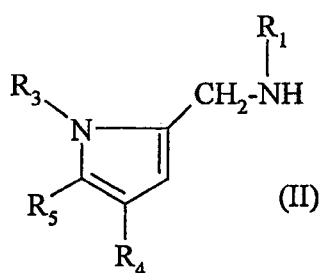
dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I), que l'on fait réagir ensuite avec une amine de formule :



dans laquelle R_2 et R_6 sont tels que définis pour un composé de formule (I), lorsqu'on doit préparer un composé de formule (IC) dans laquelle -X- représente un groupe - $\text{CON(R}_6\text{)-}$;

- soit par un isothiocyanate de formule $\text{R}_2\text{-N=C=S}$ (IX) dans laquelle R_2 est tel que défini pour un composé de formule (I) lorsque l'on doit préparer un composé de formule I(D) dans laquelle -X- représente un groupe - $\text{CSN(R}_6\text{)-}$.

7. Composé de formule :



dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis pour (I) à la revendication 1.

8. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'un quelconque des revendications 1 à 5, ou un hydrate ou un solvat d'un composé de formule (I).

9. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 5 10. Utilisation d'un composé de formule (I) tel que défini dans les revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prévention des maladies dans lesquelles les récepteurs CB₁ sont impliqués.
- 10 11. Utilisation selon la revendication 10 caractérisée en ce que les maladies sont les désordres psychiatriques, la dépendance et le sevrage à une substance, les troubles cognitifs, les troubles de l'attention et de la vigilance, et les maladies neurodégénératives aiguës et chroniques.
- 15 12. Utilisation selon la revendication 10 caractérisée en ce que les maladies sont les troubles du métabolisme, les troubles de l'appétance, les troubles de l'appétit, l'obésité, le diabète de type II, le syndrome métabolique, la dyslipidémie.
- 20 13. Utilisation selon la revendication 10 caractérisée en ce que les maladies sont la douleur, la douleur neuropathique, la douleur induite par le traitement anticancéreux.
- 25 14. Utilisation selon la revendication 10 caractérisée en ce que les maladies sont les troubles gastro-intestinaux, les vomissements, les troubles diarrhéiques, l'ulcère, les maladies du foie.
- 30 15. Utilisation selon la revendication 10 caractérisée en ce que les maladies sont les maladies du système immunitaire, arthrite rhumatoïde, la démyélinisation, la sclérose en plaque, les maladies inflammatoires.
- 35 16. Utilisation selon la revendication 10 caractérisée en ce que les maladies sont les maladies d'Alzheimer, de Parkinson, la schizophrénie, les troubles cognitifs, le diabète, l'obésité, le syndrome métabolique et le sevrage tabagique.

DERIVADOS DEL 4,5-DIARILPIRROL, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA.

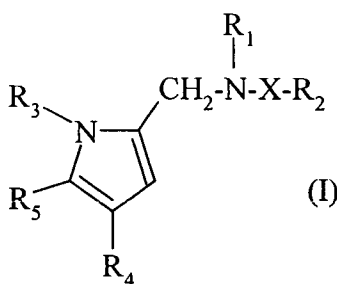
La presente invención tiene como objeto derivados del 4,5-diarilpirrol, su preparación y su aplicación en terapéutica.

5 La patente americana EEUU 4.335.136 y la patente europea EP 0 038 536 describen derivados de 4,5-diaril-alfa(polifluoroalquil)-1H-pirrol-2-metanamina que presentan propiedades antiinflamatorias.

La solicitud de patente WO 2005/058 249 describe derivados del diarilpirrol como moduladores de los receptores de los cannabinoides y la solicitud de patente WO
10 2003/027 069 describe derivados del diarilpirrol activos sobre la obesidad.

Ahora hemos encontrado derivados nuevos del 4,5-diaril-2-aminometilpirrol que tienen propiedades antagonistas de los receptores CB₁ de los cannabinoides, localizados a nivel central y/o periférico.

La presente invención tiene como objeto compuestos que responden a la
15 fórmula (I):



en la que:

- X representa un grupo -C(=O)- , $\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{-C(=O)-N(R}_6\text{)-}$;

- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄);

20 - R₂ representa:

. alquilo(C₁-C₁₂) no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), alquiltio(C₁-C₄), fenoxi, radical trifluorometoxi, radical difluorometoxi, radical difluorometiltio o radical trifluorometiltio;

25

. un radical carbocíclico no aromático (C₃-C₁₂) no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre alquilo (C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquiltio(C₁-C₄), átomo de flúor, hidroxilo,

- radical trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometiltio o difluorometiltio;
- 5 metilo sustituido con un radical carbocíclico no aromático (C_3-C_{12}) no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), alquiltio(C_1-C_4), átomo de flúor, hidroxilo, radical trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometiltio o difluorometiltio;
- 10 un radical fenilo, bencilo, bencidrido o bencidrilmétilo, en el que cada grupo fenilo no está sustituido o está sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), metilendioxi, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, difluorometiltio, grupo $S(O)_nAlk$, grupo $OS(O)_nAlk$ o grupo alquilcarbonilo(C_1-C_4);
- 15 un radical fenilo sustituido con un radical heterocíclico elegido entre pirrolilo, imidazolilo, piridilo o pirrazolilo, no estando dicho radical heterocíclico sustituido o estando sustituido una o varias veces con uno o más sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4);
- 20 un radical fenilo, sustituido con un fenilo o fenoxi, en el que cada grupo fenilo no está sustituido o está sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), metilendioxi, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, difluorometiltio, grupo $S(O)_nAlk$, grupo $OS(O)_nAlk$ o grupo alquilcarbonilo(C_1-C_4);
- 25 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo no sustituido o sustituido una o varias veces con alquilo(C_1-C_4) o trifluorometilo;
- 30 un radical pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo o tiazolilo, no estando dichos radicales sustituidos o estando sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, grupo alquilo(C_1-C_4) o trifluorometilo;
- indol-2-ilo o N-metilindol-2-ilo;
- R_3 representa alquilo(C_1-C_5) o cicloalquilo(C_3-C_7);

- R₄ representa fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), ciano, radical difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, grupo S(O)_nAlk o OS(O)_nAlk ;

5 - R₅ representa fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), ciano, radical difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, grupo S(O)_nAlk o OS(O)_nAlk ;

- R₆ representa un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₄);

10 - n representa 0, 1 ó 2;

- Alk representa alquilo (C₁-C₄).

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o varios átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, pueden existir bajo la forma de enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

15 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir 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.

20 Por átomo de halógeno se entiende un átomo de bromo, cloro, flúor o yodo.

Por alquilo(C₁-C₄) o respectivamente alquilo(C₁-C₅) o alquilo(C₁-C₇), se entiende un radical alquilo lineal o ramificado de uno a cuatro átomos de carbono o respectivamente de uno a cinco átomos de carbono o de uno a siete átomos de carbono, tal como el radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo o heptilo.

25 Por alcoxi(C₁-C₄) se entiende un radical alcoxi lineal o ramificado de uno a cuatro átomos de carbono tal como el radical metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi o *terc*-butoxi.

30 Por radical carbocíclico no aromático C₃-C₁₂ se entiende: un radical monocíclico o un radical di o tricíclico condensado o con enlaces puente; por radical monocíclico se entiende un cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, prefiriéndose los radicales ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; por radical di o tricíclico condensado o con enlaces puente se entiende, por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo o adamantilo.

Muy especialmente, la presente invención tiene por objeto los compuestos de fórmula (I) en la que:

- X representa un grupo $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-} \end{array}$, $\text{-SO}_2\text{-}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-N(R}_6\text{)-} \end{array}$;

- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄);

- R₂ representa:

5

. alquilo(C₁-C₇);

. un radical carbocíclico no aromático C₃-C₁₂ no sustituido o sustituido una o varias veces con un grupo alquilo(C₁-C₄);

. metilo sustituido con un radical carbocíclico no aromático C₃-C₁₂ y no sustituido o sustituido una o varias veces en el carbociclo con alquilo (C₁-C₄);

10

. fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), ciano, grupo trifluorometilo, grupo trifluorometoxi, grupo S(O)_nAlk o grupo alquilcarbonilo(C₁-C₄); o entre un radical fenilo, fenoxi, pirrolilo, imidazolilo, piridilo o pirazolilo, no estando dichos radicales sustituidos o estando sustituidos una o varias veces con un alquilo(C₁-C₄);

15

. bencilo no sustituido o sustituido una o varias veces en el fenilo con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), radical trifluorometilo o grupo S(O)_nAlk ; o sustituido en alfa con uno o dos grupos similares o diferentes elegidos entre alquilo(C₁-C₄) o cicloalquilo(C₃-C₇);

20

. bencidrilo o un grupo bencidrilmétilo;

. 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo no sustituido o sustituido una o varias veces con alquilo(C₁-C₄);

25

. un radical pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirazolilo, furilo o tienilo, no estando dichos radicales sustituidos o estando sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄);

30

. indol-2-ilo o N-metilindol-2-ilo;

- R₃ representa alquilo(C₁-C₅) o cicloalquilo(C₃-C₇);

- R₄ representa fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), radical trifluorometilo o grupo S(O)_nAlk;

5 - R₅ representa fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), radical trifluorometilo o grupo S(O)_nAlk;

- R₆ representa un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₄);

- n representa 0, 1 ó 2;

- Alk representa alquilo(C₁-C₄).

10 Entre los compuestos de fórmula (I), objeto de la invención, se distinguen:

- los compuestos de fórmula (IA) en la que -X- representa un grupo -CO- y los sustituyentes R₁ a R₅ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula (I);

15 - los compuestos de fórmula (IB) en la que -X- representa un grupo -SO₂- y los sustituyentes R₁ a R₅ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula (I);

- los compuestos de fórmula (IC) en la que -X- representa un grupo -CON(R₆)- y los sustituyentes R₁ a R₆ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula (I);

20 - los compuestos de fórmula (ID) en la que -X- representa un grupo -CSN(R₆)- y los sustituyentes R₁ a R₆ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula (I).

Entre los compuestos objeto de la invención se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la que:

25 - R₁ representa un átomo de hidrógeno;

- R₂ tiene uno de los valores definidos para (I) ;

- R₃ representa un grupo metilo;

- R₄ y R₅ representan 2,4-diclorofenilo y 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo y 4-bromofenilo, 2-clorofenilo y 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo y 4-metoxifenilo;

30 - X representa un grupo -CO-; -SO₂- o -CON(R₆)-;

así como sus hidratos o sus solvatos.

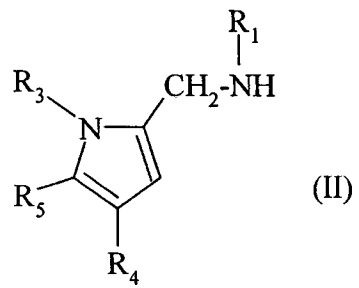
Se prefieren muy especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que los sutituyentes R₁, R₃, R₄, R₅ y X son tal como se han definido anteriormente en la presente memoria y R₂ representa un grupo elegido entre:

35 - 3-clorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo o hept-4-ilo;

así como sus hidratos o sus solvatos.

Según la invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según un proceso que se caracteriza porque:

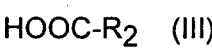
se trata un compuesto de fórmula:



5

en la que R₁, R₃, R₄ y R₅ son tal como se han definido para un compuesto de fórmula (I) :

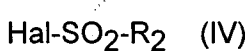
- bien con un ácido o con un derivado funcional de este ácido de fórmula:



10

en la que R₂ es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I), cuando hay que preparar un compuesto de fórmula (I) en la que -X- representa un grupo -CO-;

- bien con un halogenuro de sulfonilo de fórmula:



15

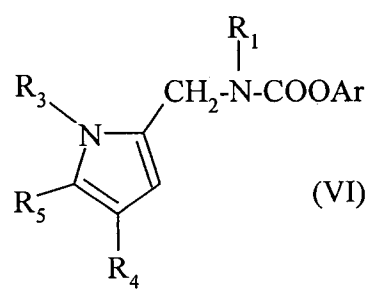
en la que R₂ es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, cuando hay que preparar un compuesto de fórmula (IB) en la que -X- representa un grupo -SO₂-;

- bien con un halógenoformiato de fórmula:



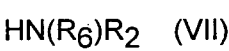
20

en la que Hal representa un átomo de halógeno y Ar representa fenilo o 4-nitrofenilo para obtener un compuesto intermedio de fórmula:



25

en la que R₁, R₃, R₄ y R₅ son tal como se han definido para un compuesto de fórmula (I), que se hace reaccionar seguidamente con una amina de fórmula:



en la que R_2 y R_6 son tal como se han definido para un compuesto de fórmula (I), cuando hay que preparar un compuesto de fórmula (IC) en la que -X- representa un grupo $-\text{CON}(R_6)-$;

- 5 - bien con un isotiocianato de fórmula $R_2-\text{N}=\text{C}=\text{S}$ (IX) en la que R_2 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) cuando hay que preparar un compuesto de fórmula (ID) en la que -X- representa un grupo $-\text{CSN}(R_6)-$.

Opcionalmente, el compuesto de fórmula (I) se transforma en una de sus sales de adición con un ácido.

- 10 Cuando se trata un compuesto de fórmula (II) con el ácido de fórmula (III) tal cual, se opera en presencia de un agente de acoplamiento utilizado en la química peptídica, tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidin)fosfonio (PyBOP) o tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (TBTU), en presencia de una base tal como
15 triethylamina, N,N-diisopropyletilamina o 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente tal como diclorometano, dicloroetano, N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre -10°C y la temperatura de reflujo del disolvente.

- 20 Como derivado funcional del ácido (III) puede utilizarse el cloruro de ácido, el anhídrido, un anhídrido mixto, un éster alquílico $\text{C}_1\text{-C}_4$ en el que el alquilo es lineal o ramificado o un éster activado, por ejemplo, éster de *p*-nitrofenilo.

- Así en el proceso según la invención, también se puede hacer reaccionar el cloruro del ácido obtenido por reacción del cloruro de tionilo o del cloruro de oxalilo sobre el ácido de fórmula (III), con el compuesto de fórmula (II), en un disolvente, tal como un disolvente clorado (por ejemplo, diclorometano, dicloroetano o cloroformo),
25 un éter (por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano), o una amida (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) bajo una atmósfera inerte, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente, en presencia de una amina terciaria tal como triethylamina, N-metilmorfolina o piridina.

- Una variante consiste en preparar el anhídrido mixto del ácido de fórmula (III)
30 por reacción del cloroformiato de etilo con el ácido de fórmula (III), en presencia de una base tal como triethylamina, y en hacerle reaccionar con el compuesto de fórmula (II), en un disolvente tal como diclorometano, bajo una atmósfera inerte, a la temperatura ambiente, en presencia de una base tal como triethylamina.

- 35 Cuando se trata un compuesto de fórmula (II) con un halogenuro de sulfonilo de fórmula (IV), se opera en presencia de una base, tal como triethylamina o

diisopropiletilamina, en un disolvente, tal como diclorometano o tetrahidrofurano, y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

5 Cuando se trata un compuesto de fórmula (II) con un halógenoformiato de fórmula (V), se opera en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como diclorometano y a una temperatura comprendida entre 0 °C y la temperatura ambiente. Después se hace reaccionar el compuesto intermedio de fórmula (VI) obtenido de esta manera con una amina de fórmula (VII), en un disolvente tal como diclorometano, en presencia de una base tal como trietilamina y a una temperatura
10 comprendida entre 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente.

Según una variante del proceso los compuestos de fórmula (IC) en la que -X- representa un grupo -CON(R₆)- en el que R₆ = H pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (II) con un isocianato de fórmula R₂-N=C=O (VIII), en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como diclorometano y
15 a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

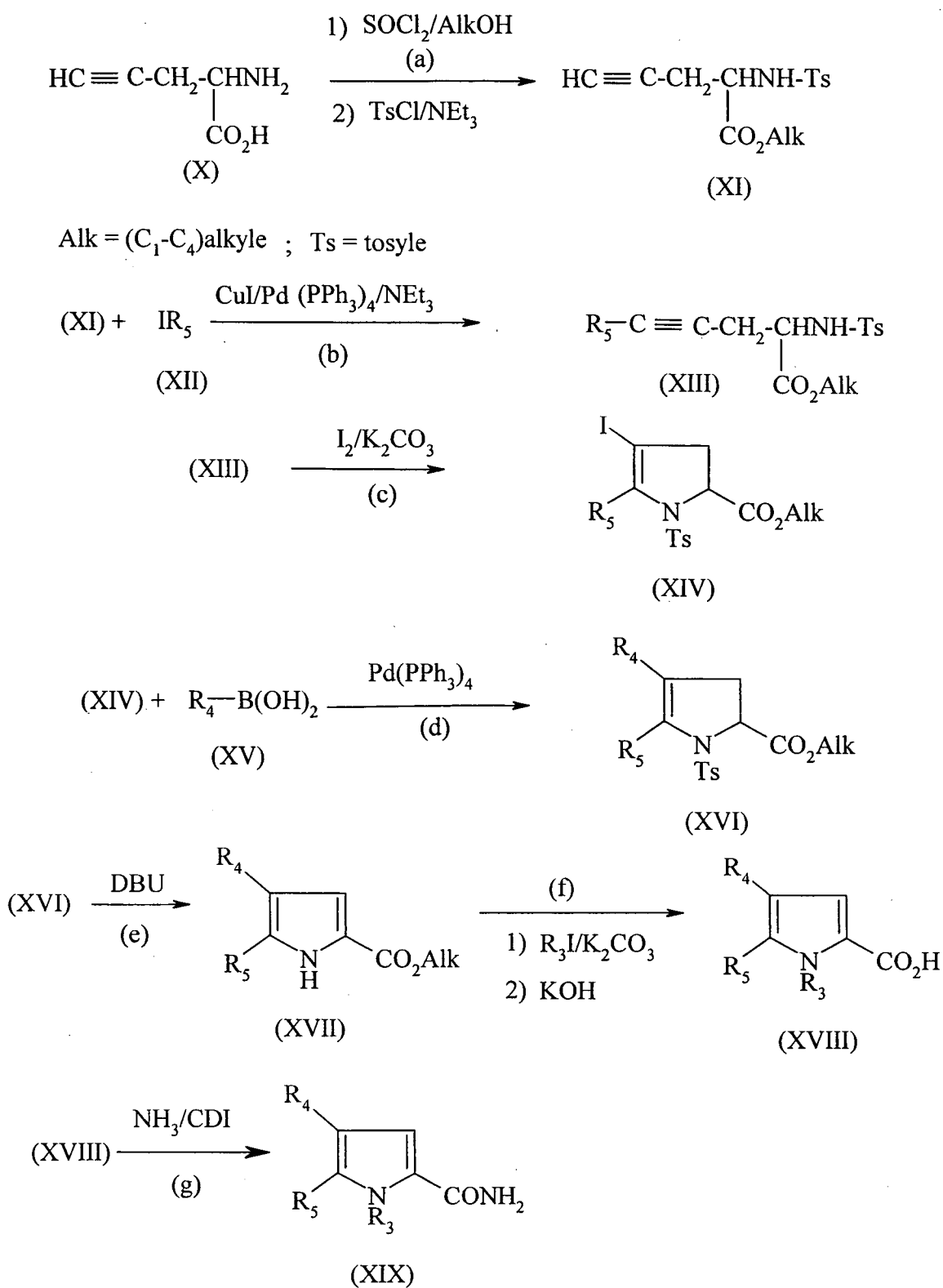
Según otra variante del proceso los compuestos de fórmula (IC) en la que -X- representa un grupo -CON(R₆)- pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula ClCON(R₆)R₂ (IX) en presencia de una
20 base, tal como trietilamina, en un disolvente, tal como diclorometano, y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R₁ representa alquilo(C₁-C₃) también pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (I) en la que R₁ representa un átomo de hidrógeno mediante un método elegido entre los
25 métodos conocidos por el experto en la técnica. Entre éstos se pueden citar alquilación por un halogenuro de alquilo, aminación reductora por un aldehído en medio reductor, o acilación por un cloruro de acilo, seguida de reducción.

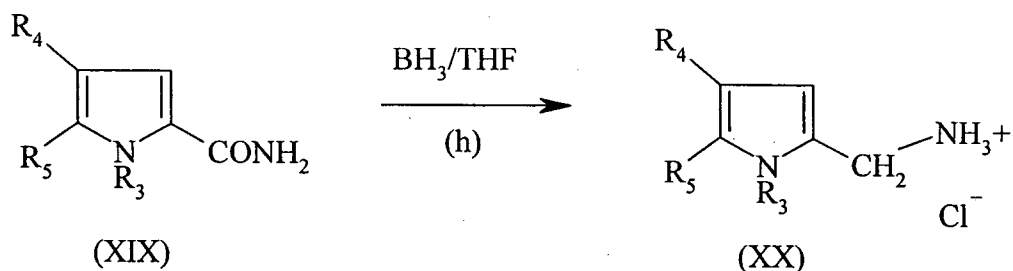
Los compuestos de fórmula (I) obtenidos de esta manera pueden separarse posteriormente del medio de reacción y purificarse según los métodos clásicos, por
30 ejemplo, por cristalización o cromatografía.

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse según el esquema de reacción siguiente:

ESQUEMA 1



36



La preparación del derivado de dihidropirrol de fórmula (XIV) mediante las etapas a), b) y c) se realiza según J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2002, 622-628.

5 Los compuestos de fórmula (III) son conocidos.

Los compuestos de fórmula (IV) están disponibles comercialmente o están descritos en la bibliografía, o pueden prepararse según los métodos que están descritos tales como los descritos en J. Org. Chem. USSR, 1970, 6, 2454-2458; J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 2008 ; J. Med.Chem., 1977, 20(10), 1235-1239 ; EP0469 984 y

10 WO95/18105.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse por halogenación de los ácidos sulfónicos correspondientes o de sus sales, por ejemplo, sus sales de sodio o de potasio. La reacción se realiza en presencia de un agente halogenante tal como oxicloruro de fósforo, cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo o pentacloruro de fósforo, sin disolvente o en un disolvente tal como un hidrocarburo halogenado o N,N-dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre -10 °C y 200 °C.

15

La sustitución del núcleo dihidropirrol con un grupo fenilo sustituido (R₄) se realiza en la etapa d) por la acción de un ácido fenilborónico sustituido de fórmula (XV) en presencia de un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)[Pd(PPh₃)₄], paladio (0)bisdibenciliden acetona [Pd(dba)₂], tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), acetato de paladio Pd(II)[Pd(OCOCH₃)₂], dicloro(difenilfosfinoferroceno) Pd(II) [PdCl₂dppf], y en presencia de una base.

20

En la etapa e), se quita la protección del nitrógeno por el grupo tosilo por la acción de una diamina tal como DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecano) y simultáneamente se aromatiza el núcleo pirrol.

25

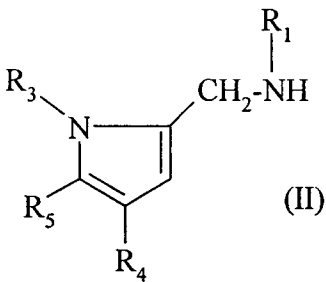
En la etapa f), se alquila el nitrógeno del pirrol por la acción de un yoduro de alquilo de fórmula R₃I, y se hidroliza el éster en medio básico para obtener, después de acidificar, el ácido de fórmula (XVIII).

30 En la etapa (g), el ácido de fórmula (XVIII) se trata con amoníaco gaseoso en un disolvente polar aprótico, tal como DMF o acetonitrilo, en presencia de un agente

de acoplamiento tal como CDI (1,1'-carbónil bis(1*H*-imidazol)), o 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfonio (BOP) o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidin) fosfonio (PyBOP).

5 En la etapa (h), la reducción de la función carboxamida del compuesto de fórmula (XIX) se realiza mediante un agente reductor, tal como borano o hidruro de litio y de aluminio, en un disolvente tal como tetrahidrofurano o éter isopropílico, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, seguido de una hidrólisis ácida.

10 Los compuestos de fórmula (II) son nuevos. Así, la presente invención también tiene como objeto los compuestos de fórmula:



en la que R₁, R₃, R₄ y R₅ son tal como se han definido para (I).

Más especialmente, la presente invención tiene por objeto los compuestos de

15 fórmula (II) en la que:

- R₁ = H ;
- R₃ = Me ;
- R₄ = 2,4-diclorofenilo ó 2-clorofenilo;
- R₅ = 4-clorofenilo, 4-bromofenilo ó 4-metoxifenilo.

20 Los EJEMPLOS siguientes describen la preparación de algunos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos corresponden a los que se muestran en la TABLA I siguiente, que muestra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

25 En las Preparaciones y en los Ejemplos se utilizan las abreviaturas siguientes:

- éter: éter dietílico
- éter iso: éter diisopropílico
- DMSO: dimetilsulfóxido
- DMF: N,N-dimetilformamida
- 30 THF: tetrahidrofurano
- TBTU: tetrafluoroborato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

- DCM: diclorometano
AcOEt: acetato de etilo
DIPEA: diisopropiletilamina
BH₃-THF: complejo borano-tetrahidrofurano
5 DBU: 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
TFA: ácido trifluoroacético
Éter clorhídrico 2N : disolución de ácido clorhídrico 2N en éter dietílico
F: punto de fusión
TA: temperatura ambiente
10 Eb: temperatura de ebullición
CLHP: cromatografía líquida de alta resolución
Sílice H : gel de sílice 60 H comercializado por Merck (DARMSTAD)
Disolución tampón pH = 2 : disolución de 16,66 g de KHSO₄ y 32,32 g de K₂SO₄ en 1 litro de agua.
15 Los espectros de resonancia magnética nuclear del protón (RMN ¹H) se registran a 200 MHz en DMSO-d₆. Los desplazamientos químicos δ se expresan en partes por millón (ppm). Para la interpretación de los espectros, se utilizan las abreviaturas siguientes: s: singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuadruplete, m: masivo, mt: multiplete, se: singlete expandido, dd : doblete desdoblado.
20 Los compuestos según la invención se analizan por LC/UV/MS (cromatografía líquida/detección UV/espectrometría de masas). Se mide el pico molecular (MH⁺) y el tiempo de retención (tr) en minutos.
Condiciones A:
Se utiliza una columna Symmetry C18 de 2,1 x 50 mm, 3,5 μ m, a 30 °C, flujo
25 0,4 ml/minuto.
El eluyente tiene la composición siguiente:
- disolvente A : 0,005 % de ácido trifluoroacético (TFA) en agua a pH 3,15 ;
- disolvente B : 0,005% de TFA en acetonitrilo.

Gradiente :

Tiempo (min)	% de A	% de B
0	100	0
10	10	90
15	10	90
16	100	0
20	100	0

La detección UV se realiza a $\lambda = 210\text{ nm}$ y la detección de masas en forma de ionización química ESI (del inglés Electro Spray Ionisation) positiva.

Condiciones MS2

Se utiliza una columna XTERRA MS C18 de 2,1 x 30 mm, 3,5 μm , flujo 0,8
5 ml/minuto.

El eluyente tiene la composición siguiente:

Disolvente A : 0,025% de TFA en agua,

Disolvente B : 0,025% de TFA en acetonitrilo.

Gradiente

Tiempo (min)	% de A	% de B
0	100	0
2	0	100
2,7	0	100
2,75	100	0

10 La detección UV se realiza con un detector de red de diodos entre 210 y 400 nm y la detección de masas en forma de ESI positiva.

PREPARACIONES

Preparación 1

A) 2-(((4-metilfenil)sulfonil)amino)pent-3-inoato de metilo.

15 Se disuelven 2,5 g de ácido 2-aminobut-3-inoico en 45 ml de metanol a 0°C. Se vierten, gota a gota, 1,8 ml de cloruro de tionilo a esta temperatura y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. La disolución se concentra y el resto se seca bajo presión reducida. Éste último se disuelve en 60 ml de acetonitrilo seguidos de 5,4 ml de trietilamina y se añaden 4,6 g de cloruro de tosilo. La mezcla se agita a temperatura
20 ambiente durante 19 horas y después a 50°C durante una hora adicional. Después de concentrar, el crudo se disuelve en diclorometano y la fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución acuosa saturada de KHSO_4 y de K_2CO_3 . La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra para obtener 5,18 g del compuesto esperado.

25 RMN ^1H : δ (ppm): 2,35: s: 3H; 2,45: m: 2H; 3,45: s: 3H; 3,9: dd: 1H; 7,35: d: 2H; 7,65: d: 2H; 8,4: d: 1H.

B) 5-(4-clorofenil)-2-(4-tosilamino)pent-4-inoato de metilo.

Se disuelven 1 g del compuesto de la etapa anterior y 0,57 g de 4-cloroyodobenceno en 20 ml de DMF anhidro. La disolución se desgasea en vacío
30 durante 30 minutos. Se añaden 0,64 ml de trietilamina y 0,28 g de

tetraquis(trifenilfosfinpaladio (0) y 0,1 g de yoduro de cobre. La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 19 horas. La mezcla de reacción se concentra y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice ciclohexano/acetato de etilo (80/20; v/v). Se recupera 1 g del compuesto esperado.

- 5 RMN ¹H: δ (ppm): 2,35: s: 3H; 2,70-2,80: m: 2H; 3,45: s: 3H; 4,05: dd: 1H; 7,35: m: 4H; 7,4: d: 2H; 7,65: d: 2H; 8,51: d: 1H.

C) 5-(4-clorofenil-4-yodo-1-(4-tosilsulfonil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo.

- 10 Se disuelve 1 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 5 ml de acetonitrilo anhidro en presencia de 1 g de carbonato de potasio a 0°C. Con agitación a esta temperatura, se añaden 2 g de yodo sólido en varias fracciones pequeñas. Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se para mediante la adición de una disolución de tiosulfato de sodio hasta la descoloración y la fase orgánica se extrae con diclorometano. Después de secar sobre
- 15 sulfato de magnesio, de filtrar y concentrar, se obtienen 1,27 g del compuesto esperado.

LC/MS: M = 517, tr = 10,8 minutos.

D) 5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)-1-tosilsulfonil-2,3-dihidro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

- 20 Se disuelven 15 g del compuesto obtenido en la etapa anterior y 6,8 g de ácido 2,4-diclorofenil borónico en una mezcla de 150 ml de metanol y 710 ml de tolueno, en presencia de 48 ml de una disolución de carbonato de sodio (2N). Se deja el medio de reacción bajo argón durante 30 minutos y después se añaden 4,7 g de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0). La disolución se calienta a 60°C durante 4 horas
- 25 bajo atmósfera inerte. Después de enfriar, el crudo se concentra y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice en tolueno. Se obtienen 9,7 g del compuesto esperado bajo la forma de un polvo blanco.

RMN ¹H: δ (ppm): 2,4: s: 3H; 2,75-2,95: m: 1H; 3,8: s: 3H; 5,15: d: 1H; 6,7: d: 1H; 7,1-7,7: m: 6H.

- 30 **E) 5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo.**

Se disuelven 9,7 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 60 ml de N,N-dimetilformamida anhidra. Después, se añaden 5,4 ml de DBU y la mezcla se calienta a 100°C durante 24 horas. El crudo se concentra y después de añadir etanol

aparece un precipitado blanco. Éste último se filtra, y se recogen 6 g del compuesto esperado.

RMN ^1H : δ (ppm): 3,8: s: 3H; 6,9: s: 1H; 7,2: s: 1H; 7,25: s: 2H; 7,3-7,4: m: 3H; 7,65: dd: 1H; 12,4: s: 1H.

5 **F) Ácido 5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico.**

Se disuelven 5,9 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 150 ml de DMF y se añaden 3,5 g de carbonato de potasio. A temperatura ambiente, se añaden a la mezcla 1,5 ml de yodometano y se deja en agitación a TA durante 24 horas. La disolución se filtra y el filtrado se seca, se disuelve en 430 ml de metanol, y se añaden 7 ml de agua seguidos de 8,7 g de potasa en pastilla. La mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas. Después de concentrar, el sólido obtenido se lava con éter y se disuelve en diclorometano. La fase orgánica se trata con una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 10 %. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se recogen 5,8 g del compuesto esperado bajo la forma de un sólido blanco, F = 194°C.

RMN ^1H : δ (ppm): 3,75: s: 3H; 6,9: s: 2H; 7,05: dd: 2H; 7,15-7,30: m: 3H; 7,45: d: 2H; 7,55: dd: 1H; 12,5: s: 1H.

20 **G) 5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida.**

Se disuelven 4 g del ácido obtenido en la etapa anterior y 1,9 g de 1,1'-carbonil-bis(1H-imidazol) en 40 ml de DMF anhidro. La mezcla se agita durante 1 hora a TA y la disolución se deja burbujear en amoníaco gaseoso durante 1 hora. Después de añadir agua, el producto se extrae con éter etílico. La fase orgánica se lava con una disolución de NaOH (1N). Después de secar sobre MgSO_4 , de filtrar y concentrar se obtienen 3,3 g de un sólido blanco que se corresponde con la amida esperada.

LC/MS: condiciones 1, $\text{MH}^+ = 379$, tr = 10,42. Pureza: 95,2 %.

30 **H) Cloruro de [5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]metanaminio.**

A 8 ml de una disolución de 3,2 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en THF se añaden, gota a gota, 43 ml de una disolución de $[\text{BH}_3\text{OTHF}]$ (1N). A continuación, la mezcla se calienta a 60-70°C durante 19 horas. Después de enfriar a 0°C, se añaden 15 ml de metanol. La mezcla se concentra hasta tres cuartos y el líquido restante se añade, gota a gota, a 200 ml de una disolución de éter clorhídrico.

Después de precipitar y filtrar, se obtienen 2,55 g del compuesto esperado bajo la forma de un sólido blanco.

RMN(1H): 2,1 ppm: s: 3H; 3,9 ppm: s: 2H; 6,55 ppm: s: 1H; 7,05-7,55 ppm: m: 7H; 8,35 ppm: s: 3H.

5 LC/MS: MH⁺ = 364, tr = 9,04.

EJEMPLO 1: Compuesto N°1

N-((5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-il)metil)-4-(trifluorometil)benzamida.

10 Se disuelve 1 g del compuesto de la Preparación 1 en 30 ml de DCM en presencia de 1 ml de trietilamina. Se añaden 0,57 ml de cloruro del ácido 4-trifluorometilbenzoico y se deja durante 24 horas con agitación a TA. Se evapora a sequedad y se purifica mediante cromatografía para obtener 0,42 g del compuesto esperado en forma sólida.

EJEMPLO 2: Compuesto N°2

15 3-cloro-N-((5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-il)metil)-bencenosulfonamida.

20 Se disuelven 0,5 g del compuesto de la Preparación 1 en 15 ml de DCM en presencia de 0,4 ml de trietilamina; se añaden 0,32 mg de 3-clorobencenosulfonilo y se deja con agitación a TA durante 20 horas. Se evapora a sequedad y se purifica mediante cromatografía para obtener 0,15 g del compuesto esperado en forma sólida.

EJEMPLO 3: Compuesto N° 5

N-((5-(4-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-il)metil)-N'-(3-(trifluorometil)fenil)urea.

25 Se disuelven 0,8 g del compuesto de la Preparación 1 en 40 ml de DCM en presencia de 0,40 ml de trietilamina; se añaden 0,34 mg de isocianato de 3-trifluorometilbenceno y se deja con agitación a TA durante 20 horas. Se purifica mediante cromatografía para obtener 0,25 g del compuesto esperado en forma sólida.

EJEMPLO 4: Compuesto N° 6 a 18

30 Los compuestos de fórmula (IA) se preparan mediante química combinatoria según el proceso que se describe a continuación:

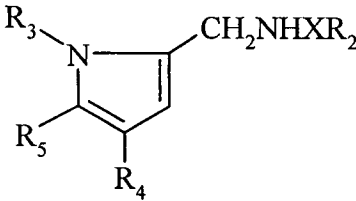
los ácidos carboxílicos de fórmula (III) se disuelven en DMF a la concentración 0,25 M en presencia de 3 equivalentes de DIPEA. En cada pocillo de 2 ml, se ponen 120 µl de esta disolución y 120 µl de una disolución de TBTU en DMF a la concentración 0,25 M. A cada pocillo se añaden 300 µl de una disolución que contiene metilamina en DMF a la concentración 0,1 M y 3 equivalentes de DIPEA. Las placas

se agitan a TA durante 16 horas y se evaporan. Los productos formados se disuelven en cada pocillo por la adición de 500 µl de AcOEt, se añaden 400 µl de Na₂CO₃ 0,1 M y se agitan las placas. Después de decantar, se separan 430 µl de fase acuosa, se añaden 300 µl de NaCl al 5 % y se agitan las placas. A continuación, se separan 350 µl de fase acuosa y los restos se analizan mediante LC/UV/MS.

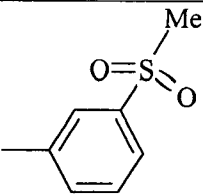
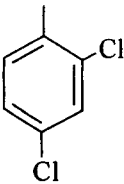
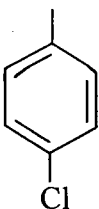
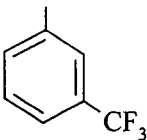
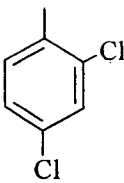
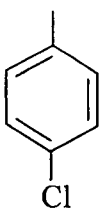
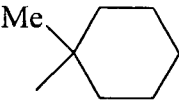
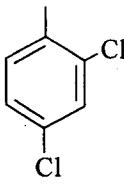
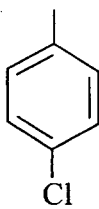
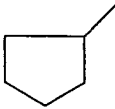
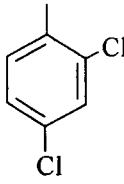
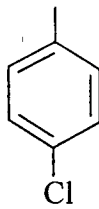
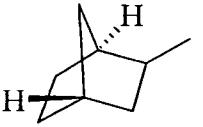
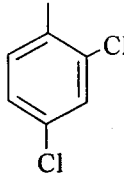
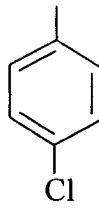
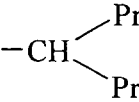
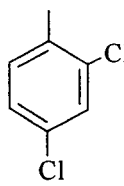
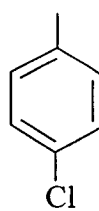
La tabla que sigue ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de los compuestos según la invención. En esta tabla Me, Et, Pr y tBu ilustran respectivamente los grupos metilo, etilo, propilo y *terc*-butilo.

10

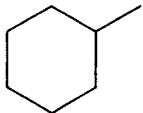
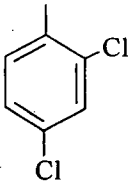
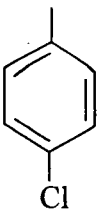
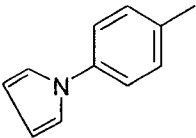
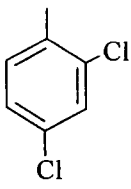
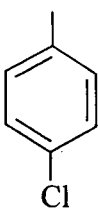
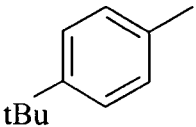
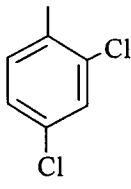
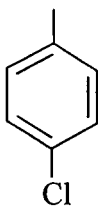
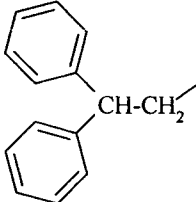
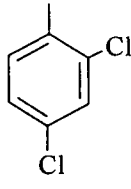
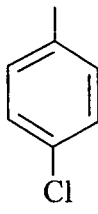
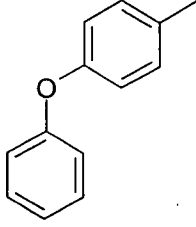
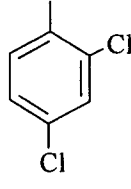
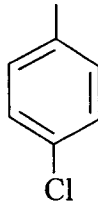
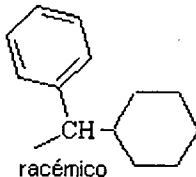
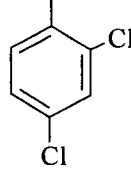
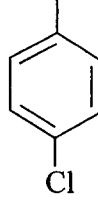
TABLA 1

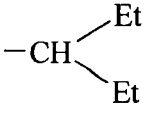
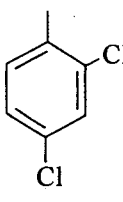
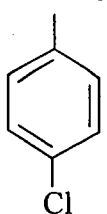
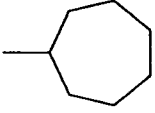
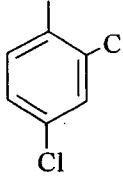
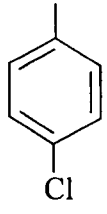
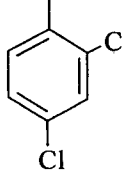
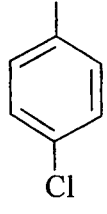


Nº de los Compuestos	X	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Caracterización/ Condiciones
1	-CO-		Me			F = 82°C. MH ⁺ = 537 tr = 12,27 A
2	-SO ₂ -		Me			F = 70°C. MH ⁺ = 537 tr = 11,86 A
3	-SO ₂ -		Me			F = 80°C. MH ⁺ = 537 tr = 12,03 A

Nº de los Compuestos	X	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Caracterización/ Condiciones
4	-SO ₂ -		Me			F = 106°C. MH ⁺ = 583 tr = 11,19 A
5	-CONH-		Me			F = 105°C. MH ⁺ = 552 tr = 12,23 A
6	-CO-		Me			MH ⁺ = 489,6 tr = 2,12 MS2
7	-CO-		Me			MH ⁺ = 461,5 tr = 2,03 MS2
8	-CO-	 endo(racémico)	Me			MH ⁺ = 487,6 tr = 2,10 MS2
9	-CO-		Me			MH ⁺ = 491,6 tr = 2,13 MS2

45

Nº de los Compuestos	X	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Caracterización/ Condiciones
10	-CO-		Me			MH ⁺ = 475,6 tr = 2,06 MS2
11	-CO-		Me			MH ⁺ = 534,5 tr = 2,12 MS2
12	-CO-		Me			MH ⁺ = 525,6 tr = 2,19 MS2
13	-CO-		Me			MH ⁺ = 573,5 tr = 2,11 MS2
14	-CO-		Me			MH ⁺ = 561,5 tr = 2,15 MS2
15	-CO-		Me			MH ⁺ = 565,6 tr = 2,25 MS2

Nº de los Compuestos	X	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Caracterización/ Condiciones
16	CO-		Me			MH ⁺ = 463,6 tr = 2,03 MS2
17	-CO-		Me			MH ⁺ = 489,6 tr = 2,10 MS2
18	-CO-	-tBu	Me			MH ⁺ = 449,6 tr = 2,01 MS2

Los compuestos de fórmula (I) tienen una afinidad muy buena *in vitro* (CI₅₀ ≤ 5.10⁻⁷M) por los receptores de los cannabinoides CB₁, en las condiciones experimentales descritas por M. Rinaldi-Carmona *et al.* (*FEBS Letters*, 1994, 350, 240-244).

- 5
- La naturaleza antagonista de los compuestos de fórmula (I) ha sido demostrada por los resultados obtenidos en los modelos de inhibición de la adenilato-ciclasa como se describe en M. Bouaboula *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 13973-13980, M. Rinaldi-Carmona *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 278, 871-878 y M. Bouaboula *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 22330-22339.
- 10
- La interacción de un compuesto según la invención con los receptores CB₁ presentes en el cerebro se determina en ratones con el ensayo de unión *ex vivo* de [3H]-CP55940 después de una inyección intravenosa como se describe en Rinaldi-Carmona M *et al* *FEBS Letters* (1994), 350, 240-244 y Rinaldi-Carmona M *et al.*, *Life Sciences* (1995), 56, 1941-1947.
- 15
- La interacción de un compuesto según la invención con los receptores CB₁ presentes en la periferia se determina en ratones con el ensayo de reversión del efecto

inhibidor de CP55940 sobre el tracto gastrointestinal después de una administración oral como se describe en Rinaldi-Carmona M et al., JPET (2004), 310, 905-914.

La toxicidad de los compuestos de fórmula (I) es compatible con su utilización como medicamentos.

5 De esta manera, según otro de sus aspectos, la invención tiene como objeto los medicamentos para medicina humana o veterinaria que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último con un ácido aceptable desde un punto de vista farmacéutico, o también un solvato o un hidrato del compuesto de fórmula (I).

10 De esta manera, los compuestos según la invención pueden utilizarse en el tratamiento o la prevención de enfermedades en las que están implicados los receptores de los cannabinoides CB₁, en el ser humano o en animales principalmente en mamíferos incluyendo de manera no limitativa perros, gatos, caballos, ganado vacuno y carneros.

15 Por ejemplo, y de forma no limitativa, los compuestos de fórmula (I) son útiles como medicamentos psicotrópicos, principalmente para el tratamiento de trastornos psiquiátricos incluyendo ansiedad, depresión, trastornos de humor, insomnio, trastornos delirantes, trastornos obsesivos, psicosis en general, esquizofrenia, trastornos de la atención y de hiperactividad (TDAH) en niños hiperkinéticos, así como
20 para el tratamiento de los trastornos ligados a la utilización de sustancias psicotrópicas, principalmente en el caso de abuso de una sustancia y/o de dependencia de una sustancia, incluida la dependencia alcohólica y la dependencia nicotínica.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden utilizarse como
25 medicamentos para el tratamiento de la migraña, estrés, enfermedades de origen psicosomático, crisis de ataques de pánico, epilepsia, trastornos del movimiento, en particular las discinesias o la enfermedad de Parkinson, temblores y distonía.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención también pueden utilizarse como medicamentos en el tratamiento de los trastornos de memoria, trastornos
30 cognitivos, en especial en el tratamiento de las demencias seniles, enfermedad de Alzheimer, así como en el tratamiento de los trastornos de atención o de vigilancia. Además, los compuestos de fórmula (I) pueden ser útiles como neuroprotectores, en el tratamiento de la isquemia, traumatismos craneales y en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas agudas o crónicas: incluyendo corea, corea de
35 Huntington y síndrome de Tourette.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden utilizarse como medicamentos en el tratamiento del dolor: dolores neuropáticos, dolores agudos periféricos, dolores crónicos de origen inflamatorio y dolores inducidos por un tratamiento anticanceroso.

5 Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden utilizarse como medicamentos en la medicina humana o veterinaria en el tratamiento y la prevención de los trastornos del apetito, de la apetencia (por los azúcares, carbohidratos, drogas, alcoholes y cualquier sustancia apetitosa) y/o las conductas alimentarias, principalmente para el tratamiento de la obesidad o de la bulimia así como para el
10 tratamiento de la diabetes de tipo II o diabetes no dependiente de insulina y para el tratamiento de las dislipidemias o del síndrome metabólico. De esta manera, los compuestos de fórmula (I) según la invención son útiles en el tratamiento y la prevención de la obesidad y de los riesgos asociados a la obesidad, principalmente los riesgos cardiovasculares.

15 Además, los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden utilizarse como medicamentos en el tratamiento y la prevención de trastornos gastrointestinales, trastornos diarreicos, úlceras, vómitos, trastornos de vejiga y urinarios, enfermedades hepáticas tales como cirrosis crónica, fibrosis, esteatosis hepática y esteatohepatitis; así como de trastornos de origen endocrino, trastornos cardiovasculares, hipotensión,
20 arteriosclerosis, choque hemorrágico, choque séptico, asma, bronquitis crónica, enfermedades pulmonares crónicas obstructivas, síndrome de Raynaud, glaucoma, trastornos de fertilidad, parto prematuro, fenómenos inflamatorios, enfermedades del sistema inmunitario, en especial autoinmunes y neuroinflamatorias tal como artritis reumatoide, artritis reactiva, enfermedades que implican desmielinización, esclerosis
25 en placa, enfermedades infecciosas y virales tales como encefalitis, accidentes vasculares cerebrales y como medicamentos para la quimioterapia anticancerosa, para el tratamiento del síndrome de Guillain-Barré y para el tratamiento de enfermedades óseas y osteoporosis.

Según la presente invención, los compuestos de fórmula (I) son especialmente
30 útiles para la preparación de medicamentos útiles para la prevención y el tratamiento de trastornos psicóticos, en especial esquizofrenia, trastornos de la atención e hiperactividad (TDAH) en niños hipercinéticos; déficit de memoria y cognitivos; dependencia alcohólica, dependencia nicotínica, abstinencia alcohólica y abstinencia tabáquica y enfermedades neurodegenerativas agudas o crónicas.

Más especialmente, los compuestos de fórmula (I) según la presente invención son útiles en el tratamiento y la prevención de trastornos del apetito, trastornos metabólicos, trastornos gastrointestinales, fenómenos inflamatorios, enfermedades del sistema inmunitario, trastornos psicóticos, dependencia alcohólica y dependencia
5 nicotínica.

Según uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula (I), de sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico y de sus solvatos o hidratos para el tratamiento de los trastornos y enfermedades indicados anteriormente.

10 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o de un solvato o hidrato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente aceptable desde un punto de vista
15 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.

20 Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden contener, junto a un compuesto de fórmula (I), otro u otros principios activos útiles en el tratamiento de los trastornos y enfermedades indicados anteriormente.

De esta manera, la presente invención también tiene como objeto composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula (I) según la presente invención asociado con uno o varios principios activos elegidos entre una de
25 las clases terapéuticas siguientes:

- otro antagonista de los receptores CB₁ de los cannabinoides;
- modulador de los receptores CB₂ de los cannabinoides;
- antagonista de los receptores AT₁ de la angiotensina II ;
- inhibidor de la enzima de conversión ;
- 30 - antagonista cálcico;
- diurético;
- beta-bloqueante;
- antihiperlipemiente o antihipercolesterolemiente;
- antidiabético;
- 35 - otro agente antiobesidad;

- agonista nicotínico o agonista nicotínico parcial;
- antidepresivo, antipsicótico o ansiolítico;
- anticanceroso o agente antiproliferativo;
- antagonista de los opioides;

5 así como:

- agente que mejora la memoria;
- agente útil en el tratamiento del alcoholismo o de los síntomas del síndrome de abstinencia;

- agente útil para tratar la osteoporosis;
- 10 - anti-inflamatorio no esteroideo o esteroideo;
- antiinfeccioso;
- analgésico;
- antiasmático.

15 Por antagonista de los receptores AT₁ de la angiotensina II, se entiende un compuesto tal como candesartán, cilexetil, eprosartán, irbesartán, losartán potásico, olmesartán, medoxomil, telmisartán o valsartán, pudiendo estar cada uno de estos compuestos asociado con un diurético, tal como hidroclorotiazida.

20 Por inhibidor de la enzima de conversión, se entiende un compuesto tal como alacepril, benacepril, captopril, cilazapril, enalapril, enalaprilato, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril, trandolapril o zofenopril, pudiendo estar cada uno de estos compuestos asociado con un diurético tal como hidroclorotiazida o indapamida o con un antagonista cálcico tal como amlodipina, diltiazem, felodipina o verapamil.

25 Por antagonista cálcico, se entiende un compuesto tal como amlodipina, aranidipina, benidipina, bepridil, cilnidipina, diltiazem, clorhidrato etanólico de efonidipina, fasudil, felodipina, isradipina, lacidipina, clorhidrato de lercanidipina, manidipina, clorhidrato de mibefradil, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, terodilina o verapamil.

30 Por beta bloqueante, se entiende un compuesto tal como acebutolol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, atenolol, befunolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufetolol, bunitrolol, butofilolol, carazolol, carteolol, carvedilol, cloranolol, epanolol, esmolol, indenolol, labetalol, landiolol, levobunolol, levomoprolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, nifenalol, nipradilol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propanolol, salmeterol, sotalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, xamoterol o
35 xibenolol.

Por antihiperlipemiente o antihipercolesterolemiente, se entiende un compuesto elegido entre los fibratos, tales como alufibrato, beclobrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato, clofibrato, etofibrato o fenofibrato; las estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa), tales como atorvastatina, fluvastatina sódica, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina o simvastatina, o un compuesto tal como acipimox, nicotinato de aluminio, azacosterol, colestiramina, dextrotiroxina, meglutol, niceritrol, nicoclonato, ácido nicotínico, beta-sitosterol o tiadenol.

Por antidiabético, se entiende un compuesto que pertenece a una de las clases siguientes: sulfonilureas, biguanidinas, inhibidores de la alfa glucosidasa, tiazolidinedionas, metiglinidas, tal como acarbosa, acetohexamida, carbutamida, clorpropamida, glibenclamida, glibornurida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisoxepida, glibuzol, glimidina, metahexamida, metformina, miglitol, nateglinida, pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona, tolazamida, tolbutamida, troglitazona o voglibosa, así como la insulina y los análogos de la insulina.

Por otro agente anti-obesidad, se entiende un compuesto tal como amfepramona, benfluorex, benzfetamina, indanorex, mazindol, mefenorex, metanfetamina, D-norpseudoefedrina, sibutramina, topiramato, un inhibidor de lipasa (orlistat o cetilistat), un agonista PPAR (del inglés Peroxisome Proliferator Activated Receptor Agonist), un agonista de la dopamina, un agonista de los receptores de leptina, un inhibidor de la recaptación de serotonina, un agonista beta-3, un agonista CCK-A, un inhibidor de NPY, un agonista de los receptores MC4, un antagonista de los receptores MCH (del inglés Melanin Concentrating Hormone), un antagonista de la orexina, un inhibidor de fosfodiesterasa, un inhibidor de 11 β HSD (11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa), un inhibidor de DPP-IV (dipeptidil peptidasa IV), un antagonista (o agonista inverso de la histamina H3, un derivado CNTF (del inglés Ciliary Neurotrophic Factor), un agonista de los receptores GHS (del inglés Growth Hormone Secretagogue, un modulador de la grelina, un inhibidor de diaciglicerol aciltransferasa (DGAT), un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), un agonista de la hormona tiroidea, un antagonista de los receptores glucocorticoides, un inhibidor de estearoil-CoA-desaturasa (SCD), un inhibidor de los transportadores de fosfato, de glucosa, de ácidos grasos, de dicarboxilato, un antagonista 5HT₂, un antagonista 5HT₆ o un agonista de la bombesina.

Por antagonista de los opioides, se entiende un compuesto tal como naltrexona, naloxona o nalmefeno.

Por agente útil en el tratamiento del alcoholismo así como de los síntomas del síndrome de abstinencia se entiende acamprosato, benzodiazepinas, beta bloqueantes, clonidina o carbamazepina.

Por agente útil para tratar la osteoporosis se entiende, por ejemplo, los
5 bifosfonatos, tales como etidronato, clodronato, tiludronato o risedronato.

Según la presente invención, también pueden asociarse otros compuestos que tienen propiedades antihiperlipemiantes, antihipercolesterolemiantes, antidiabéticas o anti-obesidad. Más especialmente pueden asociarse los compuestos que pertenecen a una de las clases siguientes:

10 inhibidores de PTP 1 B (del inglés Protein Tyrosine Phosphase -1B), agonistas de los receptores VPAC 2, moduladores de GLK, moduladores retinoides, inhibidores de glucógeno fosforilasa (HGLPa), antagonistas del glucagón, inhibidores de glucosa-6 fosfato, activadores de piruvato deshidrogenasa quinasa (PKD), moduladores de RXR, FXR, LXR, inhibidores de SGLT (del inglés Sodium Dependant Glucose Transporter),
15 inhibidores de CETP (del inglés Cholesterylester Transfer Protein), inhibidores de escualeno sintetasa, inhibidores de escualeno epoxidasa, inhibidores de la síntesis de triglicéridos, inductores de los receptores LDL (del inglés Low Density Lipoprotein), inhibidores de IBAT, inhibidores de FBPasa (fructosa-1,6-bifosfatasa) o moduladores de CART (del inglés Cocaïne-Amphétamine-Regulated Transcript),
20 moduladores MC 4 (melanocortina 4) o antagonistas de los receptores de orexina.

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

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por
30 vía oral tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, pueden utilizarse los
35 compuestos según la invención en cremas, geles, 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:

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

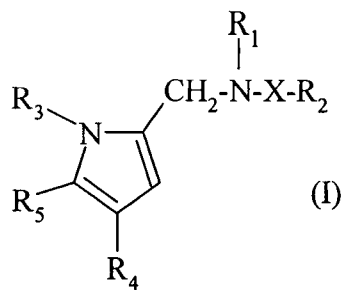
10 Por vía oral, la dosis de principio activo administrada al día puede alcanzar de 0,01 a 100 mg/kg, en una o varias tomas, preferiblemente de 0,02 a 50 mg/kg.

Puede haber casos particulares en los que son apropiadas dosis más altas o más bajas; dichas dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosis apropiada para cada paciente está determinada por el médico según
15 el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I):



5 en la que:

- X representa un grupo $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-}$, $\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-N(R}_6\text{)-}$;
- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄);
- R₂ representa:

- . alquilo(C₁-C₁₂) no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), alquiltio(C₁-C₄), fenoxi, radical trifluorometoxi, radical difluorometoxi, radical difluorometiltio o radical trifluorometiltio;
- . un radical carbocíclico no aromático (C₃-C₁₂) no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquiltio(C₁-C₄), átomo de flúor, hidroxilo, radical trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometiltio o difluorometiltio;
- . metilo sustituido con un radical carbocíclico no aromático (C₃-C₁₂) no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquiltio(C₁-C₄), átomo de flúor, hidroxilo, radical trifluorometilo, difluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometiltio o difluorometiltio;
- . un radical fenilo, bencilo, bencidrilo o bencidrilmétilo, en el que cada grupo fenilo no está sustituido o está sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), metilendioxi, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio,

difluorometiltio, grupo $S(O)_nAlk$, grupo $OS(O)_nAlk$ o grupo alquilcarbonilo(C_1-C_4);

5 . un radical fenilo sustituido con un radical heterocíclico elegido entre pirrolilo, imidazolilo, piridilo o pirrazolilo, no estando dicho radical heterocíclico sustituido o estando sustituido una o varias veces con uno o varios sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C_1-C_4);

10 . un radical fenilo sustituido con un fenilo o fenoxi, en el que cada grupo fenilo no está sustituido o está sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, hidroxilo, alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), metilendioxi, ciano, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, difluorometiltio, grupo $S(O)_nAlk$, grupo $OS(O)_nAlk$ o grupo alquilcarbonilo(C_1-C_4);

15 . 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo no sustituido o sustituido una o varias veces con alquilo(C_1-C_4) o trifluorometilo;

20 . un radical pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo o tiazolilo, no estando dichos radicales sustituidos o estando sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, grupo alquilo(C_1-C_4) o trifluorometilo;

. indol-2-ilo o N-metilindol-2-ilo;

- R_3 representa alquilo(C_1-C_5) o cicloalquilo(C_3-C_7);

25 - R_4 representa fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), ciano, radical difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, grupo $S(O)_nAlk$ o $OS(O)_nAlk$;

30 - R_5 representa fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), ciano, radical difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, grupo $S(O)_nAlk$ o $OS(O)_nAlk$;

- R_6 representa un átomo de hidrógeno o alquilo(C_1-C_4);

- n representa 0, 1 ó 2;

- Alk representa alquilo(C_1-C_4);

35 en el estado de base o de sal de adición de ácidos, así como en el estado de hidratos o de solvatos.

2. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1

- X representa un grupo $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$ -, $\text{-SO}_2\text{-}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}\text{-N(R}_1\text{)-}$;
 en la que:

- R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄);

- R₂ representa:

- 5 . alquilo(C₁-C₇);
- . un radical carbocíclico no aromático C₃-C₁₂ no sustituido o sustituido una o varias veces con un grupo alquilo(C₁-C₄);
- . metilo sustituido con un radical carbocíclico no aromático C₃-C₁₂ y no sustituido o sustituido una o varias veces en el carbociclo con alquilo(C₁-
- 10 C₄);
- . fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄), ciano, grupo trifluorometilo, grupo trifluorometoxi, grupo S(O)_nAlk o grupo alquilcarbonilo(C₁-C₄); o entre un
- 15 radical fenilo, fenoxi, pirrolilo, imidazolilo, piridilo o pirazolilo, no estando dichos radicales sustituidos o estando sustituidos una o varias veces con alquilo(C₁-C₄);
- . bencilo no sustituido o sustituido una o varias veces en el fenilo con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de
- 20 halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), radical trifluorometilo o grupo S(O)_nAlk ; o sustituido en alfa con uno o dos grupos similares o diferentes elegidos entre alquilo(C₁-C₄) y cicloalquilo(C₃-C₇);
- . bencidrilo o grupo bencidrilmétilo;
- . 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilo no sustituido o sustituido una o varias veces
- 25 con alquilo(C₁-C₄);
- . un radical pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirazolilo, furilo o tienilo, no estando dichos radicales sustituidos o estando sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de
- halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₄);
- 30 . indol-2-ilo o N-metilindol-2-ilo;
- R₃ representa alquilo(C₁-C₅) o cicloalquilo(C₃-C₇);

- R₄ representa fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), radical trifluorometilo o grupo S(O)_nAlk;

5 - R₅ representa fenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con sustituyentes elegidos de manera independiente entre un átomo de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), radical trifluorometilo o grupo S(O)_nAlk;

- R₆ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo(C₁-C₄);

- n representa 0, 1 ó 2;

- Alk representa alquilo(C₁-C₄);

10 en el estado de base o de sal de adición de ácidos, así como en el estado de hidratos o de solvatos.

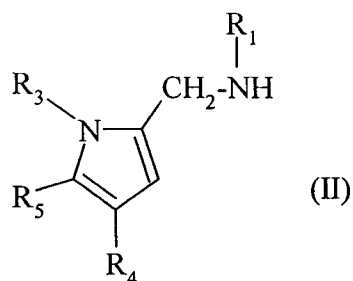
3. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (IA) en la que -X- representa un grupo -CO- y los sustituyentes R₁ a R₅ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula (I) en la reivindicación 1.

15 4. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (IB) en la que -X- representa un grupo -SO₂- y los sustituyentes R₁ a R₅ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula (I) en la reivindicación 1.

5. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (IC) en la que -X- representa un grupo -CON(R₆)- y los sustituyentes R₁ a R₆ son tal como se han definido para los compuestos de fórmula (I) en la reivindicación 1.

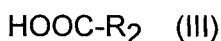
6. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque:

se trata un compuesto de fórmula:



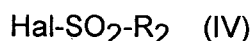
25 en la que R₁, R₃, R₄ y R₅ son tal como se han definido para un compuesto de fórmula (I):

- bien con un ácido o con un derivado funcional de este ácido de fórmula:



en la que R₂ es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (IA),
30 cuando hay que preparar un compuesto de fórmula (IA) en la que -X- representa un grupo -CO-;

- bien con un halogenuro de sulfonilo de fórmula:



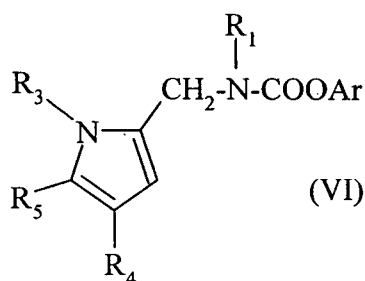
en la que R_2 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) y Hal representa un átomo de halógeno, preferiblemente cloro, cuando hay que preparar un

5 compuesto de fórmula (IB) en la que -X- representa un grupo $-\text{SO}_2-$;

-bien con un halógenoformiato de fórmula:

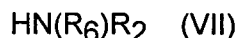


en la que Hal representa un átomo de halógeno y Ar representa fenilo o 4-nitrofenilo para obtener un compuesto intermedio de fórmula:



10

en la que R_1 , R_3 , R_4 y R_5 son tal como se han definido para un compuesto de fórmula (I), que se hace reaccionar seguidamente con una amina de fórmula:

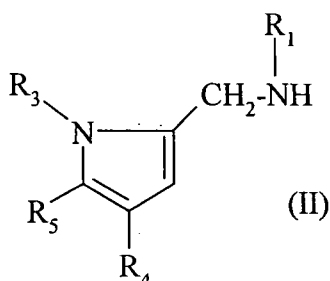


15 en la que R_2 y R_6 son tal como se han definido para un compuesto de fórmula (I), cuando hay que preparar un compuesto de fórmula (IC) en la que -X- representa un grupo $-\text{CON}(\text{R}_6)-$;

- bien con un isotiocianato de fórmula $\text{R}_2\text{-N}=\text{C}=\text{S}$ (IX) en la que R_2 es tal como se ha definido para un compuesto de fórmula (I) cuando hay que preparar un compuesto de fórmula (ID) en la que -X- representa un grupo $-\text{CSN}(\text{R}_6)-$.

20

7. Compuesto de fórmula:



en la que R_1 , R_3 , R_4 y R_5 son tal como se han definido para (I) en la reivindicación 1.

25 8. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o un hidrato o un solvato de un compuesto de fórmula (I).

9. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

5 10. Utilización de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades en las están implicados los receptores CB₁.

10 11. Utilización según la reivindicación 10, caracterizada porque las enfermedades son trastornos psiquiátricos, dependencia y síndrome de abstinencia de una sustancia, trastornos cognitivos, trastornos de atención y vigilancia, y enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas.

12. Utilización según la reivindicación 10, caracterizada porque las enfermedades son trastornos del metabolismo, trastornos de apetencia, trastornos de apetito, obesidad, diabetes tipo II, síndrome metabólico o dislipidemia.

15 13. Utilización según la reivindicación 10, caracterizada porque las enfermedades son dolor, dolor neuropático o dolor inducido por el tratamiento anticanceroso.

20 14. Utilización según la reivindicación 10, caracterizada porque las enfermedades son trastornos gastrointestinales, vómitos, trastornos diarreicos, úlcera o enfermedades hepáticas.

15 15. Utilización según la reivindicación 10, caracterizada porque las enfermedades son enfermedades del sistema inmunitario, artritis reumatoide, desmielinización, esclerosis en placa o enfermedades inflamatorias.

25 16. Utilización según la reivindicación 10, caracterizada porque las enfermedades son enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, esquizofrenia, trastornos cognitivos, diabetes, obesidad, síndrome metabólico y síndrome de abstinencia tabáquica.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2006/001416

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D207/32 A61K31/40

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)
C07D A61K

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/058249 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; BERGGREN, ANNA, INGRID, KRISTI) 15 July 2004 (2004-07-15) cited in the application the whole document	1-16
A	US 5 935 990 A (KHANNA ET AL) 10 August 1999 (1999-08-10) the whole document	1-16
A	US 4 335 136 A (CHERKOFISKY ET AL) 15 June 1982 (1982-06-15) cited in the application the whole document	1-16
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family 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.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 September 2007

Date of mailing of the international search report

27/09/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Timmermans, Michel

61

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2006/001416

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LANGE J H M ET AL: "Keynote review: Medicinal chemistry strategies to CB1 cannabinoid receptor antagonists" DRUG DISCOVERY TODAY, ELSEVIER, RAHWAY, NJ, US, vol. 10, no. 10, 15 May 2005 (2005-05-15), pages 693-702, XP004894759 ISSN: 1359-6446 the whole document -----	1-16

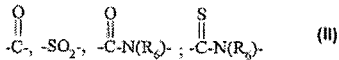
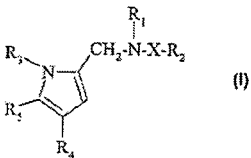
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

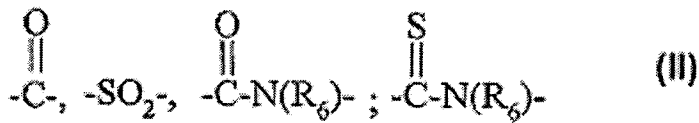
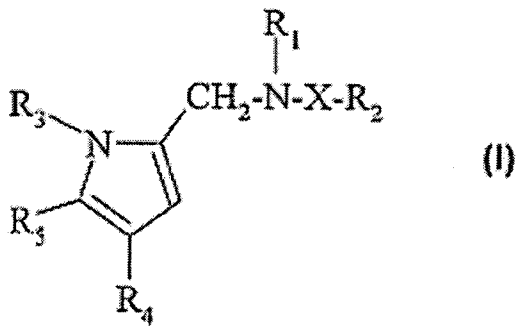
Information on patent family members

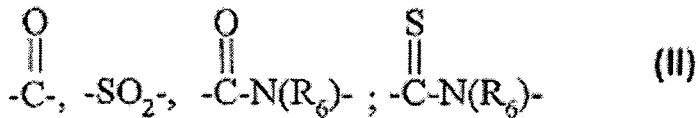
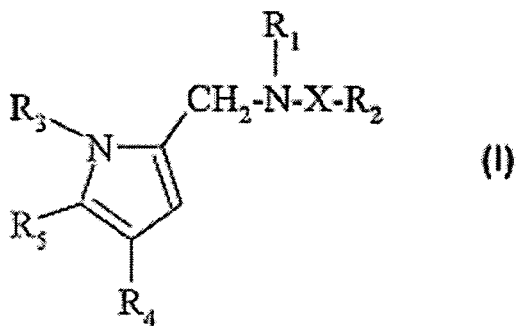
International application No

PCT/FR2006/001416

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004058249	A	15-07-2004	AU 2003290292 A1	22-07-2004
			BR 0317705 A	22-11-2005
			CA 2511601 A1	15-07-2004
			CN 1753668 A	29-03-2006
			EP 1578417 A1	28-09-2005
			IS 7944 A	18-07-2005
			JP 2006513201 T	20-04-2006
			KR 20050086931 A	30-08-2005
			MX PA05006919 A	18-08-2005
			US 2006122230 A1	08-06-2006
			ZA 200504822 A	29-03-2006
US 5935990	A	10-08-1999	NONE	
US 4335136	A	15-06-1982	AR 228270 A1	15-02-1983
			AU 540024 B2	25-10-1984
			AU 6963281 A	22-10-1981
			CA 1144551 A1	12-04-1983
			DE 3162089 D1	08-03-1984
			DK 159681 A	19-10-1981
			EP 0038536 A1	28-10-1981
			ES 8206465 A1	16-11-1982
			FI 811191 A	19-10-1981
			GR 74514 A1	29-06-1984
			HU 184851 B	29-10-1984
			IL 62660 A	29-06-1984
			NO 811321 A	19-10-1981
			NZ 196860 A	31-05-1984
			PH 16105 A	30-06-1983
			PT 72883 A	01-05-1981
			YU 100381 A1	31-12-1983







68

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 104,468
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136828- -00000-0000

Fecha: 2007-12-27 18:00:09 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63768292	26/12/2007	33,356,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

06 14725-841-0574

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136828-00000-0000

Fecha: 2007-12-27 18:00:09 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 65

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 ☐

Eduar Navarro
Firma Responsable

Fecha 27-12-07

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