

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS ORLANDO MAYA RODRÍGUEZ
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	08007227
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	<u>112730</u>
	Folios	014

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

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

No. Sol. Internacional PCT/US2006/024757

Fecha de Presentación Internacional 26/06/2006

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

1. Documentos estudiados:

1.1. Descripción: Folios: 287 a 785 25/01/2008

1.2. Reivindicaciones: Folios: 786 a 848 25/01/2008
Folios: 880 a 916 25/01/2008
Folios: 943 a 979 29/03/2009

1.3. Rta del solicitante: Folios: 934 a 942.

1.4. Prioridad: US 60/694.372 27/06/2005
US 60/736.120 10/11/2005

2. Análisis de la prioridad:

La prioridad de la presente solicitud corresponde al objeto reivindicado.

3. Objeto de la invención:

Título de la solicitud: "MODULADORES DE LXR BASADOS EN IMIDAZOL".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de compuestos y composiciones para modular la actividad de los receptores nucleares, que incluyen LXR, FXR, PPAR y los receptores nucleares huérfanos útiles para el tratamiento, la prevención, la inhibición o el mejoramiento de uno o más síntomas de enfermedades o trastornos en los cuales está implicada la actividad de los receptores nucleares.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos que modulan la actividad de los receptores X del hígado (LXR) de la fórmula IIa, IIb, IIc y IId.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D233/54, 409/04, 401/04; A61K31/4164; A61P3/10.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

El título se debe referir a los compuestos que se reclaman y no a la actividad que puedan tener, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

De acuerdo con lo revelado en el capítulo reivindicatorio, se reitera que hay un número elevado de significados de sustituyentes resultando en muchas posibilidades de compuestos que pueden no estar reflejados por los ejemplos de la solicitud ni solucionar el problema técnico planteado.

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

No se presentaron oposiciones al objeto reivindicado.

6. **Determinación del estado de la técnica:**

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el estado de la técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 27/06/2005

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

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

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2004/011446	Indane, dihydrogenzofuran, and tetrahydronaphthalene carboxylic acid derivatives and their use as antidiabetics	5/02/2004
D2	WO2004/106307	Novel imidazole derivatives, the production thereof, and the use of the same as a medicament	9/12/2004

D1 (Fls. 980 a 985): divulga compuestos derivados de ácido indan-, dihidrobenzenfuran- y tetrahidronaftalen-carboxílico y su uso como antidiabéticos.

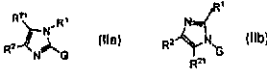
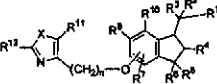
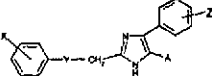
D2 (Fls. 986 a 989): divulga compuestos derivados de imidazol y su uso como agentes antitumoral.

7. Examen de patentabilidad (artículo 14 D486)

7.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente solicitud de patente reivindica lo siguiente: un compuesto de fórmulas: IIa y IIb o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características técnicas esenciales	D1	D2
 (IIa) (IIb)		
$G = \text{---} \text{K} \text{---} \text{L} \text{---} \text{J} \text{---} \text{---}$ $(R^4)_n$ $(R^4)_m$	Arilo-Arilo sustituídos	Arilo-Y-CH ₂
R ¹ = arilo, heterociclo	Arilo	Arilo
R ²¹ = hidrógeno, halógeno, alquilo C ₁₋₆ , haloalquilo C ₁₋₆	H, alquilo C ₁₋₃	H, Alquilo C ₁₋₆

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan compuestos derivados de imidazol con actividad antidiabética.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y los compuestos del documento D1 consiste en los significados para X que son oxígeno y azufre, mientras que en la solicitud es nitrógeno.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y los compuestos del documento D2 consiste en las sustituciones para los nitrógenos del imidazol.

El efecto que logra el incluir esta característica es que se obtienen compuestos moduladores de LXR.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el compuesto conocido en el documento D1 para lograr compuestos moduladores de la actividad de los receptores nucleares, que incluyen LXR, FXR, PPAR".

Sin embargo, la presencia de nitrógeno en el anillo principal para formar un imidazol para obtener compuestos moduladores de LXR, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a derivados de imidazol sustituidos con anillos arilo o heterocíclicos.

La persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada con la tarea de proveer los compuestos de imidazol con la actividad deseada puede darse cuenta que a partir de los documentos D1 y D2 los compuestos con dos nitrógenos

contenidos en el heterociclo principal y un patrón específico de sustitución sobre el núcleo de imidazol tienen ésta actividad.

En ausencia de un efecto inesperado mostrado por los compuestos reivindicados en relación con los compuestos del arte anterior, la solución al problema técnico parece ser obvia a la luz de los documentos D1 y D2.

Conclusión:
La reivindicación 1 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18). Las reivindicaciones 2 a 29 no revelan alguna característica que se produzca algún efecto técnico inesperado, por lo tanto, no cumplen tampoco con el requisito de nivel inventivo.

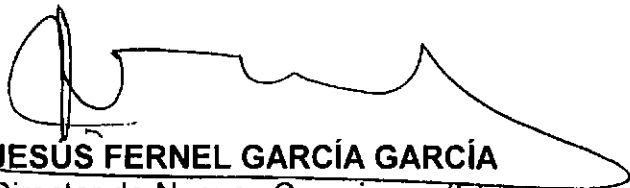
8. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2004/011446	1 a 29	Nivel Inventivo
D2	WO2004/106307	1 a 29	Nivel Inventivo

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


JESUS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 25 JUL 2012

Elaborado por: Lina Patricia Forero T. *oket*
Revisado por: Gloria Jacqueline Alfonso R.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 February 2004 (05.02.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/011446 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 263/32,
277/26, 277/40, 277/48, 277/52, 233/68, 233/64, 405/10,
401/10, 413/10, 231/12, 231/20, 231/16, 413/12, A61K
31/431

(21) International Application Number:
PCT/US2003/023342

(22) International Filing Date: 25 July 2003 (25.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/399,095 26 July 2002 (26.07.2002) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BAYER
PHARMACEUTICALS CORPORATION [US/US];
400 Morgan Lane, West Haven, CT 06516 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WICKENS, Phillip
[CA/US]; 9 Michaels Way, Wallingford, CT 06492
(US). CANTIN, Louis-David [CA/US]; 139 Kaye Vue
Drive, Hamden, CT 06514 (US). CHUANG, Chih-Yuan
[CN/US]; 40 Foxon Hill Road, #G20, New Haven, CT
06513 (US). DAI, Miao [CN/US]; 83-72 Daniels Street,
Briarwood, NY 11435 (US). HENTEMANN, Martin,
F. [US/US]; 80 Morris Street, Hamden, CT 06517 (US).
KUMARASINGHE, Ellalahewage [LK/US]; 1310
Aspen Glen Drive, Hamden, CT 06518 (US). LIANG,
Sidney, X. [US/US]; 79 Carriage Drive, Bethany, CT
06524 (US). LOWE, Derek, B. [US/US]; 31 Bittersweet
Lane, Hamden, CT 06518 (US). SHELEKHIN, Tatiana,
E. [RU/US]; 4 High Valley Road, Ridgefield, CT 06877
(US). WANG, Yamin [CN/US]; 10 Russett Road, Sandy
Hook, CT 06482 (US). ZHANG, Chengzhi [CA/US];
193 Mulberry Lane, Orange, CT 06477 (US). ZHANG,
Hal-Jun [CN/US]; 260 Pine Street, Middletown, CT
06457 (US). ZHAO, Qian [CN/US]; 93 Hintz Drive,
Wallingford, CT 06492 (US).

(74) Agents: GREENMAN, Jeffrey, M. et al.; Bayer Pharma-
ceuticals Corporation, 400 Morgan Lane, West Haven, CT
06516 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

- with international search report

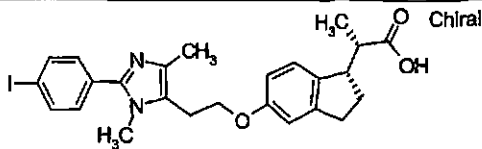
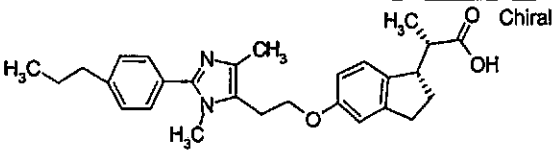
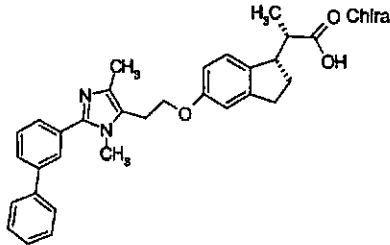
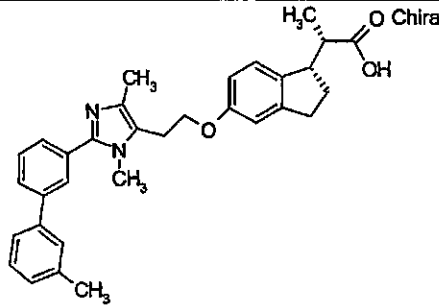
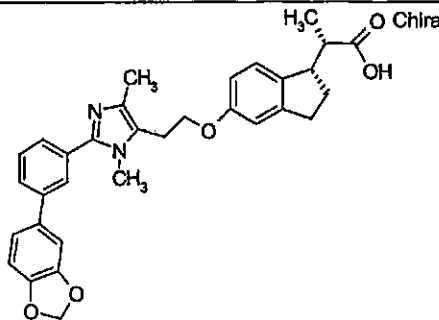
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: INDANE, DIHYDROBENZOFURAN, AND TETRAHYDRONAPHTHALENE CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES AND THEIR USE AS ANTIDIABETICS

(57) Abstract: This invention relates to novel indane, dihydrobenzofuran, and tetrahydronaphthalene carboxylic acid derivatives which are useful in the treatment of diseases such as diabetes, diabetes-related disorders, obesity, hyperlipidemia, and cardiovascular diseases. The invention also relates to intermediates useful in preparation of said carboxylic derivatives and to methods of preparation.



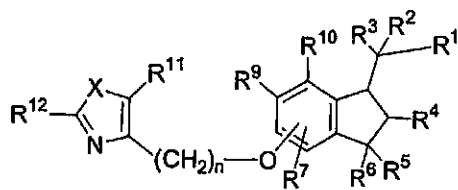
WO 2004/011446 A1

Example No.	Structure	HPLC RT (min)	El-MS [M+H] ⁺
171		2.9	531.3
172		3.02	447.4
173		3.02	481
174		3.11	495
175		3.01	525

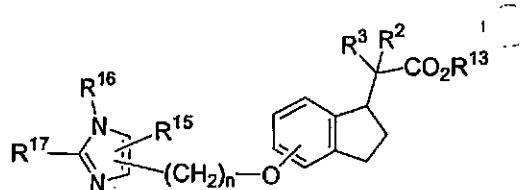
Claims

What is claimed:

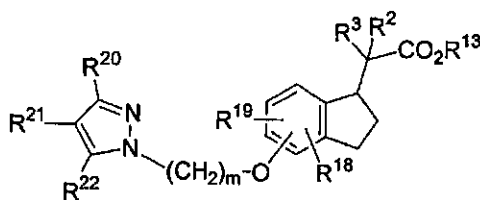
1. A compound of Formulae (Ia)-(Ie),



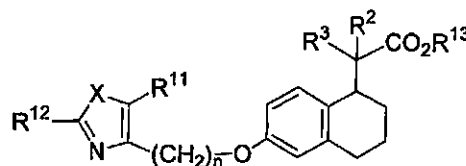
(Ia)



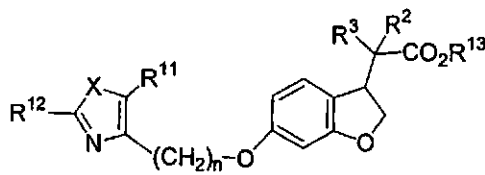
(Ib)



(Ic)



(Id)



(Ie)

wherein

X is O or S;

n is 1, 2, or 3;

m is 2 or 3;

R¹ is CO₂H, CO₂(C₁-C₆)alkyl, C(=O)NH-CN, CH₂NR⁸R⁸, C(=O)NR⁸R⁸,

wherein each R⁸ is independently selected from H and (C₁-C₆)alkyl;

R² is H, F, or (C₁-C₆)alkyl;

R³ is H, F, or (C₁-C₆)alkyl;

R⁴ is H or (C₁-C₆)alkyl;

R⁵ is H or (C₁-C₆)alkyl;

R⁶ is H or (C₁-C₆)alkyl;

R⁷ is H, (C₁-C₆)alkoxy, OH, O-SO₂CF₃, halo, 1,3-benzodioxolyl, or phenyl optionally substituted with one or more (C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)alkoxy;

R⁹ is H, Br, Cl, I, (C₁-C₆)alkyl, (CH₂)₂-phenyl, -CH=CH-phenyl, -C≡C-phenyl, allyl;

R¹⁰ is H, O-SO₂CF₃, 1,3-benzodioxolyl, or phenyl,
wherein said phenyl is optionally substituted with one or more (C₁-C₆)alkyl,
halo, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylthio, or CF₃;

R¹¹ is H, (C₁-C₃)alkyl, or -CH₂CH₂-phenyl,
wherein said phenyl is optionally substituted with one or more
(C₁-C₆)alkoxy, halo, or (C₁-C₆)alkyl;

R¹² is selected from

naphthyl,

pyridyl optionally substituted with phenyl optionally substituted with halo,
(C₁-C₃)alkyl, or (C₁-C₃)alkoxy, and

phenyl optionally substituted with

one or more halo,

NH₂,

benzylamino,

one or more (C₁-C₄)alkyl,

(C₂-C₄)alkenyl,

pyrrolyl,

1,3-benzodioxolyl,

NO₂,

CF₃,

(C₁-C₃)alkylthio,

one or more (C₁-C₃)alkoxy,

phenyl optionally substituted with halo, (C₁-C₃)alkyl, or (C₁-C₃)alkoxy,

isoxazolyl optionally substituted by CH₃ or (C₁-C₃)alkyl, or

pyrimidyl optionally substituted by OH,

and in the case where X is S, R¹² is additionally selected from NHR¹⁴,

wherein

R¹⁴ is H,

C(=O)NH-phenyl,

wherein said phenyl is optionally substituted with one or
more NH₂, NO₂, (C₁-C₄)alkyl, halo, or (C₁-C₆)alkoxy,

SO₂-phenyl,

wherein said phenyl is optionally substituted with one or more NH_2 , $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$, NO_2 , halo, or $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$,

$\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4\text{)alkyl}$,

$\text{C(=O)-O-(C}_1\text{-C}_4\text{)alkyl}$,

$\text{C(=O)-(C}_1\text{-C}_4\text{)alkyl}$,

$\text{C(=O)-(C}_3\text{-C}_6\text{)cycloalkyl}$,

C(=O)-naphthyl , or

C(=O)-phenyl ,

wherein said phenyl is optionally substituted with one or more $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$, halo, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkoxy}$, NO_2 , NH_2 , or phenyl optionally substituted with one or more $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$, halo, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkoxy}$, NO_2 , or NH_2 ;

R^{13} is H or $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$;

R^{15} is H or $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$;

R^{16} is H or $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ optionally substituted with phenyl,

wherein said phenyl is optionally substituted with one or more halo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkoxy}$, or NO_2 ;

R^{17} is 1,3-benzodioxolyl,

naphthyl,

pyridyl optionally substituted with phenyl optionally substituted with halo,

$(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$, or $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkoxy}$, or

phenyl optionally substituted with one or more of the following

halo,

NH_2 ,

benzylamino,

$(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$,

$(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{alkenyl}$,

pyrrolyl,

1,3-benzodioxolyl,

NO_2 ,

CF_3 ,

$(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkylthio}$,

$(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkoxy}$,

pyridyl,

phenyl optionally substituted with halo, (C₁-C₃)alkyl, or (C₁-C₃)alkoxy,

isoxazolyl optionally substituted with CH₃ or (C₁-C₃)alkyl, or
pyrimidyl optionally substituted with OH;

R¹⁸ is H or F;

R¹⁹ is H, Cl, or Br;

R²⁰ is (C₁-C₆)alkyl or phenyl optionally substituted by CO₂H, (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, or CF₃;

R²¹ is H, halo, (C₁-C₆)alkyl, 1,3-benzodioxolyl, phenyl,
wherein said phenyl is optionally substituted with one or more CO₂H, halo, (C₁-C₆)alkyl, CF₃, or (C₁-C₆)alkoxy;

R²² is (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₃)alkyl, or CF₃;

and pharmaceutically salts and esters thereof;

provided that in Formula (Ia), at least one of the following is true

- n is 1 or 3;
- R¹ is C(=O)NH-CN, CH₂NR⁸R⁸, or C(=O)NR⁸R⁸;
- one of R² or R³ is F;
- both R² and R³ are (C₁-C₆)alkyl;
- R⁴ is (C₁-C₆)alkyl;
- one of R⁵ or R⁶ is (C₁-C₆)alkyl;
- R¹⁰ is O-SO₂CF₃, 1,3-benzodioxolyl, or phenyl optionally substituted with one or more (C₁-C₆)alkyl, halo, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylthio, or CF₃;
- R¹¹ is -CH₂CH₂-phenyl,
wherein said phenyl is optionally substituted with one or more (C₁-C₆)alkoxy, halo, or (C₁-C₆)alkyl;
- R⁷ is attached at the 5 position of the indane ring;

or

- R¹² is NHR¹⁴ and X = S.

2. The compound of Formula (Ia) of claim 1, wherein

X = O;

R¹ is CO₂H, CO₂(C₁-C₆)alkyl, C(=O)NR⁸R⁸,

wherein each R⁸ is independently selected from H and (C₁-C₆)alkyl;

(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
9 décembre 2004 (09.12.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/106307 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 233/54

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2004/001297

(22) Date de dépôt international : 26 mai 2004 (26.05.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

03/06403 27 mai 2003 (27.05.2003) FR

03/06712 4 juin 2003 (04.06.2003) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)** [FR/FR];
42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BIGG, Dennis** [FR/FR]; 12, rue des Bénédictines, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR). **LIBERATORE, Anne-Marie** [FR/FR]; 10, rue de la Croix Picard, F-78610 Auffargis (FR). **PONS, Dominique** [FR/FR]; 39, avenue Ernest Reyer, F-75014 Paris (FR).

(74) Mandataire : **BOURGOUIN, André**; IPSEN - S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Intellectuelle, 24, rue Erlanger, F-75781 Paris Cedex 16 (FR).

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

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

Publiée :

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

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

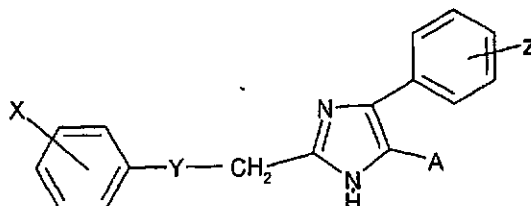
(54) Title: NOVEL IMIDAZOLE DERIVATIVES, THE PRODUCTION THEREOF, AND THE USE OF THE SAME AS A MEDICAMENT

(54) Titre : NOUVEAUX DÉRIVÉS D'IMIDAZOLES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR UTILISATION EN TANT QUE MÉDICAMENT

(57) Abstract: The invention relates to novel imidazole derivatives having an antitumoral activity, to pharmaceutical compositions containing said derivatives, and to the use of the same for producing an antitumoral medicament.

(57) Abrégé : La présente demande a pour objet de nouveaux dérivés d'imidazoles. Ces produits présentent une activité anti-tumorale. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant lesdits produits et leur utilisation pour la préparation d'un médicament anti-tumoral.

WO 2004/106307 A2

REVENDICATIONS**1. Composé de formule générale (I)**

sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes et dans laquelle :

5 X représente un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi H et halo ;

Y représente -O- ou -S- ;

A représente H ou (C₁-C₆)alkyle ;

Z représente un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi :

10 . (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

. aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, cyano, hydroxy, (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, -(CH₂)_n-NR₃R₄, (C₁-C₆)alkyl-sulfonyl, (C₁-C₆)alkyl-thio, 15 (C₁-C₆)alkoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, (C₁-C₆)alkoxy-carbonyl, phosphate, sulfate, glycoside et -NH-C(O)-CH(R_A)-NR₅R₆ ;

. aryl-(C₁-C₆)alkyle ;

20 . hétéroaryle ;

- . - $Z_1-Z'_1$;
- . - $NR_N-C(O)-Z'_2$; ou
- . - $Z_2-Z'_2$;

Z_1 représente -O-, -C(O)-O-, $NR_N-C(O)-$ ou $-C(O)-NR_N$;

- 5 Z'_1 représente un radical (C_1-C_{10}) alkyle ; aryle- (C_1-C_6) alkyle dont le radical aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; ou (C_1-C_6) alkyle substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi : halo, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkylthio et $-NR_1R_2$;

- R_1 et R_2 représentent, indépendamment, H ou (C_1-C_6) alkyle, ou bien forment ensemble
10 avec l'atome d'azote sur lequel ils sont rattachés, un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par (C_1-C_6) alkyle ;

Z_2 représente -O-, -S-, -SO₂-, -C(O)-, $-C(O)-NR_N$ ou $-NR_N$;

- Z'_2 représente un radical aryle ou hétéroaryle, les radicaux aryle et hétéroaryle étant
15 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi :

- halo, nitro, cyano, hydroxy, (C_1-C_6) alkyle éventuellement substitué par un ou
plusieurs radicaux halo identiques ou différents, (C_1-C_6) alkyl-thio, (C_1-C_6) alkyl-
sulfonyl, (C_1-C_6) alkoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux
halo identiques ou différents, aryl-alkoxy, (C_1-C_6) alkoxy-carbonyl, phosphate,
20 sulfate, glycoside, $-(CH_2)_n-NR_3R_4$ et $-NH-C(O)-CH(R_A)-NR_5R_6$;

R_3 et R_4 représentent, indépendamment, H, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alkyl-carbonyl ou
 (C_1-C_6) alkyl-sulfonyl, ou bien R_3 et R_4 forment ensemble avec l'atome d'azote sur
lequel ils sont rattachés, un hétéroaryle ou un hétérocycloalkyle éventuellement
substitué par (C_1-C_6) alkyle ;

- 25 R_5 et R_6 représentent, indépendamment, H ou (C_1-C_6) alkyle ;

R_A représente le résidu associé à l'acide aminé de formule $NH_2-CH(R_A)-C(O)-OH$;

R_N représente l'hydrogène ou un radical (C_1-C_6) alkyle ;

n représente un entier de 0 à 3 ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier

à l'exclusion des composés dans lesquels A représente l'atome d'hydrogène et Z le radical $-3-CF_3$.

5 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que

X représente un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi H et halo ;

Y représente $-O-$ ou $-S-$;

A représente H ou (C_1-C_6) alkyle ;

10 Z représente un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi :

. (C_1-C_6) alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

. aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, cyano, hydroxy, (C_1-C_6) alkyle
15 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, et (C_1-C_6) alkoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

. hétéroaryle ;

. $-Z_1-Z'_1$;

20 . $-NH-C(O)-Z'_2$; ou

. $-Z_2-Z'_2$;

Z_1 représente $-O-$, $-NH-C(O)-$ ou $-C(O)-NH-$;

Z'_1 représente un radical (C_4-C_{10}) alkyle ; aryle- (C_1-C_6) alkyle dont le radical aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs halo identiques ou différents ; ou