



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización GSA Ltda

SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD **PCT**
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

08-52437

54. TÍTULO

DERIVADOS NUEVOS DE INDOLIZINA, SU PROCESO DE PREPARACION
Y LAS COMPOSICIONES TERAPEUTICAS QUE LOS COMPRENDEN

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/454 // A61P9/00.

71. SOLICITANTE

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

CC. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

22/05/2008.

(FORMA P-10)

SS



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-052437- -00000-0000

Fecha: 2008-05-22 17:18:46 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE(YII) Eve: 379 FASENACIONAL(I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☐ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ 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. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: <u>clientes@cavelier.com</u> Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>438.019</u> T.P <u>31.929</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Patrick GAUTIER 20 Avenue Raymond Aron, 92160 Antony, Francia 3. Alain ROCCON 20 Avenue Raymond Aron, 92160 Antony, Francia 5. Jean WAGNON 20 Avenue Raymond Aron, 92160 Antony, Francia 2. David MARCHIONNI 20 Avenue Raymond Aron, 92160 Antony, Francia 4. Bernard TONNERRE 20 Avenue Raymond Aron, 92160 Antony, Francia		
5 PCT (86)	Solicitud Internacional No. <u>PCT/FR2006/002551</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2007/060318 A1</u>	Fecha: <u>21 de noviembre de 2006</u> Fecha: <u>31 de mayo de 2007</u>	
6 Título (54)	<u>DERIVADOS NUEVOS DE INDOLIZINA, SU PROCESO DE PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES TERAPEUTICAS QUE LOS COMPRENDEN</u>		
7 Clasificación Internacional (51)	<u>C07D 471/004</u> <u>A61K31/454</u> // <u>A61P9/00</u>		
8 Prioridad	(33) País de Origen <u>FR</u>	(32) Fecha <u>23 de noviembre de 2005</u>	(31) Número de Solicitud <u>05/11849</u>
9 Comprobante de pago No.:	<u>08-37,554</u> Fecha: <u>12 de mayo de 2008</u>		

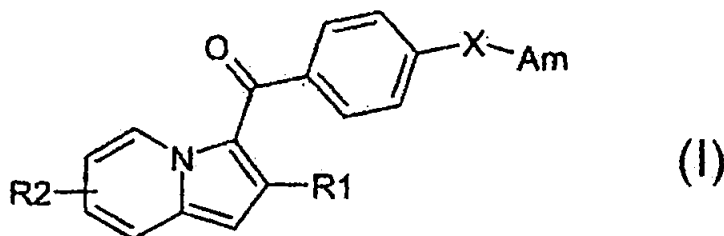
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

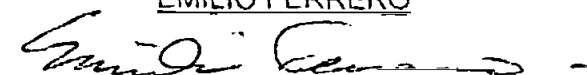


12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :


C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/060318 A1

Descripción:

Páginas 35 en el idioma original

Páginas 28 en español

Reivindicaciones: Número (s) 17

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ **Forma PCT/IPEA/401**. PCT Demand

4. ☒ Extracto de publicación.

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

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRETA 43 N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. 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 4° 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 (conféremos) 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 4° 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.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that ~~they may act in my (our) name~~ they may act in my (our) name to obtain the protection of my (our) industrial property and against unfair competition, to which effect I (we) authorize the said attorneys-at-law to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially before administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive, of service, commercial slogans, trade emblems, domain names, 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, admini

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-dessus.

ATTESTE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
2. - a été signé par *M. Markus Jacobi*
3. - agissant en qualité de *NOTAIRE*
4. - est revêtu du sceau de *Notaire*

ATTESTE

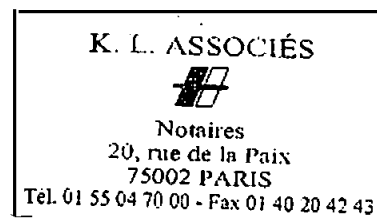
le 21 JUIN 2005

5. - à Paris
6. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel
7. - Sous N° *81902/2005*
8. - Sceau
9. - Sceau

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
15 MAY 2008
PABLO MENDEZ HIRAJAS
NOTARIO (E)

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 sise 174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

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

Etabli et signé à Paris

Le 26 / 06 / 05

Le Notaire

(signature – cachet)

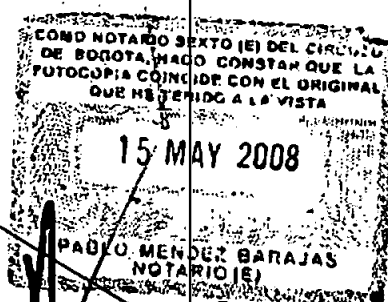


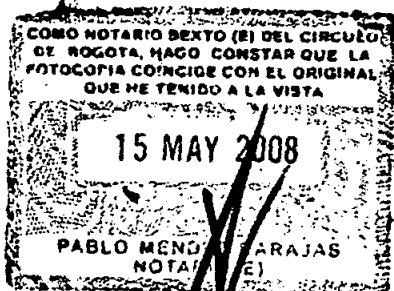
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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
7. par
8. N°
9. Sceau/cachet :

Attesté
6. le
10. Signature :





ACTE NOTARIAL
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par *Me Koenig*
3. - agissant en qualité de *notaire*
4. - est revêtu du sceau de *Aca. Etude*

ATTESTE le 21 JUIN 2005

5. - à Paris
7. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel
8. - Sous N° *51903*
9. - Sceau Le. *Signature*

Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por **SANOFI- AVENTIS**, a favor de **EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER** (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por **EMILIO FERRERO** el 14 de junio de 2005.)

(Firma ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

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

(Firma ilegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

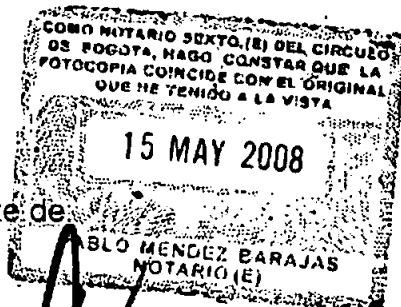
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

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

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 DEL
MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RECONOCIDA POR EL
MINISTERIO DE JUSTICIA
del Ministerio de Justicia



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

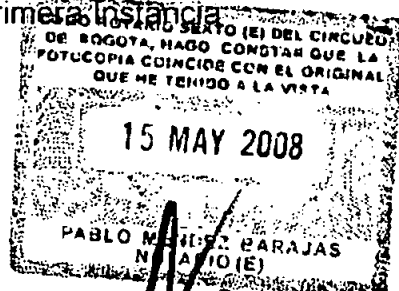
APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

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
TRADUCCIONES
BOGOTÁ, 8 DE JULIO DE 2005

[Handwritten signature]

TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA
BOGOTÁ, 8 DE JULIO DE 2005
AL TRIBUNAL DE PRIMERA INSTANCIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243
Samir Samir
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN FE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
MA(S) PUESTA(S) POR
Maria Eugenia Samir
IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)
COPIA AUTENTICA(S)
SANTAFE DE BOGOTA 12 JUL 2005

[Signature]
NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ
BARRAJAS
Notario Santo Encarnado

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
15 MAY 2008
PABLO MENDEZ BARRAJAS
NOTARIO (E)

CAVELIER**370****ABOGADOS****EDIFICIO SISKI**CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - Colombia**CESION**

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

domiciliado(s)

en

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)

inventor(es) de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(amos),

sin limitación, a favor de la sociedad

constituida y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la
patente de invención correspondiente en la República de
Colombia.

CESSION

Je (nous), soussigné(s)

GAUTIER Patrick domicilié(s) à C/o Sanofi-
aventis, Département Brevets Tri E2/300,
20 avenue Raymond Aron, 92160 ANTONY,
FRANCEMARCHIONNI David domicilié(s) à C/o Sanofi-
aventis, Département Brevets Tri E2/300,
20 avenue Raymond Aron, 92160 ANTONY,
FRANCEROCCON Alain domicilié(s) à C/o Sanofi-aventis,
Département Brevets Tri E2/300, 20 avenue
Raymond Aron, 92160 ANTONY, FRANCETONNERRE Bernard domicilié(s) à C/o Sanofi-
aventis, Département Brevets Tri E2/300,
20 avenue Raymond Aron, 92160 ANTONY,
FRANCEWAGNON Jean domicilié(s) à C/o Sanofi-aventis,
Département Brevets Tri E2/300, 20 avenue
Raymond Aron, 92160 ANTONY, FRANCE

déclare (déclarons) sous serment être le(s) seul(s) et véritable(s)

inventeur(s) de l'invention:

NOUVEAUX DERIVES D'INDOLIZINE, LEUR PROCEDE DE
PREPARATION ET LES COMPOSITIONS THERAPEUTIQUES LES
COMPRENANT.déclare (déclarons) en outre céder et transférer sans limitation
au profit de la société

sanofi-aventis

une société constituée et existant selon les lois de France

domiciliée à 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE

Tous les droits inhérents à cette invention et que cette
société est autorisée à solliciter en son nom le brevet
correspondant en République de Colombie.

Dado y firmado hoy/ Fait et signé le

1 avril 2007

en/à

Firma

Signature

GAUTIER Patrick

MARCHIONNI David

ROCCON Alain

TONNERRE Bernard

WAGNON Jean

© CAVELIER ABOGADOS
/PPODE01-370

Je soussigné Mo **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Messieurs Patrick GAUTIER;
David MARCHIONNI; Alain ROCCON; Bernard
TONNERRE; Jean WAGON
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
cetes mentionnés dans le présent document.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

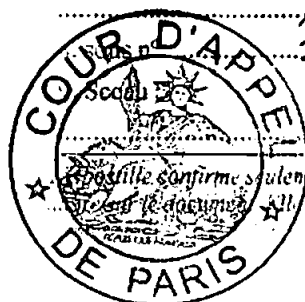
Le présent acte public

2. a été signé par Antoine BAILLY
3. agissant en qualité de Notaire
4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris
6. le 10 AVR. 2008

7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris



32459

BAILLY

10. Signé

Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau et
de la date du document. Elle ne garantit pas le contenu du document.

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL POR RESOLUCION NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE, 1972.

CESION

NOSOTROS, ABAJO FIRMANTES:

GAUTIER PATRICK, domiciliado en Sanofi-aventis, Département Brevets Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, 92160 Antony, Francia

MARCHIONNI DAVID, domiciliado en Sanofi-aventis, Département Brevets Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, 92160 Antony, Francia.

ROCCON ALAIN, domiciliado en Sanofi-aventis, Département Brevets Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, 92160 Antony, Francia

TONNERRE BERNARD, domiciliado en Sanofi-aventis, Département Brevets Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, 92160 Antony, Francia

WAGNON JEAN, , domiciliado en Sanofi-aventis, Département Brevets Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, 92160 Antony, Francia

Declaramos bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de la invención:

NUEVOS DERIVADOS DE INDOLIZINA, SU PREPARACION Y LOS COMPUESTOS TERAPEUTICOS QUE LOS CONTIENEN

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin limitación a favor de la sociedad

SANOFI AVENTIS

constituida y existente de conformidad con las leyes de FRANCIA, domiciliada en 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

Dado y firmado, el 1 de Abril de 2008

FIRMADO: GAUTIER PATRICK

FIRMADO: MARCHIONNI DAVID

FIRMADO: ROCCON ALAIN

FIRMADO: TONNERRE BERNARD

FIRMADO: WAGNON JEAN



12

TRADUCCION OFICIAL NO. 369/2008-.

EL SUSCRITO ABOGADO **ANTOINE BAILLY**, NOTARIO DE PARIS, CERTIFICA MATERIALMENTE LAS FIRMAS DE LOS SEÑORES **PATRICK GAUTIER**; **DAVID MARCHIONNI**; **ALAIN ROCCON**; **BERNARD TONNERRE**; **JEAN WAGNON**, PUESTAS EN EL PRESENTE DOCUMENTO. ESTA CERTIFICACION NO CONLLEVA NINGUNA VERIFICACION ACERCA DE LA EXACTITUD DE LOS HECHOS Y ACTOS MENCIONADOS EN EL PRESENTE DOCUMENTO.

FIRMADO: **ANTOINE BAILLY**, NOTARIO ASOCIADO DE PARIS.

HAY SELLO DEL NOTARIO.

Handwritten signature



13.

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: REPUBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: EL ABOGADO BAILLY
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

5. EN: PARIS
6. EL: 10 DE ABRIL DE 2008
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO: **32459**
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: BRULIN

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma, del sello o de la estampilla del documento. No implica que el contenido del documento sea verdadero ni que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL

LA TRADUCTORA OFICIAL
Helena Uibe de Lencastre

HELENA URIBE DE LEMOINE



60214 D.C.
FBI DEPARTMENT

NOV 18 11:51

RECEIVED
FBI DEPARTMENT

RECEIVED
FBI DEPARTMENT

NOV 18 11:51

RECEIVED
FBI DEPARTMENT

(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
31 mai 2007 (31.05.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/060318 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/TR2006/002551

(22) Date de dépôt international :
21 novembre 2006 (21.11.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
05/11849 23 novembre 2005 (23.11.2005) 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) : GAU-
TIER, Patrick [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département
Brevets Tri E2/300, 20, Avenue Raymond Aron, F-92160
Antony (FR). MARCHIONNI, David [FR/FR]; c/o
Sanofi-Aventis, Département Brevets Tri E2/300, 20, Av-
enue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). ROCCON,

Alain [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets
Tri E2/300, 20, Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony
(FR). TONNERRE, Bernard [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets Tri E2/300, 20, Avenue Raymond
Aron, F-92160 Antony (FR). WAGNON, Jean [FR/TR];
c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets Tri E2/300, 20,
Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(74) Mandataire : MOREL-PECHÉUX, Muriel;
Sanofi-Aventis, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

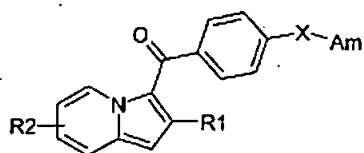
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR,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

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL INDOLIZINE DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME AND THERAPEUTIC COMPOSITIONS COMPRISING SAME

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES D'INDOLIZINE, LEUR PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS THERAPEUTIQUES LES COMPRENANT.



(I)

(57) Abstract: The invention concerns indolizine derivatives of formula (I) wherein: X represents $-(CH_2)_n-$ with n being an integer from 1 to 6, or a group of formula $CH_2-Z-(CH_2)_2-$, wherein Z represents a $O(CH_2)_m-$ wherein m is an integer from 0 to 3, R₁ represents a linear, branched or cyclic C₁-C₆ alkyl radical; Am represents a NR₃R₄ group wherein R₃ and R₄, identical or different, represent independently of each other a hydrogen atom, a linear, branched or cyclic C₁-C₆ alkyl radical, or C₁-C₃ alkyl radical substituted by a C₃-C₆ cycloalkyl radical,

or a $(CH_2)_l-O-B$, wherein B represents a hydrogen atom or a $(CH_2)_k$ alkyl radical with l and k being integers $l \geq 2$ and $l+k \leq 6$ or R₃ and R₄ form together with the nitrogen atom whereto they are bound a 4- to 6-membered heterocycle capable of containing one or more heteroatoms selected among N, O and optionally bearing one or more substituents selected among a linear, branched or cyclic C₁-C₆ alkyl radical, R₂ represents a hydrogen atom, a linear, branched or cyclic C₁-C₆ alkyl radical, and their pharmaceutically acceptable salts.

(57) Abrégé : Dérivés d'indolizine de formule générale (I) dans laquelle, X représente un radical $-(CH_2)_n-$ avec n étant un nombre entier allant de 1 à 6, ou un groupement de formule $CH_2-Z-(CH_2)_2-$, dans laquelle Z représente un groupe $O(CH_2)_m-$ dans laquelle m étant un nombre entier allant de 0 à 3, R₁ représente un radical alkyle en C₁-C₆ linéaire, ramifié ou cyclique; Am représente un groupe NR₃R₄ dans lequel R₃ et R₄ sont identiques ou différents et représentent indépendamment l'un de l'autre -un atome d'hydrogène, -un radical alkyle en C₁-C₆ linéaire, ramifié ou cyclique, ou en C₁-C₃ substitué par un radical cycloalkyle en C₃-C₆, - ou un radical $(CH_2)_l-O-B$, dans lequel B représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle $(CH_2)_k$ avec l et k étant des nombres entiers $l \geq 2$ et $l+k \leq 6$ ou R₃ et R₄ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle de 4 à 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O et portant éventuellement un ou plusieurs substituants choisis parmi un radical alkyle en C₁-C₆ linéaire, ramifié ou cyclique, R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₆ linéaire, ramifié ou cyclique, et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

WO 2007/060318 A1



ZW), cunisien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AE, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

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

NOUVEAUX DERIVES D'INDOLIZINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION
ET LES COMPOSITIONS THERAPEUTIQUES LES COMPRENANT.

- 5 La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d'indolizine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

Dans FR 2 341 578 et EP 471 609, il est décrit des dérivés d'indolizine qui possèdent de remarquables propriétés pharmacologiques notamment des propriétés anti-arythmiques puisque ces dérivés se sont révélés capables de
10 supprimer ou de prévenir les troubles du rythme ventriculaire et auriculaire. La plupart des composés décrits ont des propriétés électrophysiologiques des classes 1, 2, 3 et 4 de la classification de Vaughan-Williams qui confèrent en plus de leurs propriétés antiarythmiques, des propriétés bradycardisantes,
15 anti-hypertensives et anti-adrénergiques α et β non compétitives. Ces propriétés rendent les composés en question très utiles dans le traitement de certains syndromes pathologiques du système cardio-vasculaire en particulier dans le traitement de l'angine de poitrine, de l'hypertension, de l'arythmie ventriculaire ou supraventriculaire. De même, ces composés sont utilisés
20 dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, de l'infarctus du myocarde compliqué ou non d'insuffisance cardiaque ou pour la prévention de la mortalité post-infarctus.

Néanmoins, ces composés présentent l'inconvénient de n'être pas ou très peu solubles dans l'eau, en particulier à pH $\geq$ 4 et surtout à pH physiologique.

25

L'amiodarone, qui est un antiarythmique auriculaire et ventriculaire actif par voies orale et intraveineuse, est une molécule insoluble dans l'eau; la solution injectable contient donc des solvants comme le polysorbate 80 et l'alcool benzylque. Ces solvants induisent chez le patient des effets hypotenseur et
30 inotrope négatif. La solution injectable provoque aussi des intolérances veineuses locales que l'on évite en préconisant une injection centrale en milieu hospitalier spécialisé.

(2)

La dronedarone, dérivé benzofurane, ne contenant pas d'iode dans sa structure chimique contrairement à l'amiodarone, est également un antiarythmique auriculaire et ventriculaire actif par voie orale et intraveineuse. Son faible niveau de solubilité (solubilité dans l'eau de $S=0,247$ mg/ml à pH=3) limite notablement la possibilité d'être préparé et stocké sous forme de produit injectable.

Ce faible niveau de solubilité limite notablement leurs possibilités d'être préparés et stockés sous forme de produit injectable.

On a maintenant découvert, dans le cadre de l'invention, de nouveaux dérivés de l'indolizine qui présentent une bonne solubilité dans l'eau, tout en gardant, voire en améliorant, leur propriétés pharmacologiques notamment leurs propriétés antiarythmiques. Leur bonne solubilité dans l'eau en particulier à $\text{pH} \geq 4$ permet notamment de réaliser des formes pharmaceutiques injectables.

Les composés de la présente invention sont des molécules, solubles dans l'eau, que l'on peut administrer par voie intraveineuse dans une solution physiologique (chlorure de sodium à 0,9%) ou glucosée, et qui possèdent les propriétés électrophysiologiques, hémodynamiques et antiarythmique de l'amiodarone.

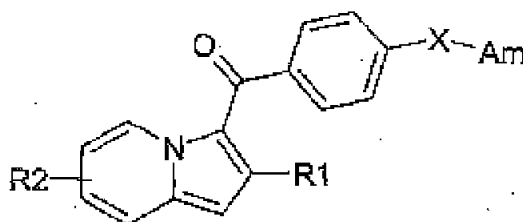
Par ailleurs, ces nouveaux composés offrent aussi une bonne stabilité métabolique.

L'invention a donc pour but de proposer des dérivés d'indolizine comportant une chaîne aminoalkylbenzoyl représentés par la formule (I) ci-dessous.

25

La présente invention concerne ainsi de nouveaux dérivés d'indolizine de formule générale (I) :

30 dans laquelle,



X représente un radical $-(CH_2)_n-$ avec n étant un nombre entier allant de 1 à 6, ou un groupement de formule $CH_2-Z-(CH_2)_2-$, dans laquelle Z représente un groupe $O(CH_2)_m-$ dans laquelle m étant un nombre entier allant de 0 à 3, R_1 représente un radical alkyle en C_1-C_8 linéaire, ramifié ou cyclique ;

5 Am représente un groupe NR_3R_4 dans lequel R_3 et R_4 sont identiques ou différents et représentent indépendamment l'un de l'autre

- un atome d'hydrogène,

- un radical alkyle en C_1-C_8 linéaire, ramifié ou cyclique, ou en C_1-C_3 substitué par un radical cycloalkyle en C_3-C_6 ,

10 - ou un radical $(CH_2)_l-O-B$, dans lequel B représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle $(CH_2)_k$, avec l et k étant des nombres entiers $l \geq 2$ et $l+k \leq 6$

ou R_3 et R_4 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle de 4 à 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un ou
15 plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O et portant éventuellement un ou plusieurs substituants choisis parmi un radical alkyle en C_1-C_6 linéaire, ramifié ou cyclique,

R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_6 linéaire, ramifié ou cyclique,

20

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Selon une première variante, l'invention concerne des dérivés d'indolizine tels que définis plus haut pour lesquels X représente un radical $-(CH_2)_n-$ avec n
25 étant un nombre entier allant de 1 à 6.

Selon une deuxième variante, l'invention concerne des dérivés d'indolizine tels que définis plus haut pour lesquels X représente un groupement de formule $CH_2-Z-(CH_2)_2-$, dans laquelle Z représente un groupe $O(CH_2)_m-$ dans
30 laquelle m est un nombre entier allant de 0 à 3.

19
L'invention concerne plus particulièrement des dérivés d'indolizine tels que définis plus haut caractérisés en ce que X représente un radical $(CH_2)_n$ - avec n étant un nombre entier allant de 3 à 4.

- 5 Plus particulièrement, les dérivés d'indolizine selon l'invention sont caractérisés en ce que R_1 représente un radical alkyle en C_1 - C_4 .

- Plus particulièrement, les dérivés d'indolizine selon l'invention sont caractérisés en ce que R_3 et R_4 représentent indépendamment l'un de l'autre
10 un radical alkyle en C_1 - C_4 linéaire.

- En particulier, les dérivés d'indolizine selon l'invention sont caractérisés en ce que R_3 et R_4 forment ensemble un groupement pipéridinyle ou pipérazinyle portant éventuellement un ou plusieurs radical méthyle.

- 15 En particulier, les dérivés d'indolizine selon l'invention sont caractérisés en ce que R_2 représente un atome d'hydrogène.

- Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou salifiés par
20 des acides ou des bases, notamment des acides ou des bases pharmaceutiquement acceptables. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

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

- Les composés de formule (I) peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de
30 combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

L'invention se rapporte également aux sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule (I) formés à partir d'un acide organique ou inorganique.

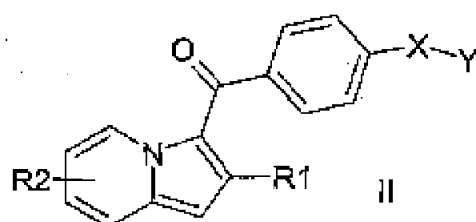
Comme exemples de sels organiques de ce genre, on peut citer les malonate, dodécanoate, oxalate, maléate, fumarate, méthanesulfonate, benzoate, ascorbate, palmoate, succinate, hexamate, bisméthylènesalicylate, éthanedisulfonate, acétate, propionate, tartrate, salicylate, citrate, gluconate, lactate, malate, cinnamate, mandélate, citraconate, aspartate, palmitate, stéarate, itaconate, glycolate, p-aminobenzoate, glutamate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate et théo-phylline acétate ainsi que les sels formés à partir d'un acide aminé tels que le sel de lysine ou d'histidine.

Comme sels inorganiques de ce genre, on peut citer les chlorhydrate, bromhydrate, sulfate, sulfamate, phosphate et nitrate.

Plus particulièrement, l'invention concerne des dérivés d'indolizine tels que définis plus haut caractérisés en ce que le sel pharmaceutiquement acceptable est choisi parmi l'oxalate et le chlorhydrate.

L'invention a aussi pour objet la préparation des composés de formule (I).

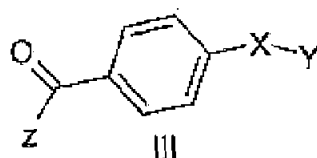
La présente invention se rapporte ainsi au procédé de préparation des dérivés de formule (I) tels que définis plus haut comprenant la réaction d'une amine H-Am sur un composé représenté par la formule (II) :



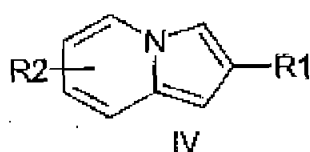
dans laquelle Y représente un atome d'halogène et les autres substituants sont tels que définis précédemment.

L'invention se rapporte aussi à un procédé comprenant un procédé de préparation du composé de formule (II) telle que définie plus haut et comprenant la réaction d'un composé représenté par la formule (III) :

6



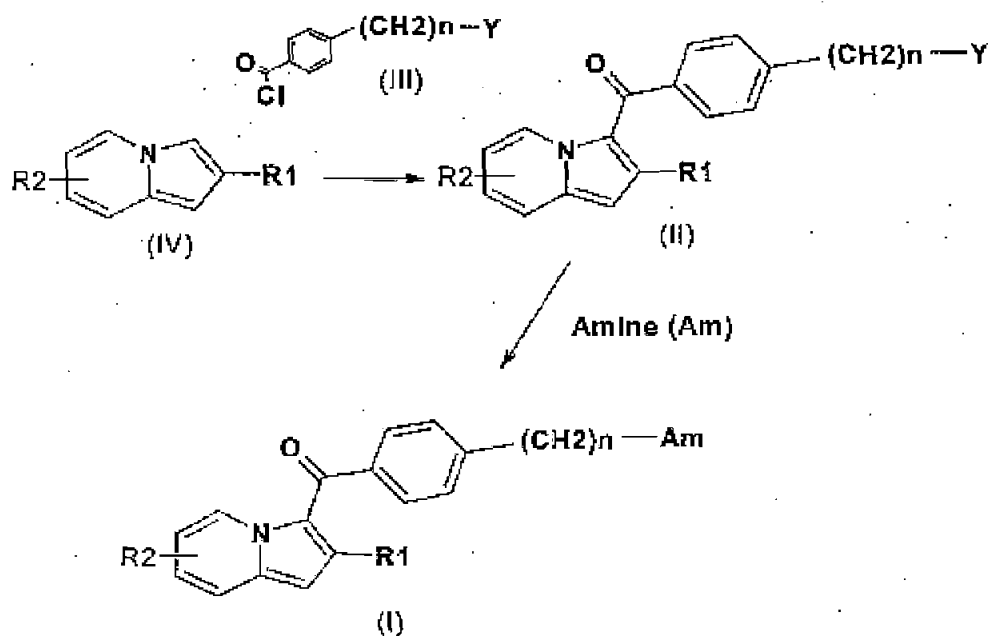
5 sur un composé représenté par la formule (IV):



10

Ainsi, selon l'invention, les composés de formule (I) dans laquelle X représente un radical $-(CH_2)_n-$ tel que défini précédemment sont préparés selon le schéma de synthèses suivant :

15



20 dans lequel Y représente un halogène par exemple Cl ou Br et n, les groupes R_1 , R_2 , Am ont les mêmes significations que citées précédemment.

Pour la préparation des composés de formule (III) on pourra se référer à US 6949583.

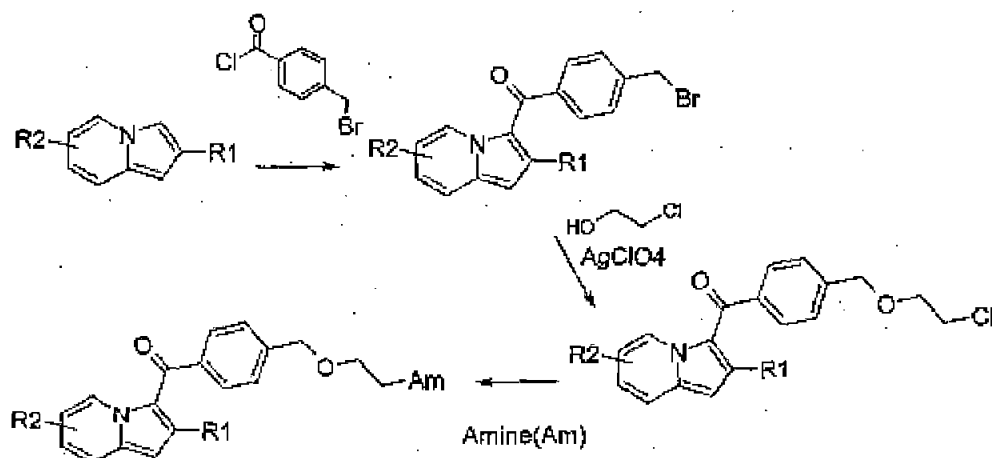
Pour la préparation des composés de formule (IV) on pourra se référer à la publication EUR J. MED. CHEM-CHEMICAL THERAPEUTICA, NOV.-DEC.

5 1975-10, N°6, p. 579 à 584 et au brevet de LABAZ US 4103012.

De même pour la préparation des dérivés d'indolizine de formule (I) qui s'effectue par condensation d'une amine secondaire de formule H-Am sur le dérivé chloré de formule (II) et pour la préparation des composés de formule

10 de formule (IV), on pourra se référer au document US4103012.

Selon l'invention, les composés de formule (I) lorsque X représente un groupement de formule $\text{CH}_2\text{-Z-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$, dans laquelle Z représente un groupe $\text{O(CH}_2\text{)}_m\text{-}$ tel que défini précédemment, on pourra se référer à US 6949583 et à Monatsh.chem.;129;3;1998;309-318., ainsi qu'au schéma de synthèse



20 dans lequel les groupes R_1 , R_2 , Am ont les mêmes significations que citées précédemment.

L'invention a aussi également pour objet une composition pharmaceutique ou vétérinaire, caractérisée en ce qu'elle contient comme

principe actif au moins un dérivé d'indolizine de formule (I) tel que défini plus haut, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier, en association avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.

Par exemple les compositions pharmaceutiques de la présente invention
5 peuvent être formulées pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique ou rectale. De préférence, les compositions sont présentées sous forme injectable compte tenu des bonnes caractéristiques de solubilité des dérivés de l'invention.

Pour ce qui concerne l'unité d'administration, celle-ci peut prendre la forme,
10 par exemple, d'un comprimé, d'une dragée, d'une capsule, d'une gélule, d'une poudre, d'une suspension, d'un sirop ou encore de granules pour l'administration orale, d'un suppositoire pour l'administration rectale ou d'une solution ou suspension pour l'administration parentérale.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention pourront comprendre, par
15 unité d'administration, par exemple de 50 à 500 mg en poids d'ingrédient actif pour l'administration orale, de 50 à 200 mg d'ingrédient actif pour l'administration rectale et de 50 à 150 mg d'ingrédient actif pour l'administration parentérale.

Suivant la voie d'administration choisie, les compositions pharmaceutiques ou
20 vétérinaires de l'invention seront préparées en associant au moins un des composés de formule (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé avec un excipient approprié, ce dernier pouvant être constitué par exemple d'au moins un ingrédient sélectionné parmi les substances suivantes : lactose, amidons, talc, stéarate de magnésium,
25 polyvinylpyrrolidone, acide alginique, silice colloïdale, eau distillée, alcool benzylique ou agents édulcorants.

Lorsqu'il s'agit de comprimés, ceux-ci peuvent être traités de telle sorte qu'ils présentent une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

30

L'invention concerne également des dérivés d'indolizine de formule générale (I) tels que définis plus haut pour leur utilisation en tant que médicament. La

présente invention concerne ainsi des médicaments comprenant les dérivés d'indolizine de formule générale (I) tels que définis plus haut.

Les dérivés d'indolizine de formule générale (I) de la présente invention tels que définis plus haut peuvent être utiles pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des syndromes pathologiques du système cardiovasculaire. Les dérivés d'indolizine de formule générale (I) de la présente invention tels que définis plus haut peuvent être utiles plus particulièrement pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'angine de poitrine, de l'hypertension, de l'arythmie ventriculaire, de l'arythmie supraventriculaire, en particulier de la fibrillation auriculaire, de l'insuffisance cardiaque, de l'infarctus du myocarde compliqué ou non d'insuffisance cardiaque ou pour la prévention de la mortalité post-infarctus.

Les résultats de tests pharmacologiques effectués en vue de déterminer des propriétés des composés de l'invention sur le système cardiovasculaire sont répertoriés ci-dessous.

I. Arythmies ventriculaires

Le but de ce test est de déterminer la capacité des composés de l'invention à assurer une protection contre les arythmies provoquées par reperfusion d'une artère coronaire préalablement ischémisée. A cet effet, on a utilisé la méthode rapportée par MANNING A.S. et coll. dans Circ. Res. 1984, 55 : 545-548 modifiée comme suit :

On anesthésie d'abord des rats, répartis en lots, avec du pentobarbital sodique (60mg/kg par voie intrapéritonéale) puis on les intube afin de les maintenir sous respiration assistée.

On leur place ensuite une canule dans une veine jugulaire pour administration intraveineuse, un cathéter dans une artère carotide pour mesure de la pression artérielle, ainsi que des électrodes cutanées pour mesure de l'ECG. Après équilibration des paramètres, on administre une dose intraveineuse du composé à étudier et 5 minutes plus tard, après réalisation d'une thoracotomie, on place une boucle de ligature autour de

25

l'artère coronaire descendante antérieure gauche, à proximité immédiate de son origine. On provoque alors l'occlusion de cette artère pendant 5 minutes par traction sur les extrémités de la ligature. La reperfusion est obtenue par relâchement de la tension.

- 5 On évalue alors les arythmies induites par cette reperfusion.

Un test analogue a été pratiqué après administration orale du composé. Dans ce cas, le composé à étudier est administré de 60 à 120 minutes avant la ligature de l'artère coronaire descendante antérieure gauche.

- 10 Les résultats de ces tests ont montré que les composés de l'invention, administrés à des doses comprises entre 0,3 et 10 mg/kg par voie intraveineuses et 30 à 100 mg/kg par voie orale protègent de manière significative, voire totale, des arythmies ventriculaires les animaux traités.

II. Propriétés antiadrénergiques

- 15 Le but de ce test est de déterminer la capacité des composés de l'invention à réduire l'augmentation de la pression sanguine induite par la phényléphrine (effet anti- α) et l'accélération de la fréquence cardiaque induite par l'isoprénaline (effet anti- β) chez le chien préalablement anesthésié au pentobarbital et chloralose.
- 20 On détermine d'abord pour chaque chien la dose de phényléphrine (5 μ g/kg) qui provoque une augmentation de la pression artérielle comprise entre 25 et 40 mm Hg et la dose d'isoprénaline (0,5 ou 1 μ g/kg) qui devra entraîner une augmentation de la fréquence cardiaque comprise entre 40 et 110 battements/minute.
- 25 On injecte alternativement toutes les 10 minutes les doses de phényléphrine et d'isoprénaline ainsi déterminées et après obtention de 2 réponses de référence successives, on administre une dose du composé à étudier par voie intraveineuse

- Effet anti- α

On enregistre le pourcentage de réduction, par le composé de l'invention, de l'hypertension provoquée comparativement à l'hypertension de référence obtenue avant injection de ce composé.

- Effet anti- β

- 5 On enregistre le pourcentage de réduction, par le composé à étudier, de l'accélération provoquée de la fréquence cardiaque.

Les résultats de ces tests montrent qu'aux doses de 3 et 10 mg/kg, les composés de l'invention présentent des effets anti- α et/ou anti- β se traduisant par des réductions de l'hypertension provoquée et/ou de l'augmentation
10 provoquée de la fréquence cardiaque, allant jusqu'à 50%.

III. Arythmies auriculaires

Le but de ce test est d'évaluer l'efficacité des composés de l'invention vis-à-vis de l'arythmie auriculaire (vulnérabilité auriculaire gauche) induite par des extra-stimulus chez le porc anesthésié selon la méthode décrite dans
15 Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2001 ; 363 : 166-174.

Les composés à étudier sont administrés à la dose de 3 mg/kg en perfusions intraveineuses lentes de 5 minutes. Les paramètres hémodynamiques et électrocardiographiques ainsi que les périodes réfractaires auriculaires droite et gauche sont déterminés avant et après l'administration du composé à
20 étudier.

A la dose de 3 mg/kg les composés de l'invention abolissent généralement 100% des épisodes non soutenus de fibrillation ou flutter auriculaire induits par des extra-stimulus précoces. A cette dose, on observe des augmentations significatives des périodes réfractaires effectives auriculaires
25 pour différentes valeurs basales de la période cardiaque.

IV. Effets des canaux ioniques cardiaques

Le but de ce test est de rechercher les effets des composés de l'invention sur les canaux ioniques cardiaques.

Les composés de l'invention (1 à 5 μ M) inhibent les perméabilités des canaux de gènes humains hERG (I_{Kr}) et hKv1.5 ($I_{K_{ur}}$) exprimés dans la lignée
30 cellulaire CHO (Chinese hamster ovary). Ils inhibent aussi les courants natifs

des canaux sodique (I_{Na}), calcique (I_{CaL}) et potassiques activés par l'acétylcholine ($I_{K(ACh)}$) et ATP-dépendant ($I_{K(ATP)}$) des cardiomyocytes de cobaye, et des canaux potassiques (I_{to} et I_{sus}) des cardiomyocytes de rat.

Les composés de l'invention sont donc des inhibiteurs de multiples canaux

5 ioniques cardiaques.

V. Toxicité

La toxicité des composés de l'invention s'est révélée compatible avec leur utilisation en thérapeutique.

VI. Solubilité

10 Les tests de solubilité des composés de l'invention sont réalisés à $pH \geq 4$ (à partir d'un tampon phosphate $pH=6$ 0,1M) par HPLC (chromatographie liquide haute performance) en utilisant un gradient $H_2O / CH_3CN / CH_3SO_3H$ par rapport à un échantillon de référence (une solution diluée du produit à tester qui sert d'étalon interne).

15 Les résultats de solubilité S et de pH sont présentés dans le tableau suivant et sont exprimés en mg/ml.

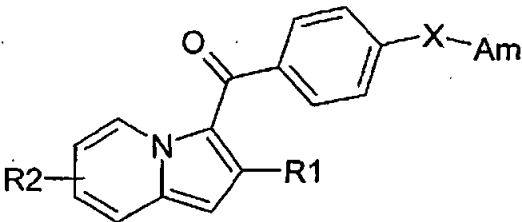
Généralement les composés de formule (I) de la présente invention présentent une solubilité supérieure ou égale à 1 mg/ml à $pH \geq 4$, certains

20 d'entre eux pouvant avoir une solubilité supérieure à 8 mg/ml voire à 10 mg/ml.

TABEAU DES EXEMPLES

5

10

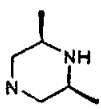
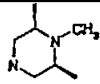
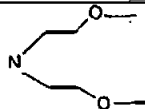
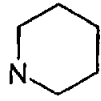


15

Avec X= (CH₂)_n

composé n°	sel	n	R1	R2	Am	S /pH
1	chlorhydrate	3	C4H9	H		8,81/5,4
2	oxalate	3	C2H5	H		7,47/4,07
3	chlorhydrate	3	nC3H7	H		>10/5,82
4	oxalate	4	C4H9	H		>10/4,10
5	oxalate	4	C2H5	H		>10/3,96
6	chlorhydrate	4	nC3H7	H		>10/5,79
7	chlorhydrate	3	C4H9	H		8,57/5,65
8	chlorhydrate	3	C2H5	H		8,6/5,82
9	chlorhydrate	3	C3H7	H		5,29/5,82
10	chlorhydrate	4	C4H9	H		>10/5,81
11	chlorhydrate	4	C2H5	H		>10/5,82
12	chlorhydrate	3	ipr	H		1,2/4,3
13	chlorhydrate	3	CH3	H		1,61/7,2
14	oxalate	4	ipr	H		2,33/4,10
15	chlorhydrate	4	CH3	H		1,56/6,33
16	chlorhydrate	4	C3H7	H		>10/5,81
17	chlorhydrate	3	C4H9	H		>10/4,88
18	chlorhydrate	3	C2H5	H		6,51/5,42
19	chlorhydrate	3	C3H7	H		4,07/5,27
20	oxalate	4	C4H9	H		2,95/4,02
21	oxalate	4	C2H5	H		6,9/4,08
22	oxalate	4	C3H7	H		4,08/4,58
23	chlorhydrate	3	C4H9	H		>10/6,06
24	oxalate	3	C2H5	H		5,92/4,51
25	chlorhydrate	3	ipr	H		1,71/6,4
26	chlorhydrate	3	CH3	H		1,49/7,14

27	oxalate	4	ipr	H		2,17/6,5
28	chlorhydrate	4	CH3	H		1,54/7,01
29	chlorhydrate	3	C3H7	H		>10/5,94
30	chlorhydrate	4	C4H9	H		>10/5,85
31	oxalate	4	C2H5	H		>10/4,05
32	chlorhydrate	4	C3H7	H		5,64/5,60
33	oxalate	3	C4H9	H		3,88/5,36
34	oxalate	3	C4H9	H		5,02/4,14
35	oxalate	3	C4H9	H		4,4/4,75
36	chlorhydrate	4	C3H7	H		2,24/6,3
37	chlorhydrate	3	C4H9	H		1,78/7,14
38	chlorhydrate	3	C4H9	H		1,42/6,7

composé n°	sel	n	R1	R2	Am	S /pH
39	chlorhydrate	3	C4H9	H		>10/4,22
40	chlorhydrate	3	C4H9	H		9,93/4,3
41	oxalate	3	C4H9	H		7,19/3,95
42	oxalate	3	C4H9	H		1,66/5,18

composé n°	sel	n	R1	R2 En position 6	Am	S /pH
43	chlorhydrate	3	C4H9	CH3		4,46/5,65
44	chlorhydrate	3	C4H9	C2H5		>10/6,05
45	chlorhydrate	3	C4H9	CH3		5,8/5,95
46	chlorhydrate	3	C4H9	C2H5		8,92/5,92

Les Exemples, non limitatifs suivants, illustrent la préparation des composés et compositions de l'invention :

Les spectres de résonance magnétique du proton (RMN ^1H), tels que décrits ci-dessous, sont enregistrés à 200 MHz dans du DMSO- d_6 , en utilisant le pic
5 du DMSO- d_6 comme référence.

Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm). Les signaux observés sont exprimés ainsi : s : singulet ; se : singulet élargi ; d : doublet ; d.d : doublet dédoublé ; t : triplet ; td : triplet dédoublé ; q : quadruplet ;

10 qui : quintuplet ; m : massif ; mt : multiplet ; sxt : sextuplet.

Exemple 1 Chlorhydrate de (2-butyl-6-éthylindolizin-3-yl){4-[3-(dipropylamino)propyl]phényl}méthanone (composé 44)

15 a) 1-bromohexane-2-one

A une solution de 58,6 g (0,976 mole) d'urée dans 210 ml d'acide acétique, on ajoute lentement à la température ambiante 60 g (0,599 mole) de 2-hexanone. On refroidit le milieu à 0° C par un bain de glace, puis on ajoute goutte à goutte 33 ml de brome (0,640 mole) et on agite 18 heures à la
20 température ambiante. On verse sur de l'eau (1500 ml), on extrait au chlorure de méthylène, on lave la phase organique avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, puis on sèche sur sulfate de sodium et on concentre la solution.

Le résidu est distillé sous pression réduite. On récupère ainsi 76 g du
25 composé attendu (point d'ébullition : 80-90 °C /18mm de Hg) contaminé par un peu de son isomère, le 3-bromohexanone (6 %).

b) Bromure de N-(hexanone-2-yl)méthyl-2-éthyl-5-pyridinium

On ajoute lentement 21,6 g (0,178 mole) de 5-éthyl-2-méthylpyridine à 40 g de bromo-1-hexanone-2 (0,223 mole) et on agite 3 heures à la température
30 ambiante. On obtient un milieu visqueux que l'on utilise tel quel pour l'étape suivante.

c) 2-butyl-6-éthyl-indolizine

A une solution du produit décrit précédemment dans 300 ml d'éthanol, on ajoute goutte à goutte une solution de 65 g de triéthylamine dans 370 ml d'éthanol, puis on porte au reflux 18 heures. On concentre sous vide, on reprend par de l'acétate d'éthyle, on lave à l'eau, puis on sèche la phase
5 organique sur sulfate de sodium et on concentre à sec. On purifie alors par flash chromatographie sur silice (éluant : heptane/Chlorure de méthylène 50/50). De cette manière, on obtient 15 g du composé désiré sous la forme d'une huile jaune.

Rendement : 34 %.

10 d) (2-butyl-6-éthylindolizin-3-yl)[4-(3-chloropropyl)phényl]méthanone
On chauffe à 50 °C pendant 18 heures un mélange de 5 g (27 mmoles) du composé obtenu à l'étape précédente et de 5,9 g (27 mmoles) de chlorure de 4-(3-chloropropyl)benzoyle. On reprend par de l'eau, on extrait au dichloro-
méthane, on lave la phase organique avec une solution de carbonate de
15 sodium, puis on sèche sur sulfate de sodium et on concentre à sec. On purifie alors par flash chromatographie sur alumine (éluant : heptane/chlorure de méthylène 50/50). De cette manière, on obtient 8 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

Rendement : 76 %

20 e) (2-butyl-6-éthylindolizin-3-yl){4-[(3-(dipropylamino)propyl]phényl}méthanone

Dans un réacteur, on dissout 4 g (10,4 mmoles) du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de méthylisobutyl-cétone et on ajoute à ce milieu réactionnel, 2,7 g (27 mmoles) de dipropylamine, 0,31 g (2 mmoles) d'iodure
25 de sodium et on chauffe à 110 °C pendant 48 heures. On verse dans l'eau, on extrait au dichlorométhane, on lave avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec. On purifie alors par flash chromatographie sur alumine (éluant : Chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 80/20). De cette manière, on
30 obtient 3,9 g du composé désiré.

Rendement : 84 %

f) Chlorhydrate de (2-butyl-6-éthylindolizin-3-yl){4-[3-(dipropylamino)propyl]phényl}méthanone

A une solution du produit décrit précédemment (3,9 g) dans l'éther (400 ml), on ajoute 6,5 ml d'une solution d'éther chlorhydrique (2 M dans l'éther), on agite 30 minutes et on filtre le sel qui précipite. De cette manière, on obtient 3,7 g du composé désiré.

Rendement : 88 % Fc = 140,7 °C

Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ;

0,65 (t : 3H) ; 0,79 – 1,10 (m : 8H) ; 1,11 – 1,44 (m : 5H) ; 1,66 (mt : 4H) ; 2,03 (mt : 2H) ; 2,17 (t : 2H) ; 2,62 (q : 2H) ; 2,74 (t : 2H) ; 2,87 – 3,16 (m : 6H) ; 6,45 (s : 1H) ; 7,15 (d : 1H) ; 7,29 – 7,65 (m : 5H) ; 9,36 (s : 1H) ; 10,49 (se : 1H)

Suivant le procédé décrit ci-dessus dans l'exemple 1 mais en utilisant les produits de départ appropriés on a préparé les composés ci après :

- Chlorhydrate de (2-butyl-6-méthylindolizin-3-yl){4-[3-(dipropylamino)propyl]phényl}méthanone

Fc=140°C

Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,65 (t : 3H) ; 0,79 – 1,10 (m : 8H) ; 1,32 (qui : 2H) ; 1,66 (m : 4H) ; 2,03 (mt : 2H) ; 2,17 (t : 2H) ; 2,30 (s : 3H) ; 2,74 (t : 2H) ; 2,87 – 3,16 (m : 6H) ; 6,45 (s : 1H) ; 7,09 (d : 1H) ; 7,31 – 7,61 (m : 5H) ; 9,34 (s : 1H) ; 10,60 (se : 1H)

- Chlorhydrate de (2-butyl-6-méthylindolizin-3-yl){4-[3-éthyl(propyl)amino]propyl]phényl}méthanone

Fc=132°C

Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,64 (t : 3H) ; 0,79 – 1,09 (m : 5H) ; 1,09 – 1,43 (m : 5H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,01 (mt : 2H) ; 2,15 (t : 2H) ; 2,29 (s : 3H) ; 2,74 (t : 2H) ; 2,85 – 3,21 (m : 6H) ; 6,44 (s : 1H) ; 7,08 (d : 1H) ; 7,25 – 7,65 (m : 5H) ; 9,33 (s : 1H) ; 10,57 (se : 1H)

- Chlorhydrate de (2-butyl-6-éthylindolizin-3-yl)(4-{3-
[éthyl(propyl)amino]propyl}phényl)méthanone
Fc=148,7°C

Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,64 (t : 3H) ; 0,79 –
5 1,10 (m : 5H) ; 1,10 – 1,44 (m : 8H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,01 (mt : 2H) ; 2,17 (t :
2H) ; 2,62 (q : 2H) ; 2,75 (t : 2H) ; 2,85 – 3,23 (m : 6H) ; 6,45 (s : 1H) ; 7,15
(d : 1H) ; 7,29 – 7,65 (m : 5H) ; 9,36 (s : 1H) ; 10,53 (se : 1H)

Exemple 2 Oxalate de (2-éthylindolizin-3-yl){4-[3-

10 **(diéthylamino)propyl]phényl}méthanone_(composé 2)**

a) (2-éthylindolizin-3-yl){4-(3-chloropropyl)phényl}méthanone

On chauffe à 50 °C pendant 18 heures un mélange de 8 g (55 mmoles) de 2-
éthyl-indolizine et de 13,1 g (60 mmoles) de chlorure de 4-(3-
chloropropyl)benzoyle. On reprend par de l'eau, on extrait au
15 dichlorométhane, on lave avec une solution de carbonate de sodium, on
sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on concentre à sec. On
purifie alors par flash chromatographie sur alumine (éluant :
cyclohexane/chlorure de méthylène 50/50). De cette manière, on obtient 17 g
du composé désiré sous la forme d'une huile. Rendement : 94 %.

20 b) (2-éthylindolizin-3-yl){4-[3-(diéthylamino)propyl]phényl}méthanone

Dans un réacteur, on dissout 4 g (12 mmoles) du composé obtenu à l'étape
précédente dans 50 ml de méthyl isobutylcétone et on ajoute à ce milieu
réactionnel 2,3 g (31 mmoles) de diéthylamine, 0,36 g (2,4 mmoles) d'iodure
de sodium, on chauffe à 110°C pendant 48 heures. On verse dans l'eau, on
25 extrait au dichlorométhane, on lave avec une solution d'hydrogénocarbonate
de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre à sec. On purifie
alors par flash chromatographie sur silice (éluant : méthanol-chlorure de
méthylène 10/90). De cette manière, on obtient 2,9 g du composé désiré.

Rendement : 65 %

30 c) oxalate de (2-éthylindolizin-3-yl){4-[3-
(diéthylamino)propyl]phényl}méthanone

On dissout 2,9 g du produit décrit ci-dessus dans 40 ml d'acétate d'éthyle et on ajoute 0,719 g (1 équivalent) d'acide oxalique. On filtre alors le sel qui cristallise. De cette manière, on obtient 2,9 g du composé désiré.

Rendement : 80 % PF = 160 °C

- 5 Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,98 (t : 3H) ; 1,15 (t : 6H) ; 1,96 (m : 2H) ; 2,20 (q : 2H) ; 2,74 (t : 2H) ; 2,90 – 3,19 (m : 6H) ; 6,54 (s : 1H) ; 6,93 (t : 1H) ; 7,21 (t : 1H) ; 7,31 – 7,58 (système AA'-BB' : 4H) ; 7,64 (d : 1H) ; 9,47 (d : 1H) ; 8,39 (se : 2H)

10 **Exemple 3 Chlorhydrate de(2-butylindolizin-3-yl){4-[3-(dipropylamino)propyl]phényl)méthanone (composé 7)**

a) Bromure de 2-méthyl-1-(2-oxo-hexyl)-pyridinium

- On ajoute lentement 30,21 g de 2-picoline (0,32 mole) à 83 g de bromo-1-
15 hexanone-2 (0,46 mole) et agite 4 heures à la température ambiante. On obtient un milieu visqueux que l'on utilise tel quel pour l'étape suivante.

b) 2-butylindolizine

- On dissout du bromure de N-(hexanone-2-yl)méthyl-pyridinium obtenu précédemment dans 100 ml d'éthanol et on ajoute 84 g
20 d'hydrogénocarbonate de sodium en solution dans 630 ml d'eau. On chauffe le milieu réactionnel pendant 3 h à 110 °C. On concentre sous vide, on reprend par de l'eau, on extrait au dichlorométhane, on lave la phase organique avec une solution de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec. On purifie le produit obtenu sur colonne de silice
25 et sous pression (éluant : Chlorure de méthylène/heptane 20/80). De cette manière, on obtient 33 g de butyl-2-indolizine.

Rendement : 30 %

c) 2-butylindolizin-3-yl)[4-(3-chloropropyl)phényl)méthanone

- On chauffe à 50°C pendant 18 heures, un mélange de 9 g (56 mmoles) de 2-
30 butyl-indolizine et de 12,4 g (57 mmoles) de chlorure de 4-(3-chloropropyl)benzoyle. On reprend par de l'eau, on extrait au dichlorométhane, on lave avec une solution de carbonate de sodium, on

sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on concentre à sec. On purifie alors par flash chromatographie sur silice (éluant : Chlorure de méthylène- heptane 80/20). De cette manière, on obtient 14 g du composé désiré sous la forme d'une huile.

5 Rendement : 77 %

d) (2-butylindolizin-3-yl){4-[3-(dipropylamino)propyl]phényl}méthanone

Dans un réacteur, on dissout 6 g (17 mmoles) du composé obtenu à l'étape précédente dans 60 ml de méthylisobutylcétone et on ajoute à ce milieu réactionnel 4,4 g (44 mmoles) de dipropylamine, 0,5 g (3,4 mmoles) d'iodure de sodium et on chauffe à 110 °C pendant 48 heures. On verse dans l'eau, on extrait au dichlorométhane, on lave avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre à sec.

15 On purifie alors par flash chromatographie sur alumine (éluant : Chlorure de méthylène /méthanol 98/2).

De cette manière, on obtient 6,2 g du composé désiré.

Rendement : 88 %

e) Chlorhydrate de (2-butylindolizin-3-yl){4-[3-(dipropylamino)propyl]phényl}méthanone

20 A une solution du produit décrit précédemment (6,2 g) dans l'éther (100 ml), on ajoute 11 ml d'une solution d'éther chlorhydrique (2M dans l'éther) et agite 30 minutes. On concentre sous vide, reprend par de l'acétate d'éthyle (60 ml) et filtre le produit qui cristallise. De cette manière, on obtient 6,3 g du composé désiré.

25 Rendement : 95 % Fc : 115 °C

Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,64 (t : 3H) ; 0,78 – 1,12 (m : 8H) ; 1,33 (qui : 2H) ; 1,66 (mt : 4H) ; 2,02 (mt : 2H) ; 2,20 (t : 2H) ; 2,74 (t : 2H) ; 2,85 – 3,15 (m : 6H) ; 6,50 (s : 1H) ; 6,92 (t : 1H) ; 7,20 (t : 1H) ; 7,30 – 7,57 (système AA'-BB' : 4H) ; 7,62 (d : 1H), 9,45 (d : 1H) ; 10,60 (se : 1H)

30

Chlorhydrate hémihydrate de (2-butyldolizine-3-yl){4-[3-(dipropylamino)propyl]phényl}méthanone

A une solution de (2-butyldolizine-3-yl){4-[3-(dipropylamino)propyl]phényl}méthanone (500 g) dans l'acétate d'éthyle (796 ml), on ajoute 11 ml d'eau. Sur cette solution colorée refroidie à 10°C est ajoutée une solution d'éther chlorhydrique (2M dans l'éther). Le milieu est ensemencé puis maintenu trois heures en isotherme. Le produit obtenu est filtré, lavé avec du méthylisobutylcétone et séché

De cette manière, on obtient 478,5 g du composé désiré.

10 Rendement : 86,3 %

L'analyse RMN confirme la structure du composé.

DSC (« Differential Scanning Calorimetry »): Endotherme à 95,2°C correspondant à la perte d'eau, suivi d'un endotherme à 117,1°C correspondant à la fusion.

15

Sulfate de (2-butyldolizine-3-yl){4-[3-(dipropylamino)propyl]phényl}méthanone

A une solution de (2-butyldolizine-3-yl){4-[3-(dipropylamino)propyl]phényl}méthanone (4,19 g) dans l'acétate d'éthyle (30 ml) puis chauffée à 70°C est ajoutée une solution d'acide sulfurique dans l'acétate d'éthyle. Le milieu est refroidi à 20°C puis après un isotherme à cette température, le composé obtenu est filtré, lavé et séché

De cette manière, on obtient 4,4 g du composé désiré.

Rendement : 85 %

25 L'analyse RMN confirme la structure du composé.

DSC: endotherme à 92°C correspondant à la fusion.

Fumarate de (2-butyldolizine-3-yl){4-[3-(dipropylamino)propyl]phényl}méthanone

30 A une solution de (2-butyldolizine-3-yl){4-[3-(dipropylamino)propyl]phényl}méthanone (9,5g) dans l'acétate d'éthyle (39 ml) puis chauffée à 50°C est ajoutée une solution d'acide fumarique dans

l'acétate d'éthyle. Le milieu est refroidi à 30°C,ensemencé puis refroidi à 5°C. Après un isotherme à cette température le composé obtenu est filtré et séché. De cette manière, on obtient 9,2g du composé désiré.

Rendement : 75,8 %

5 L'analyse RMN confirme la structure du composé.

DSC: endotherme de fusion à 83,9°C

Suivant les procédés décrits ci-dessus dans les exemples 2 ou 3, mais en utilisant les produits de départ appropriés, on a préparé les composés ci

10 après :

Chlorhydrate de (2-butyldolizine-3-yl){4-[3-(diéthylamino)propyl]phényl}méthanone

Fc=145°C

15 Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,65 (t : 3H) ; 0,99 (sxt : 2H) ; 1,18 (t : 6H) ; 1,34 (qui : 2H) ; 1,99 (mt : 2H) ; 2,20 (t : 2H) ; 2,75 (t : 2H) ; 2,93 - 3,22 (m : 6H) ; 6,50 (s : 1H) ; 6,92 (t : 1H) ; 7,20 (t : 1H) ; 7,32- 7,57 (système AA'-BB' : 4H) ; 7,62 (d : 1H) ; 9,45 (d : 1H) ; 10,10 (se: 1H)

20

Chlorhydrate de {4-[3-(diéthylamino)propyl]phényl}(2-propyldolizine-3-yl)méthanone

Fc=152°C

25 Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,60 (t : 3H) ; 1,19 - (t : 6H) ; 1,38 (sxt : 2H) ; 2,01 (mt : 2H) ; 2,17 (t : 2H) ; 2,75 (t : 2H) ; 2,89 - 3,21 (m : 6H) ; 6,51 (s : 1H) ; 6,92 (t : 1H) ; 7,20 (t : 1H) ; 7,32 - 7,57 (système AA'-BB' : 4H) ; 7,62 (d : 1H) ; 9,45 (d : 1H) -10,52 (se : 1H)

Oxalate de (2-butyldolizine-3-yl){4-[4-(diéthylamino)butyl]phényl}méthanone

30 Fc=102°C

Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,64 (t : 3H) ; 0,98 (sxt: 2H) ; 1,17 (t : 6H) ; 1,33 (qui : 2H) ; 1,65 (t : 4H) ; 2,20 (t : 2H) ; 2,70 (t :

2H) ; 2,93 – 3,21 (m : 6H) ; 6,50 (s : 1H) ; 6,92 (t : 1H) ; 7,20 (t : 1H) ; 7,29 – 7,56 (système AA'-BB' : 4H) ; 7,62 (d : 1H), 9,45 (d : 1H)

Oxalate de {4-[4-(diéthylamino)butyl]phényl}(2-éthylindolizin-3-yl)méthanone

5 Fc=143°C

Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,98 (t : 3H) ; 1,15 (t : 6H) ; 1,64 mt : 4H) ; 2,20 (q : 2H) ; 2,72 (t : 2H) ; 2,89 – 3,19 (m : 6H) ; 6,53 (s : 1H) ; 6,92 (t : 1H) ; 7,20 (t : 1H) ; 7,29 – 7,57 (système AA'-BB' : 4H) ; 7,63 (d : 1H) ; 9,45 (d : 1H)

10

Chlorhydrate de {4-[4-(diéthylamino)butyl]phényl}(2-propylindolizin-3-yl)méthanone

Fc=133°C

15 Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,60 (t : 3H) ; 1,20 (t : 6H) ; 1,37 (sxt : 2H) ; 1,68 (mt : 4H) ; 2,17 (t : 2H) ; 2,71 (t : 2H) ; 2,90 – 3,18 (m : 6H) ; 6,50 (s : 1H) ; 6,93 (t : 1H) ; 7,20 (t : 1H) ; 7,29 – 7,57 (système AA'-BB' : 4H) ; 7,62 (d : 1H) ; 9,46 (d : 1H) – 10,37 (se 1H)

Chlorhydrate de {4-[3-(dipropylamino)propyl]phényl}(2-éthylindolizin-3-yl)méthanone

20

Fc=152°C

25 Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,89 (t : 6H) ; 0,98 (t : 3H) ; 1,65 (mt : 4H) ; 2,03 (mt : 2H) ; 2,20 (q : 2H) ; 2,74 (t : 2H) ; 2,86 – 3,14 (m : 6H) ; 6,54 (s : 1H) ; 6,93 (t : 1H) ; 7,21 (t : 1H) ; 7,32 – 7,58 (système AA'-BB' : 4H) ; 7,63 (d : 1H) ; 9,47 (d : 1H) ; 10,46 (se : 1H)

Chlorhydrate de {4-[3-(dipropylamino)propyl]phényl}(2-propylindolizin-3-yl)méthanone

Fc=122,6°C

30 Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,60 (t : 3H) ; 0,89 - (t : 6H) ; 1,3 (sx : 2H) ; 1,65 (m : 4H) ; 1,89 – 2,26 (m : 4H) ; 2,75 (t : 2H) ; 2,85 – 3,14 (m : 6H) ; 6,50 (s : 1H) ; 6,92 (t : 1H) ; 7,20 (t : 1H) ; 7,32 – 7,57

(système AA-BB : 4H) ; 7,62 (d : 1H) ; 9,45 (d : 1H) – 10,47 (singulet élargi : 1H)

- 5 Chlorhydrate de (2-butyldolizine-3-yl){4-[4-(dipropylamino)butyl]phényl}méthanone
Fc=117°C

Spectre de R.M.N. ^1H (250 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,64 (t : 3H) ; 0,79 – 1,08 (superposition de multiplets : 8H) ; 1,31 (qui : 2H) ; 1,48 – 1,89 (superposition de multiplets : 8H) ; 2,18 (mt : 2H) ; 2,70 (mt : 2H) ; 2,78 – 3,17 (superposition de multiplets : 6H) ; 6,48 (s : 1H) ; 6,92 (t : 1H) ; 7,21 (t : 1H) ; 7,35 (d : 2H) ; 7,48 (d : 2H) ; 7,60 (d : 1H) ; 9,45 (d : 1H) ; 10,56 (large signal : 1H)

- 15 Chlorhydrate de {4-[4-(dipropylamino)butyl]phényl}(2-éthylindolizine-3-yl)méthanone
Fc=130°C

Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,89 (t : 6H) ; 0,98 (t : 3H) ; 1,67 (mt : 8H) ; 2,21 (q : 2H) ; 2,71 (t : 2H) ; 2,81 – 3,19 (m : 6H) ; 6,53 (s : 1H) ; 6,93 (t : 1H) ; 7,20 (t : 1H) ; 7,29 – 7,57 (système AA'-BB' : 4H) ; 7,63 (d : 1H) ; 9,45 (d : 1H) ; 10,32 (se : 1H)

- 25 Chlorhydrate de 4-[3-(dipropylamino)propyl]phényl}(2-isopropylindolizine-3-yl)méthanone
Fc=154°C

Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO- D_6), δ en ppm) ; 0,89 (t : 6H) ; 1,03 (d : 6H) ; 1,64 (mt : 4H) ; 2,03 (mt : 2H) ; 2,54 (mt : 1H) ; 2,75 (t : 2H) ; 2,84 – 3,17 (m : 6H) ; 6,58 (s : 1H) ; 6,89 (t : 1H) ; 7,17 (t : 1H) ; 7,39 (d : 2H) ; 7,55 (d : 2H) ; 7,62 (d : 1H) ; 9,32 (d : 1H) ; 10,54 (s : 1H)

- 30 Chlorhydrate de {4-[3-(dipropylamino)propyl]phényl}(2-méthylindolizine-3-yl)méthanone
Fc=146°C

Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO- D_6), δ en ppm) ; 0,87 (t : 6H) ; 1,62 (mt : 4H) ; 1,83 (s : 3H) ; 2,01 (mt : 2H) ; 2,17 (t : 2H) ; 2,84 – 3,12 (m : 6H) ; 6,46 (s : 1H) ; 6,94 (t : 1H) ; 7,22 (t : 1H) ; 7,38 (d : 2H) ; 7,49 (d : 2H) ; 7,61 (d : 1H) ; 9,55 (d : 1H) ; 10,42 (s : 1H)

5

Oxalate de {4-[4-(dipropylamino)butyl]phényl}(2-isopropylindolizin-3-yl)méthanone

Fc=64°C

10 Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO- D_6), δ en ppm) ; 0,86 (t : 6H) ; 1,00 (d : 6H) ; 1,40 – 1,78 (m : 8H) ; 2,53 (mt : 1H) ; 2,69 (t : 2H) ; 2,81 – 3,15 (m : 6H) ; 6,58 (s : 1H) ; 6,87 (t : 1H) ; 7,16 (t : 1H) ; 7,34 (d : 2H) ; 7,54 (d : 2H) ; 7,60 (d : 1H) ; 9,30 (d : 1H)

15 Chlorhydrate de {4-[4-(dipropylamino)butyl]phényl}(2-méthylindolizin-3-yl)méthanone

Fc=141,1°C

20 Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO- D_6), δ en ppm) ; 0,89 (t : 6H) ; 1,48 – 1,79 (m : 8H) ; 1,85 (s : 3H) ; 2,71 (t : 2H) ; 2,82 – 3,18 (m : 6H) ; 6,46 (s : 1H) ; 6,95 (t : 1H) ; 7,22 (t : 1H) ; 7,35 (d : 2H) ; 7,48 (d : 2H) ; 7,62 (d : 1H) ; 9,54 (d : 1H) ; 10,26 (s : 1H)

Chlorhydrate de (2-butylindolizin-3-yl){4-[3-(dibutylamino)propyl]phényl}méthanone

Fc=83°C

25 Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,65 (t : 3H) ; 0,80 – 1,11 (m : 8H) ; 1,17 – 1,73 (m : 10H) ; 2,01 (mt : 2H) ; 2,20 (t : 2H) ; 2,74 (t : 2H) ; 2,90 – 3,16 (m : 6H) ; 6,50 (s : 1H) ; 6,92 (t : 1H) ; 7,20 (t : 1H) ; 7,32 – 7,57 (système AA'BB' : 4H) ; 7,62 (d : 1H) ; 9,45 (d : 1H) ; 10,25 (se : 1H)

30 Chlorhydrate de {4-[3-(dibutylamino)propyl]phényl}(2-éthylindolizin-3-yl)méthanone

Fc=94,5°C

Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,90 (t : 6H) ; 0,99 (t : 3H) ; 1,30 (sxt : 4H) ; 1,61 (mt : 4H) ; 2,02 (mt : 2H) ; 2,21 (q : 2H) ; 2,75 (t : 2H) ; 2,87 – 3,18 (m : 6H) ; 6,55 (s : 1H) ; 6,94 (t : 1H) ; 7,22 (t : 1H) – 7,31 – 7,59 (système AA'-BB' : 4H) ; 7,64 (d : 1H) ; 9,45 (d : 1H) ; 10,48 (se : 1H)

5

Chlorhydrate de {4-[3-(dibutylamino)propyl]phényl}(2-propylindolizin-3-yl)méthanone

Fc=120,6°C

Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,60 (t : 3H) ; 0,89 (t : 6H) ; 1,13 – 1,75 (m : 10H) ; 1,87 – 1,25 (m : 4H) ; 2,74 (t : 2H) ; 2,88 – 3,15 (m : 6H) ; 6,50 (s : 1H) ; 6,93 (t : 1H) ; 7,20 (t : 1H) ; 7,31 – 7,57 (système AA'-BB' : 4H) ; 7,62 (d : 1H) ; 9,45 (d : 1H) ; 10,44 (se : 1H)

15

Oxalate de (2-butylindolizin-3-yl){4-[4-(dibutylamino)butyl]phényl}méthanone

Fc=101°C

Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,64 (t : 3H) ; 0,79 – 1,14 (superposition de multiplets : 8H) ; 1,14 – 1,45 (multiplets superposition de multiplets : 6H) ; 1,45 – 1,85 (multiplets superposition de multiplets : 8H) ; 2,20 (mt : 2H) ; 2,70 (mt : 2H) ; 2,87 – 3,20 (superposition de multiplets : 6H) ; 6,50 (s : 1H) ; 6,92 (t : 1H) ; 7,18 (t : 1H) ; 7,34 (d : 2H) ; 7,49 (d : 2H) ; 7,61 (d : 1H) ; 9,44 (d : 1H)

Oxalate de {4-[4-(dibutylamino)butyl]phényl}(2-éthylindolizin-3-yl)méthanone

Fc=96-101°C

Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,89 (t : 6H) ; 0,98 (t : 3H) ; 1,30 (sxt : 4H) ; 1,43 – 1,79 (m : 8H) ; 2,21 (q : 2H) ; 2,72 (t : 2H) ; 2,82 – 3,14 (m : 6H) ; 6,53 (s : 1H) ; 6,92 (t : 1H) ; 7,20 (t : 1H) ; 7,29 – 7,57 (système AA'-BB' : 4H) ; 7,63 (d : 1H) ; 9,45 (d : 1H)

30

Oxalate de {4-[4-(dibutylamino)butyl]phényl}(2-propylindolizin-3-yl)méthanone

Fc=154,6°C

Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,60 (t : 3H) ; 0,90 (t : 6H) ; 1,12 – 1,82 (m : 14H) ; 2,17 (t : 2H) ; 2,71 (t : 2H) 2,84 – 3,18 (m : 6H) ; 6,50 (s : 1H) ; 6,93 (t : 1H) ; 7,20 (t : 1H) ; 7,29 – 7,57 (système AA'-BB' : 4H) ; 7,62 (d : 1H) – 9,45 (d : 1H)

5

Chlorhydrate de (2-butyldolizine-3-yl)(4-{3-
[éthyl(propyl)amino]propyl}phényl)méthanone
Fc=120°C

10 Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,65 (t : 3H) ; 0,81 – 1,10 (m : 5H) ; 1,11 – 1,45 (m : 5H) ; 1,65 (mt : 2H) ; 2,01 (mt : 2H) ; 2,20 (t : 2H) ; 2,74 (t : 2H) ; 2,86 – 3,21 (m : 6H) ; 6,50 (s : 1H) ; 6,92 (t : 1H) ; 7,20 (t : 1H) ; 7,31 – 7,57 (système AA'-BB' : 4H) ; 7,62 (d : 1H), 9,45 (d : 1H) ; 10,53 (se : 1H)

15 Oxalate de (2-éthylindolizine-3-yl)(4-{3-
[éthyl(propyl)amino]propyl}phényl)méthanone
Fc=160°C

20 Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,89 (t : 3H) ; 0,98 (t : 3H) ; 1,15 (t : 3H) ; 1,56 (mt : 2H) ; 1,97 (mt : 2H) ; 2,20 (q : 2H) ; 2,73 (t : 2H) ; 2,86 – 3,19 (m : 6H) ; 6,54 (s : 1H) ; 6,93 (t : 4H) ; 7,21 (t : 1H) ; 7,30 – 7,58 (système AA'-BB' : 4H) ; 7,63 (d : 1H) 9,47 (d : 1H) ; 5,40 – 7,31 (se : 2H)

Chlorhydrate de (4-{3-[éthyl(propyl)amino]propyl}phényl)(2-isopropylindolizine-3-yl)méthanone

25 Fc=130°C

Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO- D_6), δ en ppm) ; 0,87 (t : 3H) ; 1,00 (d : 6H) ; 1,16 (t : 3H) ; 1,62 (mt : 2H) ; 2,00 (mt : 2H) ; 2,53 (mt : 1H) ; 2,73 (t : 2H) ; 2,84 – 3,17 (m : 6H) ; 6,57 (s : 1H) ; 6,88 (t : 1H) ; 7,16 (t : 1H) ; 7,38 (d : 2H) ; 7,55 (d : 2H) ; 7,61 (d : 1H) ; 9,32 (d : 1H) ; 10,48 (s : 1H)

30

Chlorhydrate de (4-{3-[éthyl(propyl)amino]propyl}phényl)(2-méthylindolizine-3-yl)méthanone

94

Fc=147,9°C

Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,89 (t : 3H) ; 0,98 (t : 3H) ; 1,15 (t : 3H) ; 1,56 (m : 2H) ; 1,97 (m : 2H) ; 2,20 (q : 2H) ; 2,73 (t : 2H) ; 2,86 – 3,19 (m : 6H) ; 6,54 (s : 1H) ; 6,93 (t : 4H) ; 7,21 (t : 1H) ; 7,30 – 7,58 (système AA'-BB' : 4H) ; 7,63 (d : 1H) 9,47 (d : 1H) ; 5,40 – 7,31 (signal élargi : 2H)

Oxalate de (4-{4-[éthyl(propyl)amino]butyl}phényl)(2-isopropylindolizin-3-yl)méthanone

10 Fc=136°C

Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO-D₆), δ en ppm) ; 0,89 (t : 3H) ; 1,03 (d : 6H) ; 1,17 (t : 3H) ; 1,47 – 1,80 (m : 6H) ; 2,55 (mt : 1H) ; 2,72 (t : 2H) ; 2,84 – 3,19 (m : 6H) ; 6,58 (s : 1H) ; 6,88 (t : 1H) ; 7,17 (t : 1H) ; 7,35 (d : 2H) ; 7,54 (d : 2H) ; 7,62 (d : 1H) ; 9,31 (d : 1H) ; 5,50 – 8,00 (se : 2H)

15

Chlorhydrate de (4-{4-[éthyl(propyl)amino]butyl}phényl)(2-méthylindolizin-3-yl)méthanone

Fc=141,1°C

Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO-D₆), δ en ppm) ; 0,89 (t : 3H) ; 1,20 (t : 3H) ; 1,43 – 1,79 (m : 6H) ; 1,86 (s : 3H) ; 2,71 (t : 2H) ; 2,82 – 3,22 (m : 6H) ; 6,46 (s : 1H) ; 6,95 (t : 1H) ; 7,22 (t : 1H) ; 7,35 (d : 2H) ; 7,48 (d : 2H) ; 7,62 (d : 1H) ; 9,55 (d : 1H) ; 10,30 (s : 1H)

20

Chlorhydrate de (4-{3-[éthyl(propyl)amino]propyl}phényl)(2-propylindolizin-3-yl)méthanone

25

Fc=108,7°C

Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,60 (t : 3H) ; 0,89 - (t : 3H) ; 1,19 (t : 3H) ; 1,38 (sxt : 2H) ; 1,64 (mt : 2H) ; 1,89 – 2,26 (m : 4H) ; 2,75 (t : 2H) ; 2,85 – 3,21 (m : 6H) ; 6,51 (s : 1H) ; 6,93 (t : 1H) ; 7,20 (t : 4H) ; 7,31 – 7,58 (système AA'-BB' : 4H) ; 7,62 (d : 1H) – 9,45 (d : 1H) – 10,38 (se : 1H)

30

Chlorhydrate de (2-butyldolizine-3-yl)(4-{4-
[éthyl(propyl)amino]butyl}phényl)méthanone
Fc=125°C

Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,63 (t : 3H) ; 0,77 –
5 1,10 - (m : 5H) ; 1,11 – 1,45 (m : 5H) ; 1,67 (mt : 6H) ; 2,19 (t : 2H) ; 2,70 (t :
2H) ; 2,82 – 3,21 (m : 6H) ; 6,50 (s : 1H) ; 6,91 (t : 1H) ; 7,19 (t : 1H) ; 7,29 –
7,55 (système AA'-BB' : 4H) ; 7,61 (d : 1H) ; 9,45 (d : 1H) –10,55 (se : 1H)

Oxalate de (2-éthylindolizine-3-yl)(4-{4-
10 [éthyl(propyl)amino]butyl}phényl)méthanone
Fc=132°C

Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,72 - 1,35 (m : 9H) ;
1,65 - (se : 6H) ; 2,20 (q : 2H) ; 2,70 (se : 2H) ; 2,82 – 3,21 (m : 6H) ; 6,54 (s :
1H) ; 6,93 (t : 1H) ; 7,20 (t : 1H) ; 7,27 – 7,57 (système AA'-BB' : 4H) ; 7,63
15 (d : 1H) ; 7,63 (d : 1H) ; 9,45 (d : 1H) ; 8,20 - 10 (se : 1H)

Chlorhydrate de (4-{4-[éthyl(propyl)amino]butyl}phényl)(2-propyldolizine-3-
yl)méthanone
Fc=133°C

20 Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,57 (t : 3H) ; 0,87 (t :
3H) ; 1,18 (t : 3H) ; 1,35 (sxt : 2H) ; 1,65 (m : 6H) ; 2,14 (t : 2H) ; 2,69 (t : 2H) ;
2,80 - 3,18 (m : 6H) ; 6,49 (s : 1H) ; 6,91 (t : 1H) ; 7,19 (t : 1H) ; 7,27- 7,56
(système AA'-BB' : 4H) ; 7,61 (d : 1H) ; 9,45 (d : 1H) ; 10,28 (se : 1H)

25 Oxalate de (2-butyldolizine-3-yl)(4-{3-
[butyl(propyl)amino]propyl}phényl)méthanone
Fc=142°C

Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,64 (t : 3H) ; 0,79 –
1,13 (superposition de multiplets : 8H) ; 1,14 – 1,45 (superposition de
30 multiplets : 4H) ; 1,45 – 1,75 (superposition de multiplets : 4H) ; 1,96 (mt : 2H)
; 2,20 (mt : 2H) ; 2,73 (mt : 2H) ; 2,86 – 3,17 (superposition de multiplets : 6H)
; 6,51 (s : 1H) ; 6,92 (t : 1H) ; 7,20 (t : 1H) ; 7,38 (d : 2H) ; 7,52 (d : 2H) ; 7,62

48

(d : 1H) ; 9,46 (d : 1H)

Oxalate de (4-{3-[butyl(éthyl)amino]propyl}phényl)(2-butyldolizin-3-yl)méthanone

5 Fc=112°C

Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,64 (t : 3H) ; 0,79 – 1,08 (superposition de multiplets : 5H) ; 1,15 (t : 3H) ; 1,23–1,44 (superposition de multiplets : 4H) ; 1,55 (mt : 2H) ; 1,97 (mt : 2H) ; 2,20 (mt : 2H) ; 2,74 (t : 2H) ; 2,90–3,20 (superposition de multiplets : 6H) ; 6,51 (s : 1H) ; 6,92 (t : 1H) ; 7,21 (t : 1H) ; 7,39 (d : 2H) ; 7,52 (d : 2H) ; 7,62 (d : 1H) ; 9,46 (d : 1H)

Chlorhydrate de (2-butyldolizin-3-yl)(4-{3-[(cyclopropylméthyl)(propyl)amino]propyl}phényl)méthanone

15 Fc=101°C

Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,34 (mt : 2H) ; 0,50 – 0,80 (superposition de multiplets : 5H) ; 0,80 – 1,17 (superposition de multiplets : 6H) ; 1,33 (qui : 2H) ; 1,63 (mt : 2H) ; 2,00 (mt : 2H) ; 2,20 (mt : 2H) ; 2,73 (t : 2H) ; 2,86 – 3,40 (superposition de multiplets : 6H) ; 6,51 (s : 1H) ; 6,95 (t : 1H) ; 7,19 (t : 1H) ; 7,38 (d : 2H) ; 7,52 (d : 2H) ; 7,60 (d : 1H) ; 9,45 (d : 1H)

Chlorhydrate de {4-[4-(propylamino)butyl]phényl}(2-propyldolizin-3-yl)méthanone

25 Fc=135,3°C

Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO-D₆), δ en ppm) ; 0,59 (t : 3H) ; 0,90 (t : 3H) ; 1,37 (sxt : 2H) ; 1,50 – 1,80 (m : 6H) ; 2,16 (t : 2H) ; 2,57 – 3,04 (m : 6H) ; 6,50 (s : 1H) ; 6,92 (t : 1H) ; 7,20 (t : 1H) ; 7,35 (d : 2H) ; 7,50 (d : 2H) ; 7,62 (d : 1H) ; 8,92 (s : 2H) ; 9,45 (d : 1H)

30

Chlorhydrate de (2-butyldolizin-3-yl){4-[3-(propylamino)propyl]phényl)méthanone

47

Fc=178,2°C

- Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO- D_6), δ en ppm) ; 0,62 (t : 3H) ; 0,78 – 1,07 (m : 5H) ; 1,31 (qui : 2H) ; 1,62 (sxt : 2H) ; 1,96 (qui : 2H) ; 2,17 (t : 2H) ; 2,61 – 2,99 (m : 6H) ; 6,49 (s : 1H) ; 6,91 (t : 1H) ; 7,20 (t : 1H) ; 7,36 (d : 2H) ; 7,51 (d : 2H) ; 7,61 (d : 1H) ; 8,99 (s : 2H) ; 9,46 (d : 1H)

Chlorhydrate de (2-butyldolizin-3-yl){4-[3-(diméthylamino)propyl]phényl)méthanone

Fc=133,6°C

- 10 Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO- D_6), δ en ppm) ; 0,64 (t : 3H) ; 0,99 (sxt : 2H) ; 1,34 (qui : 2H) ; 2,02 (m : 2H) ; 2,20 (t : 2H) ; 2,59 – 2,87 (m : 8H) ; 3,04 (m : 2H) ; 6,50 (s : 1H) ; 6,92 (t : 1H) ; 7,20 (t : 1H) ; 7,37 (d : 2H) ; 7,51 (d : 2H) ; 7,62 (d : 1H) ; 9,46 (d : 1H) ; 10,78 (s : 1H)

- 15 Chlorhydrate de (2-butyldolizin-3-yl){4-[3-[(3R,5S)-3,5-diméthylpipérazin-1-yl]propyl]phényl)méthanone

MH+=432,3

- Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,65 (t : 3H) ; 0,98 (mt : 2H) ; 1,17 – 1,48 (superposition multiplets : 8H) ; 1,93 – 2,32 (superposition multiplets : 4H) ; 2,75 (t : 2H) ; 3,13 (mt : 4H) ; 3,73 (mt : 4H) ; 6,51 (s : 1H) ; 6,92 (t : 1H) ; 7,21 (t : 1H) ; 7,39 (d : 2H) ; 7,53 (d : 2H) ; 7,63 (d : 1H) ; 9,45 (d : 1H) ; 9,96 (signal large : 2H) ; 12,06 (signal large : 1H)

- 25 Chlorhydrate de (2-butyldolizin-3-yl){4-[3-[(3R,5S)-3,4,5-triméthylpipérazin-1-yl]propyl]phényl)méthanone

Fc=191-201°C

- Spectre de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,65 (t : 3H) ; 0,98 (mt : 2H) ; 1,15 – 1,58 (superposition multiplets : 8H) ; 1,93 – 2,38 (superposition multiplets : 4H) ; 2,50 – 2,90 (superposition multiplets : 5H) ; 2,95 – 4,50 (superposition multiplets : 8H) ; 6,55 (s : 1H) ; 6,92 (t : 1H) ; 7,21 (t : 1H) ; 7,39 (d : 2H) ; 7,53 (d : 2H) ; 7,63 (d : 1H) ; 9,45 (d : 1H) ; 11,95 (signal large : 2H)

48

Oxalate de (4-{3-[bis(2-méthoxyéthyl)amino]propyl}phényl)(2-butyldolizine-3-yl)méthanone
 Fc=137-139°C

- 5 Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,65 (t : 3H) ; 0,98 (mt : 2H) ; 1,33 (mt : 2H) ; 1,90 (mt : 2H) ; 2,19 (mt : 2H) ; 2,69 (mt : 2H) ; 2,95 (mt : 2H) ; 3,12 (mt : 4H) ; 3,26 (s : 6H) ; 3,55 (mt : 4H) ; 6,51 (s : 1H) ; 6,92 (t : 1H) ; 7,20 (t : 1H) ; 7,34 (d : 2H) ; 7,51 (d : 2H) ; 7,63 (d : 1H) ; 9,46 (d : 1H)

- 10 Oxalate de (2-butyldolizine-3-yl)[4-(3-pipéridine-1-ylpropyl)phényl]méthanone
 Fc=191-192°C
 Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,65 (t : 3H) ; 0,98 (mt : 2H) ; 1,33 (mt : 2H) ; 1,53 (mt : 2H) ; 1,71 (superposition de multiplets : 4H) ; 2,00 (mt : 2H) ; 2,20 (mt : 2H) ; 2,70 (t : 2H) ; 2,88 – 3,30 (superposition de multiplets : 6H) ; 6,52 (s : 1H) ; 6,92 (t : 1H) ; 7,28 (t : 1H) ; 7,37 (d : 2H) ; 7,52 (d : 2H) ; 7,63 (d : 1H) ; 9,45 (d : 1H)

Exemple 4 Chlorhydrate de {4-[4-(dipropylamino)butyl]phényl}(2-propyldolizine-3-yl)méthanone (composé 16)

- 20 a) (2-propyldolizine-3-yl)[4-(4-chlorobutyl)phényl]méthanone
 On chauffe à 50°C pendant 18 heures un mélange de 11 g (69 mmoles) de 2-propyl indolizine et de 15,9 g (69 mmoles) de chlorure de 4-(4-chlorobutyl) benzoyle. On reprend par de l'eau, extrait au dichlorométhane, lave avec une solution de carbonate de sodium, sèche la phase organique sur sulfate de sodium et concentre à sec. On purifie alors par flash chromatographie sur alumine (éluant : heptane/ Chlorure de méthylène 50/50).
 De cette manière on obtient 23 g de composé désiré sous la forme d'une huile.
 Rendement : 94,2 %

- 30 b) (2-propyldolizine-3-yl){4-[4-(dipropylamino)butyl]phényl}méthanone
 Dans un réacteur, on dissout 4 g (11,3 mmoles) du composé obtenu à l'étape précédente dans 50 ml de méthyl isobutylcétone et on ajoute à ce milieu

réactionnel 2,9 g (29,3 mmoles) de dipropylamine, 0,33 g (2,26 mmoles) d'iodure de sodium et chauffe à 110°C pendant 72 heures.

On verse dans l'eau, extrait au dichlorométhane, lave avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium et concentre à sec. On purifie alors par
5 flash chromatographie sur silice (éluant : Chlorure de méthylène /méthanol 95/5)

De cette manière on obtient 3,9g du composé désiré.

Rendement : 82,9%

c) Chlorhydrate de (2-propylindolizin-3-yl)(4-[4-
10 (dipropylamino)butyl]phényl)méthanone

A une solution du produit décrit précédemment 3,9 g dans l'éther (50 ml), on ajoute 7 ml d'une solution d'éther chlorhydrique (2 M dans l'éther), agite 30 minutes et filtre le sel qui cristallise.

De cette manière on obtient 3,1g du composé désiré.

15 Rendement : 73%

Fc = 93°C

20 Spectre de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,60 (t : 3H) ; 0,90 (t : 6H) ; 1,38 (sxt : 2H) ; 1,52 – 1,85 (m : 8H) ; 2,17 (t : 2H) 2,71 (t : 2H) ; 2,84 – 3,18 (m : 6H) ; 6,50 (s : 1H) ; 6,93 (t : 1H) ; 7,20 (t : 1H) ; 7,29 – 7,57 (système AA'-BB' : 4H) ; 7,62 (d : 1H) ; 9,45 (d : 1H) – 10,23 (se : 1H)

Les tests de solubilités ont été effectués à pH ≥4 de la façon suivante.

On prépare un tampon phosphate pH 6 0,1M par addition de 6,15 ml Na₂HPO₄ 0,1M avec 43,85 ml NaH₂PO₄ 0,1M. La solution est complétée à
25 100 ml avec de l'eau filtrée au moyen d'un système Millipore (marque déposée).

Référence (produit à tester à une concentration où ce dernier est soluble et qui sert de référence interne)

On pèse exactement environ 0,2 mg (dans une nacelle) et on le dilue dans 1
30 ml H₂O/CH₃CN: (50:50) soit 0,2 mg/ml puis on passe l'échantillon 5 minutes aux ultrasons.

Echantillon du produit à tester:

SD

On pèse exactement environ 4 mg (dans une nacelle) et on le dilue dans 400 µl (soit 10 mg/ml) de tampon phosphate pH 6 (0,1M) puis on passe l'échantillon 5 minutes aux ultrasons.

- 5 -on note le pH et si le pH est inférieur à 4, on ajoute 1 µl de NaOH 1N (de 1 µl en 1 µl) jusqu'à pH supérieur à 4 puis on note à nouveau le pH. On filtre la solution (0,45 µm) puis on dilue si nécessaire avec le tampon phosphate pH6. (Si le produit reprécipite après dilution, on ne tient pas compte de l'échantillon dilué, on reprend la solution mère et on détermine la solubilité à une longueur d'onde différente du λ max. pour éviter la saturation du signal.

- 10 On détermine ensuite la solubilité du composé par HPLC dans les conditions suivantes :

Conditions expérimentales

Instrument : Chromatographe Agilent 1100

Logiciel : Chemstation

- 15 Colonne : XTERRA C18 (150 x 4,6 mm ; 3,5 µm)

Eluant A : H₂O / CH₃CN / CH₃SO₃H : 1000 / 25 / 1

Eluant B : H₂O / CH₃CN / CH₃SO₃H : 25 / 1000 / 1

Gradient :

Temps (min)	A	B
0	90	10
8	0	100
16	0	100
17-20	90	10

- 20 Température colonne : 30°C

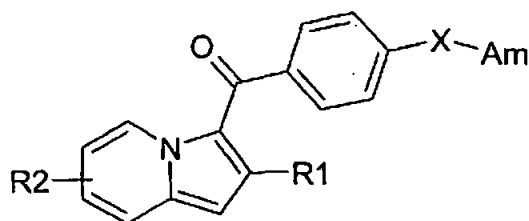
Débit : 0,8 ml/min

Détection : λ = 230 nm

Volume d'injection : 5 µL

Revendications.**1. Dérivés d'indolizine de formule générale (I)**

5



dans laquelle,

- 10 X représente un radical $-(CH_2)_n-$ avec n étant un nombre entier allant de 1 à 6, ou un groupement de formule $CH_2-Z-(CH_2)_2-$, dans laquelle Z représente un groupe $O(CH_2)_m-$ dans laquelle m étant un nombre entier allant de 0 à 3, R_1 représente un radical alkyle en C_1-C_8 linéaire, ramifié ou cyclique ;

- Am représente un groupe NR_3R_4 dans lequel R_3 et R_4 sont identiques ou
15 différents et représentent indépendamment l'un de l'autre

-un atome d'hydrogène,

-un radical alkyle en C_1-C_6 linéaire, ramifié ou cyclique, ou en C_1-C_3 substitué par un radical cycloalkyle en C_3-C_6 ,

- ou un radical $(CH_2)_l-O-B$, dans lequel B représente un atome d'hydrogène
20 ou un radical alkyle $(CH_2)_k$, avec l et k étant des nombres entiers $l \geq 2$ et $l+k \leq 6$

ou R_3 et R_4 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle de 4 à 6 chaînons pouvant éventuellement contenir un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi N, O et portant éventuellement un ou
25 plusieurs substituants choisis parmi un radical alkyle en C_1-C_6 linéaire, ramifié ou cyclique,

R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_6 linéaire, ramifié ou cyclique,

- 30 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Dérivés d'indolizine selon la revendication 1 caractérisé en ce que X représente un radical $-(CH_2)_n-$ avec n étant un nombre entier allant de 1 à 6.
3. Dérivés d'indolizine selon la revendication 1 caractérisé en ce que X
5 représente un radical $(CH_2)_n-$ avec n étant un nombre entier allant de 3 à 4.
4. Dérivés d'indolizine selon la revendication 1 caractérisé en ce que X représente un groupement de formule $CH_2-Z-(CH_2)_2-$, dans laquelle Z représente un groupe $O(CH_2)_m-$ dans laquelle m est un nombre entier allant
10 de 0 à 3.
5. Dérivés d'indolizine selon la revendication 1, 2, 3 ou 4 caractérisé en ce que R_1 représente un radical alkyle en C_1-C_4 .
- 15 6. Dérivés d'indolizine selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que R_3 et R_4 représentent indépendamment l'un de l'autre un radical alkyle en C_1-C_4 linéaire.
7. Dérivés d'indolizine selon l'une quelconque des revendications 1 à 6
20 caractérisé en ce que R_3 et R_4 forment ensemble un groupement pipéridinyle ou pipérazinyle portant éventuellement un ou plusieurs radical méthyl.
8. Dérivés d'indolizine selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisé en ce que R_2 représente un atome d'hydrogène.
25
9. Dérivés d'indolizine selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 caractérisé en ce que le sel pharmaceutiquement acceptable est choisi parmi l'oxalate et le chlorhydrate.
- 30 10. Dérivés d'indolizine de formule (I) dont les noms suivent :

53

- Chlorhydrate de (2-butylindolizin-3-yl){4-[3-(diéthylamino)propyl]phényl}méthanone
- 5 Oxalate de (2-éthylindolizin-3-yl){4-[3-(diéthylamino)propyl]phényl}méthanone
- Chlorhydrate de {4-[3-(diéthylamino)propyl]phényl}(2-propylindolizin-3-yl)méthanone
- 10 Oxalate de (2-butylindolizin-3-yl){4-[4-(diéthylamino)butyl]phényl}méthanone
- Oxalate de {4-[4-(diéthylamino)butyl]phényl}(2-éthylindolizin-3-yl)méthanone
- Chlorhydrate de {4-[4-(diéthylamino)butyl]phényl}(2-propylindolizin-3-yl)méthanone
- 15 Chlorhydrate de (2-butylindolizin-3-yl){4-[3-(dipropylamino)propyl]phényl}méthanone
- Chlorhydrate hémihydrate de (2-butylindolizin-3-yl){4-[3-(dipropylamino)propyl]phényl}méthanone
- 20 Sulfate de (2-butylindolizin-3-yl){4-[3-(dipropylamino)propyl]phényl}méthanone
- 25 Fumarate de (2-butylindolizin-3-yl){4-[3-(dipropylamino)propyl]phényl}méthanone
- Chlorhydrate de {4-[3-(dipropylamino)propyl]phényl}(2-éthylindolizin-3-yl)méthanone
- 30 Chlorhydrate de {4-[3-(dipropylamino)propyl]phényl}(2-propylindolizin-3-yl)méthanone
- Chlorhydrate de (2-butylindolizin-3-yl){4-[4-(dipropylamino)butyl]phényl}méthanone
- 35 Chlorhydrate de {4-[4-(dipropylamino)butyl]phényl}(2-éthylindolizin-3-yl)méthanone
- 40 Chlorhydrate de 4-[3-(dipropylamino)propyl]phényl}(2-isopropylindolizin-3-yl)méthanone
- Chlorhydrate de {4-[3-(dipropylamino)propyl]phényl}(2-méthylindolizin-3-yl)méthanone
- 45 Oxalate de {4-[4-(dipropylamino)butyl]phényl}(2-isopropylindolizin-3-yl)méthanone

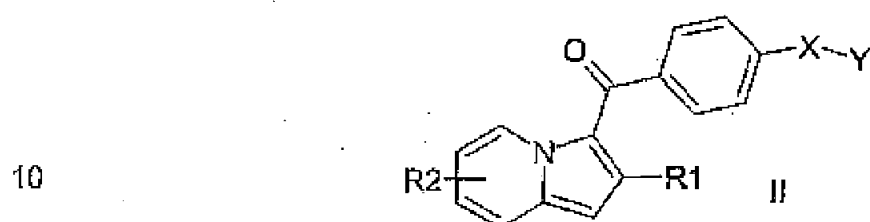
54

- Chlorhydrate de {4-[4-(dipropylamino)butyl]phényl}(2-méthylindolizin-3-yl)méthanone
- 5 Chlorhydrate de {4-[4-(dipropylamino)butyl]phényl}(2-propylindolizin-3-yl)méthanone
- Chlorhydrate de (2-butylindolizin-3-yl){4-[3-(dibutylamino)propyl]phényl}méthanone
- 10 Chlorhydrate de {4-[3-(dibutylamino)propyl]phényl}(2-éthylindolizin-3-yl)méthanone
- Chlorhydrate de {4-[3-(dibutylamino)propyl]phényl}(2-propylindolizin-3-yl)méthanone
- 15 Oxalate de (2-butylindolizin-3-yl){4-[4-(dibutylamino)butyl]phényl}méthanone
- Oxalate de {4-[4-(dibutylamino)butyl]phényl}(2-éthylindolizin-3-yl)méthanone
- 20 Oxalate de {4-[4-(dibutylamino)butyl]phényl}(2-propylindolizin-3-yl)méthanone
- Chlorhydrate de (2-butylindolizin-3-yl){4-[3-[éthyl(propyl)amino]propyl]phényl}méthanone
- 25 Oxalate de (2-éthylindolizin-3-yl){4-[3-[éthyl(propyl)amino]propyl]phényl}méthanone
- Chlorhydrate de {4-[3-[éthyl(propyl)amino]propyl]phényl}(2-isopropylindolizin-3-yl)méthanone
- 30 Chlorhydrate de {4-[3-[éthyl(propyl)amino]propyl]phényl}(2-méthylindolizin-3-yl)méthanone
- Oxalate de {4-[4-[éthyl(propyl)amino]butyl]phényl}(2-isopropylindolizin-3-yl)méthanone
- 35 Chlorhydrate de {4-[4-[éthyl(propyl)amino]butyl]phényl}(2-méthylindolizin-3-yl)méthanone
- 40 Chlorhydrate de {4-[3-[éthyl(propyl)amino]propyl]phényl}(2-propylindolizin-3-yl)méthanone
- Chlorhydrate de (2-butylindolizin-3-yl){4-[4-[éthyl(propyl)amino]butyl]phényl}méthanone
- 45

- Oxalate de (2-éthylindolizin-3-yl)(4-{4-
[éthyl(propyl)amino]butyl}phényl)méthanone
- 5 Chlorhydrate de (4-{4-[éthyl(propyl)amino]butyl}phényl)(2-propylindolizin-3-
yl)méthanone
- Oxalate de (2-butylindolizin-3-yl)(4-{3-
[butyl(propyl)amino]propyl}phényl)méthanone
- 10 Oxalate de (4-{3-[butyl(éthyl)amino]propyl}phényl)(2-butylindolizin-3-
yl)méthanone
- Chlorhydrate de (2-butylindolizin-3-yl)(4-{3-
[(cyclopropylméthyl)(propyl)amino]propyl}phényl)méthanone
- 15 Chlorhydrate de {4-[4-(propylamino)butyl]phényl}(2-propylindolizin-3-
yl)méthanone
- Chlorhydrate de (2-butylindolizin-3-yl){4-[3-
(propylamino)propyl]phényl)méthanone
- 20 Chlorhydrate de (2-butylindolizin-3-yl){4-[3-
(diméthylamino)propyl]phényl)méthanone
- 25 Chlorhydrate de (2-butylindolizin-3-yl)(4-{3-[(3*R*,5*S*)-3,5-diméthylpipérazin-1-
yl]propyl}phényl)méthanone
- Chlorhydrate de (2-butylindolizin-3-yl)(4-{3-[(3*R*,5*S*)-3,4,5-triméthylpipérazin-
1-yl]propyl}phényl)méthanone
- 30 Oxalate de {4-{3-[bis(2-méthoxyéthyl)amino]propyl}phényl}(2-butylindolizin-3-
yl)méthanone
- Oxalate de (2-butylindolizin-3-yl){4-(3-pipéridin-1-yl)propyl}phényl)méthanone
- 35 Chlorhydrate de (2-butyl-6-méthylindolizin-3-yl){4-[3-
(dipropylamino)propyl]phényl)méthanone
- Chlorhydrate de (2-butyl-6-éthylindolizin-3-yl){4-[3-
(dipropylamino)propyl]phényl)méthanone
- 40 Chlorhydrate de (2-butyl-6-méthylindolizin-3-yl)(4-{3-
[éthyl(propyl)amino]propyl}phényl)méthanone
- 45

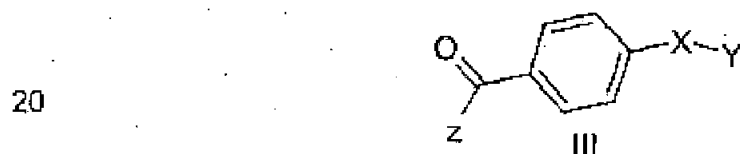
Chlorhydrate de (2-butyl-6-éthylindolizin-3-yl)(4-{3-
[éthyl(propyl)amino]propyl}phényl)méthanone

11. Procédé de préparation des dérivés de formule (I) telle que définie
dans l'une quelconque des revendications 1 à 6 comprenant la réaction d'une
amine H-Am sur un composé représenté par la formule (II) :

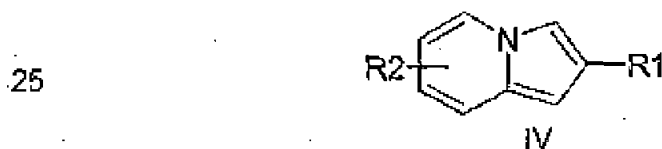


dans laquelle Y représente un atome d'halogène et les autres substituants
sont tels que définis dans les revendications précédentes.

12. Procédé comprenant un procédé de préparation du composé de
formule (II) selon la revendication 11 et comprenant la réaction d'un composé
représenté par la formule (III) :



sur un composé représenté par la formule (IV):



13. Dérivés d'indolizine de formule générale (I) tels que définis à l'une
quelconque des revendications 1 à 10 pour leur utilisation en tant que
médicament.

14. Médicaments comprenant les dérivés d'indolizine de formule générale (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10.

5 15. Composition pharmaceutique ou vétérinaire, caractérisée en ce qu'elle contient comme principe actif au moins un dérivé d'indolizine de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier, en association avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.

10 16. Utilisation d'un dérivé d'indolizine de formule générale (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des syndromes pathologiques du système cardio-vasculaire en particulier dans le traitement de l'angine de poitrine, de l'hypertension, de l'arythmie ventriculaire ou supraventriculaire, le traitement
15 de l'insuffisance cardiaque, de l'infarctus du myocarde compliqué ou non d'insuffisance cardiaque ou pour la prévention de la mortalité post-infarctus.

17. Utilisation d'un dérivé d'indolizine selon la revendication 16 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'angine de poitrine, de
20 l'hypertension, de l'arythmie ventriculaire ou supraventriculaire, le traitement de l'insuffisance cardiaque, de l'infarctus du myocarde compliqué ou non d'insuffisance cardiaque ou pour la prévention de la mortalité post-infarctus.

104
58

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



PCT

(10) Número de publicación
internacional

WO 2007/0060318 A1

(43) Fecha de publicación internacional
31 Mayo 2007 (31.05.2007)

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2006/002551

(22) Fecha de presentación internacional:
21 Noviembre 2006 (21.11.2006)

(25) Idioma de la presentación:
Francés

(26) Idioma de la publicación:
Francés

(30) Datos de prioridad:
05/11849 23 Noviembre 2005 (23.11.2005) FR

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

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.):
GAUTIER, Patrick [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets Tri E2/300, 20, Avenue Raymond
Aron, F-92160 Antony (FR). MARCHIONNI, David
[FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets Tri
E2/300, 20, Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony
(FR). ROCCON,

Alain [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets Tri
E2/300, 20, Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).
TONNERRE, Bernard [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets Tri E2/300, 20, Avenue Raymond
Aron, F-92160 Antony (FR). WAGNON, Jean [FR/FR]; c/o
Sanofi-Aventis, Département Brevets Tri E2/300, 20,
Avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

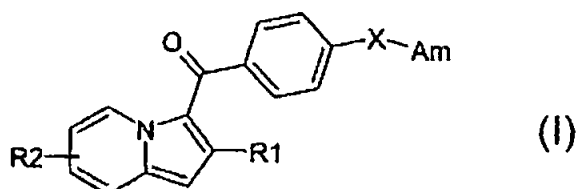
(74) Agente: MOREL-PECHEUX, Muriel; Sanofi-Aventis, 174,
avenue de France, F-75013 París (FR).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG,
AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, 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, MY, MZ,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM,

[Sigue en la página siguiente]

(54) Título: DERIVADOS NUEVOS DE INDOLIZINA, SU PROCESO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES
TERAPÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN



(57) Resumen: Derivados de indolizina de fórmula general (I) en la que, X representa un radical $-(CH_2)_n-$ siendo n un número entero que va de 1 a 6, o un grupo de fórmula $CH_2-Z-(CH_2)_2-$, en la que Z representa un grupo $O(CH_2)_m-$ en la que m es un número entero que va de 0 a 3, R₁ representa un radical alquilo C₁-C₈ lineal, ramificado o cíclico; Am representa un grupo NR₃R₄ en el que R₃ y R₄ son idénticos o diferentes y representan de manera independiente el uno del otro - un átomo de hidrógeno, - un radical alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico, o C₁-C₃ sustituido con un radical cicloalquilo C₃-C₆, - o un radical $(CH_2)_l-O-B$, en el que B representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo $(CH_2)_k$, siendo l y k números enteros $l \geq 2$ y $l+k \leq 6$ o R₃ y R₄ forman junto al átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo de 4 a 6 eslabones que puede contener opcionalmente uno o varios heteroátomos elegidos entre N y O y que contiene opcionalmente uno o varios sustituyentes elegidos entre un radical alquilo C₁-C₈ lineal, ramificado o cíclico, R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₆ lineal, ramificado o cíclico, y sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico.

59

WO 2007/060318 A1

ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, 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).

Publicada:

— Con informe de búsqueda internacional.

— Antes de expirar el plazo previsto para la modificación de las reivindicaciones, se volverá a publicar si se reciben las modificaciones.

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

DERIVADOS NUEVOS DE INDOLIZINA, SU PROCESO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES TERAPÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN.

La presente invención tiene por objeto derivados nuevos de indolizina, su proceso de preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 En los documentos FR 2 341 578 y EP 471 609, se describen derivados de indolizina que poseen propiedades farmacológicas relevantes principalmente propiedades anti-arritmicas debido a que estos derivados se han mostrado capaces de suprimir o de prevenir los trastornos del ritmo ventricular y auricular. La mayoría de los compuestos descritos tienen propiedades electrofisiológicas de las clases 1, 2, 3 y 4
10 de la clasificación de Vaughan-Williams que confieren además de sus propiedades antiarritmicas, propiedades bradicardizantes, anti-hipertensivas y anti-adrenérgicas α y β no competitivas. Estas propiedades hacen que los compuestos en cuestión sean muy útiles en el tratamiento de determinados síndromes patológicos del sistema cardiovascular, en particular, en el tratamiento de la angina de pecho, hipertensión, o
15 arritmia ventricular o supraventricular. Así mismo, estos compuestos se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio complicado o no con insuficiencia cardíaca o para la prevención de la mortalidad post-infarto.

No obstante, estos compuestos presentan el inconveniente de no ser solubles o ser muy poco solubles en agua, en particular, a $\text{pH} \geq 4$ y sobre todo a pH fisiológico.

20 La amiodarona, que es un antiaritmico auricular y ventricular activo por las vías oral e intravenosa, es una molécula insoluble en agua; la disolución inyectable contiene, por lo tanto, disolventes como el polisorbato 80 y el alcohol bencílico. Estos disolventes inducen en el paciente efectos hipotensores e inotropos negativos. La disolución inyectable provoca de esta manera intolerancias venosas locales que se
25 evitan preconizando una inyección central en medio hospitalario especializado.

La dronedarona, derivado benzofurano, que no contiene yodo en su estructura química al contrario que la amiodarona, también es un antiaritmico auricular y ventricular activo por vía oral e intravenosa. Su bajo nivel de solubilidad (solubilidad en agua de $S=0,247$ mg/ml a $\text{pH}=3$) limita notablemente la posibilidad de prepararlo y
30 almacenarlo en forma de producto inyectable.

Este bajo nivel de solubilidad limita notablemente sus posibilidades de ser preparado y almacenado en forma de producto inyectable.

Ahora se ha descubierto, en el marco de la invención, derivados nuevos de la indolizina que presentan una buena solubilidad en agua, conservando, incluso
35 mejorando, sus propiedades farmacológicas principalmente sus propiedades

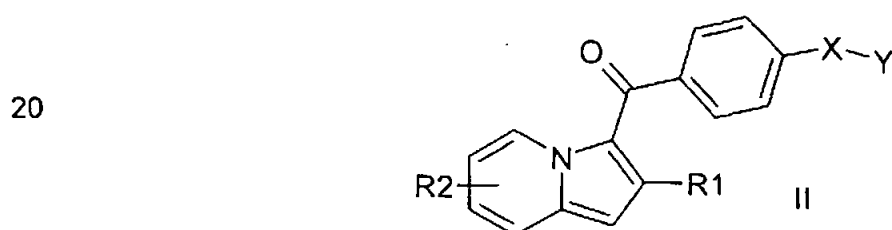
Como ejemplos de sales orgánicas de este tipo, se pueden citar malonato, dodecanoato, oxalato, maleato, fumarato, metanosulfonato, benzoato, ascorbato, pamoato, succinato, hexamato, bismetilensalicilato, etanodisulfonato, acetato, propionato, tartrato, salicilato, citrato, gluconato, lactato, malato, cinamato, mandelato, citraconato, aspartato, palmitato, estearato, itaconato, glicolato, p-aminobenzoato, glutamato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato y teofilina acetato así como las sales formadas a partir de un aminoácido tal como la sal de lisina o de histidina.

Como sales inorgánicas de este tipo, se pueden citar clorhidrato, bromhidrato, sulfato, sulfamato, fosfato y nitrato.

Más particularmente, la invención se refiere a derivados de indolizina tales como se han definido más arriba caracterizados porque la sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico se elige entre el oxalato y el clorhidrato.

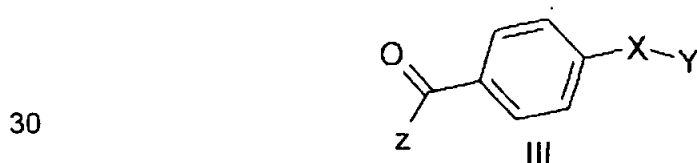
La invención tiene también por objeto la preparación de los compuestos de fórmula (I).

La presente invención se refiere así al proceso de preparación de los derivados de fórmula (I) tales como se han definido más arriba que comprende la reacción de una amina H-Am sobre un compuesto representado por la fórmula (II):

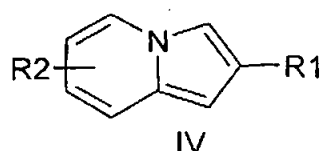


en la que Y representa un átomo de halógeno y los demás sustituyentes son tales como se han definido anteriormente.

La invención también se refiere a un proceso que comprende un proceso de preparación del compuesto de fórmula (II) tal como se ha definido más arriba y que comprende la reacción de un compuesto representado por la fórmula (III):

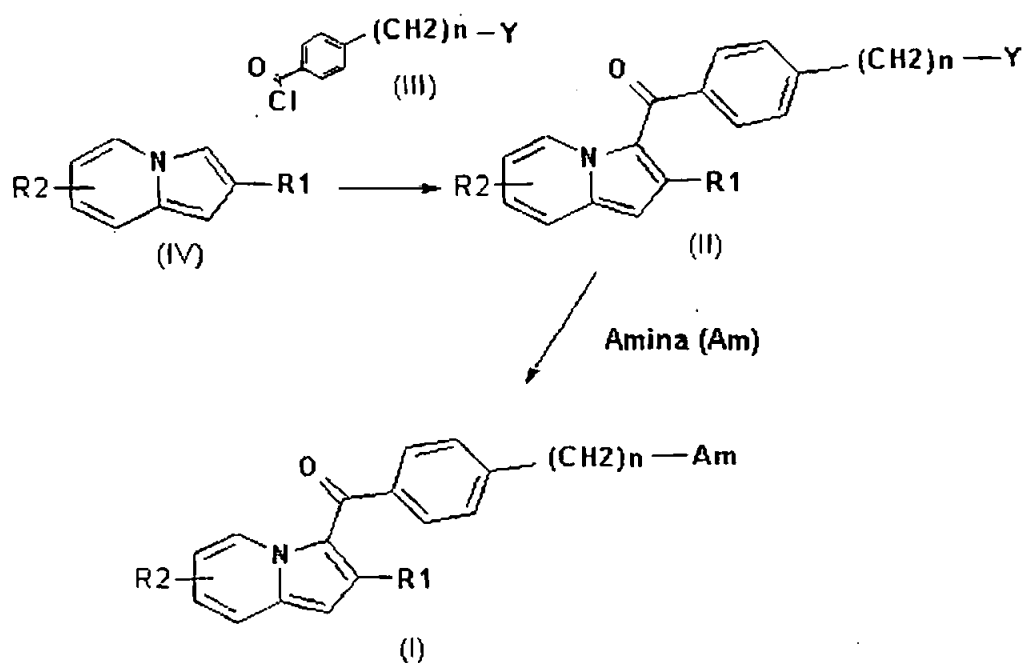


sobre un compuesto representado por la fórmula (IV):



Así, según la invención los compuestos de fórmula (I) en la que X representa un radical $-(CH_2)_n-$ tal como se ha definido anteriormente se preparan según el esquema de síntesis siguiente:

5



en el que Y representa un halógeno, por ejemplo Cl o Br, y n, los grupos R₁, R₂ y Am tienen los mismos significados que los citados anteriormente.

10 Para la preparación de los compuestos de fórmula (III) se podrá utilizar como referencia el documento EEUU 6949583.

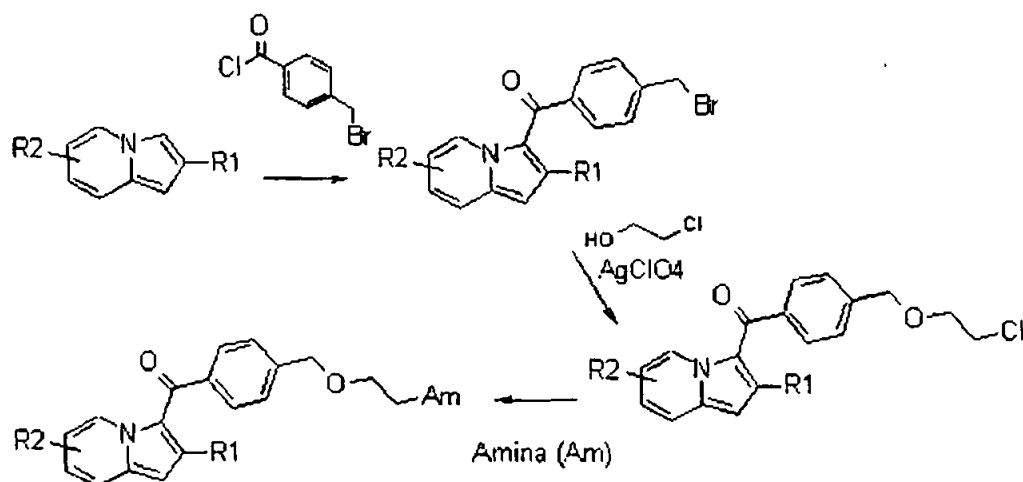
Para la preparación de los compuestos de fórmula (IV) se podrá utilizar como referencia la publicación EUR J. MED. CHEM-CHEMICAL THERAPEUTICA, NOV.-DEC. 1975-10, N°6, p. 579 a 584 y la patente de LABAZ EEUU 4103012.

15 Así mismo, para la preparación de los derivados de indolizina de fórmula (I) que se realiza por condensación de una amina secundaria de fórmula H-Am sobre el derivado clorado de fórmula (II) y para la preparación de los compuestos de fórmula (II) que se realiza por reacción de los compuestos de fórmula (III) sobre los derivados de fórmula (IV), se podrá utilizar como referencia el documento EEUU4103012.

20 Según la invención los compuestos de fórmula (I) cuando X representa un grupo de fórmula CH₂-Z-(CH₂)₂-, en la que Z representa un grupo O(CH₂)_m- tal como

65

se ha definido anteriormente, podrán referirse al documento EEUU 6949583 y a Monatsh.chem.;129;3;1998;309-318., así como al esquema de síntesis siguiente:



5 en el que los grupos R₁, R₂ y Am tienen los mismos significados que los citados anteriormente.

La invención también tiene por objeto una composición farmacéutica o veterinaria, caracterizada porque contiene como principio activo al menos un derivado de indolizina de fórmula (I) tal como se ha definido más arriba, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este último, en asociación con un vehículo farmacéutico o un excipiente apropiado.

Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica o rectal. Preferentemente, las composiciones se presentan en forma inyectable habida cuenta de las buenas características de solubilidad de los derivados de la invención.

En lo que se refiere a la unidad de administración, ésta puede tener la forma, por ejemplo, de un comprimido, gragea, cápsula, polvo, suspensión, jarabe o también gránulos para la administración oral, de un supositorio para la administración rectal o de una disolución para la administración parenteral.

Las composiciones farmacéuticas de la invención podrán comprender, por unidad de administración, por ejemplo de 50 a 500 mg en peso de ingrediente activo para la administración oral, de 50 a 200 mg de ingrediente activo para la administración rectal y de 50 a 150 mg de ingrediente activo para la administración parenteral.

Según la vía de administración elegida, las composiciones farmacéuticas o veterinarias de la invención se prepararán asociando al menos uno de los compuestos de fórmula (I) o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este compuesto con un excipiente apropiado, pudiendo estar constituido este último por ejemplo por al menos un ingrediente seleccionado de entre las sustancias siguientes:

5 lactosa, almidones, talco, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido algínico, sílice coloidal, agua destilada, alcohol bencílico o agentes edulcorantes.

Cuando se trata de comprimidos, éstos pueden tratarse de manera que presenten una actividad prolongada o retardada y que liberen de manera continua una

10 cantidad predeterminada del principio activo.

La invención también se refiere a derivados de indolizina de fórmula general (I) tales como se han definido más arriba para su utilización como medicamentos. La presente invención se refiere así a medicamentos que comprenden los derivados de indolizina de fórmula general (I) tales como se han definido más arriba.

15 Los derivados de indolizina de fórmula general (I) de la presente invención tales como se han definido más arriba pueden ser útiles para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de los síndromes patológicos del sistema cardiovascular. Los derivados de indolizina de fórmula general (I) de la presente invención tales como se han definido más arriba pueden ser útiles más particularmente

20 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la angina de pecho, hipertensión, arritmia ventricular, arritmia supraventricular, en particular fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio complicado o no con insuficiencia cardíaca o para la prevención de la mortalidad post-infarto.

Los resultados de los ensayos farmacológicos efectuados con el fin de

25 determinar las propiedades de los compuestos de la invención sobre el sistema cardiovascular se presentan a continuación.

I. Arritmias ventriculares

El objetivo de este ensayo es determinar la capacidad de los compuestos de la invención para asegurar una protección contra las arritmias provocadas por

30 reperfusión de una arteria coronaria previamente isquemiada. A este efecto, se utilizó el método publicado por MANNING A.S. et al. en Circ. Res. 1984, 55: 545-548 modificado como sigue:

En primer lugar, se anestesian las ratas, repartidas en lotes, con pentobarbital sódico (60mg/kg por vía intraperitoneal) y se les intuba con el fin de mantenerlas con

35 respiración asistida.

Se les pone una cánula en la vena yugular para administración intravenosa, un catéter en una arteria carótida para medir la presión arterial así como electrodos cutáneos para medir el ECG. Después de equilibrar los parámetros, se administra una dosis intravenosa del compuesto a estudiar y 5 minutos más tarde, después de realizar una toracotomía, se pone un bucle de ligadura alrededor de la arteria coronaria descendiente anterior izquierda, muy cerca de su origen. Se provoca la oclusión de esta arteria durante 5 minutos por tracción sobre las extremidades de la ligadura. La reperusión se obtiene relajando la tensión.

Se evalúan las arritmias inducidas por esta reperusión.

Un ensayo análogo se practicó después de la administración oral del compuesto. En este caso, el compuesto a estudiar se administra de 60 a 120 minutos antes de la ligadura de la arteria coronaria descendiente anterior izquierda.

Los resultados de estos ensayos mostraron que los compuestos de la invención, administrados a dosis comprendidas entre 0,3 y 10 mg/kg por vía intravenosa y 30 a 100 mg/kg por vía oral protegen de manera significativa, incluso total, a los animales tratados frente a las arritmias ventriculares.

II. Propiedades antiadrenérgicas

El objetivo de este ensayo es determinar la capacidad de los compuestos de la invención para reducir el incremento de la presión sanguínea inducido por la fenilefrina (efecto anti- α) y la aceleración de la frecuencia cardíaca inducida por la isoprenalina (efecto anti- β) en perros anestesiados previamente con pentobarbital y cloralosa.

En primer lugar, se determina para cada perro la dosis de fenilefrina (5 μ g/kg) que provoca un incremento de la presión arterial comprendido entre 25 y 40 mm Hg y la dosis de isoprenalina (0,5 ó 1 μ g/kg) que deberá producir un incremento de la frecuencia cardíaca comprendido entre 40 y 110 latidos/minuto.

Se inyectan alternativamente cada 10 minutos las dosis de fenilefrina y de isoprenalina determinadas de esta manera y después de obtener 2 respuestas de referencia sucesivas, se administra una dosis del compuesto a estudiar por vía intravenosa

30 - Efecto anti- α

Se registra el porcentaje de reducción, por el compuesto de la invención, de la hipertensión provocada comparativamente con la hipertensión de referencia obtenida antes de la inyección de este compuesto.

35

- Efecto anti- β

Se registra el porcentaje de reducción, por el compuesto a estudiar, de la aceleración provocada de la frecuencia cardíaca.

Los resultados de estos ensayos muestran que a dosis de 3 y 10 mg/kg, los
5 compuestos de la invención presentan efectos anti- α y/o anti- β que se traducen en reducciones de la hipertensión provocada y/o del incremento provocado de la frecuencia cardíaca, que llegan hasta el 50%.

III. Arritmias auriculares

El objetivo de este ensayo es evaluar la eficacia de los compuestos de la
10 invención frente a la arritmia auricular (vulnerabilidad auricular izquierda) inducida por extra-estímulos en cerdos anestesiados según el método descrito en Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2001; 363: 166-174.

Los compuestos a estudiar se administran a la dosis de 3 mg/kg en perfusiones intravenosas lentas de 5 minutos. Los parámetros hemodinámicos y
15 electrocardiográficos así como los periodos refractarios auriculares derecho e izquierdo se determinan antes y después de la administración del compuesto a estudiar.

A la dosis de 3 mg/kg los compuestos de la invención producen generalmente la abolición del 100% de los episodios no sostenidos de fibrilación o palpitación
20 auricular inducidos por los extra-estímulos precoces. A esta dosis, se observan incrementos significativos de los periodos refractarios efectivos auriculares para diferentes valores basales del periodo cardíaco.

IV. Efectos en los canales iónicos cardíacos

El objetivo de este ensayo es investigar los efectos de los compuestos de la
25 invención sobre los canales iónicos cardíacos.

Los compuestos de la invención (1 a 5 μ M) inhiben las permeabilidades de los canales de genes humanos hERG (IK_r) y hKv1.5 (IK_{ur}) expresados en la línea celular CHO (Chinese hamster ovary). También inhiben las corrientes naturales de los canales sódico (INa), cálcico (ICa_L) y potásico activados por la acetilcolina (IK_{ACh}) y
30 dependientes de ATP (IK_{ATP}) de los cardiomiocitos de cobaya, y los canales potásicos (I_{to} e I_{sus}) de los cardiomiocitos de rata.

Los compuestos de la invención son, por lo tanto, inhibidores de múltiples canales iónicos cardíacos.

V. Toxicidad

Se vio que la toxicidad de los compuestos de la invención es compatible con su utilización en terapéutica.

VI. Solubilidad.

5 Los ensayos de solubilidad de los compuestos de la invención se realizan a $\text{pH} \geq 4$ (a partir de un tampón fosfato $\text{pH}=6$ 0,1M) mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) utilizando un gradiente H_2O / CH_3CN / $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ respecto a una muestra de referencia (una disolución diluida del producto a ensayar que sirve de patrón interno).

10 Los resultados de solubilidad S y de pH se presentan en la tabla siguiente y se expresan en mg/ml.

Generalmente los compuestos de fórmula (I) de la presente invención presentan una solubilidad superior o igual a 1 mg/ml a $\text{pH} \geq 4$, pudiendo tener algunos de ellos una solubilidad superior a 8 mg/ml incluso a 10 mg/ml.

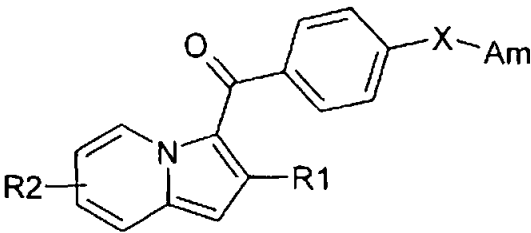
15

70

TABLA DE LOS EJEMPLOS

5

10

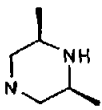
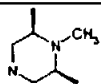
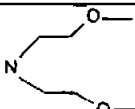
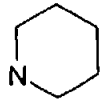


Con X= (CH2)n

15

compuesto n°	sal	n	R1	R2	Am	S /pH
1	clorhidrato	3	C4H9	H		8,81/5,4
2	oxalato	3	C2H5	H		7,47/4,07
3	clorhidrato	3	nC3H7	H		>10/5,82
4	oxalato	4	C4H9	H		>10/4,10
5	oxalato	4	C2H5	H		>10/3,96
6	clorhidrato	4	nC3H7	H		>10/5,79
7	clorhidrato	3	C4H9	H		8,57/5,65
8	clorhidrato	3	C2H5	H		8,6/5,82
9	clorhidrato	3	C3H7	H		5,29/5,82
10	clorhidrato	4	C4H9	H		>10/5,81
11	clorhidrato	4	C2H5	H		>10/5,82
12	clorhidrato	3	ipr	H		1,2/4,3
13	clorhidrato	3	CH3	H		1,61/7,2
14	oxalato	4	ipr	H		2,33/4,10
15	clorhidrato	4	-CH3	H		1,56/6,33
16	clorhidrato	4	C3H7	H		>10/5,81
17	clorhidrato	3	C4H9	H		>10/4,88
18	clorhidrato	3	C2H5	H		6,51/5,42
19	clorhidrato	3	C3H7	H		4,07/5,27
20	oxalato	4	C4H9	H		2,95/4,02
21	oxalato	4	C2H5	H		6,9/4,08
22	oxalato	4	C3H7	H		4,08/4,58
23	clorhidrato	3	C4H9	H		>10/6,06
24	oxalato	3	C2H5	H		5,92/4,51
25	clorhidrato	3	ipr	H		1,71/6,4
26	clorhidrato	3	CH3	H		1,49/7,14

82

compuesto n°	sal	n	R1	R2	Am	S /pH
39	clorhidrato	3	C4H9	H		>10/4,22
40	clorhidrato	3	C4H9	H		9,93/4,3
41	oxalato	3	C4H9	H		7,19/3,95
42	oxalato	3	C4H9	H		1,66/5,18

5

compuesto n°	sal	n	R1	R2 En posición 6	Am	S /pH
43	clorhidrato	3	C4H9	CH3		4,46/5,65
44	clorhidrato	3	C4H9	C2H5		>10/6,05
45	clorhidrato	3	C4H9	CH3		5,8/5,95
46	clorhidrato	3	C4H9	C2H5		8,92/5,92

Los Ejemplos, no limitativos siguientes, ilustran la preparación de los compuestos y composiciones de la invención:

Los espectros de resonancia magnética de protón (RMN ^1H), tales como se han descrito anteriormente, se registran a 200 MHz en DMSO- d_6 , utilizando el pico del DMSO- d_6 como referencia.

Los desplazamientos químicos δ se expresan en partes por millón (ppm). Las señales observadas se expresan así: s: singlete; se: singlete ancho; d: doblete; d.d: doblete desdoblado; t: triplete; td: triplete desdoblado; q: cuádruplete; qui: quintuplete; m: masivo; mt: multiplete; sxt: sextuplete.

10

Ejemplo 1 Clorhidrato de (2-butil-6-etilindolizina-3-il){4-[3-(dipropilamino)propil]fenil}metanona (compuesto 44)

a) 1-bromohexano-2-ona

A una disolución de 58,6 g (0,976 moles) de urea en 210 ml de ácido acético, se añaden lentamente a temperatura ambiente 60 g (0,599 moles) de 2-hexanona. Se enfría el medio a 0 °C mediante un baño de hielo, se añaden gota a gota 33 ml de bromo (0,640 moles) y se agita 18 horas a temperatura ambiente. Se vierte sobre agua (1.500 ml), se extrae con cloruro de metileno, se lava la fase orgánica con una disolución de hidrógenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra la disolución.

20

El resto se destila bajo presión reducida. De esta manera, se recuperan 76 g del compuesto esperado (punto de ebullición: 80-90 °C /18mm de Hg) contaminado con un poco de su isómero, 3-bromohexanona (6 %).

b) Bromuro de N-(hexanona-2-il)metil-2-etil-5-piridinio

Se añaden lentamente 21,6 g (0,178 moles) de 5-etil-2-metilpiridina a 40 g de bromo-1-hexanona-2 (0,223 moles) y se agita 3 horas a temperatura ambiente. Se obtiene un medio viscoso que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

25

c) 2-butil-6-etil-indolizina

A una disolución del producto descrito anteriormente en 300 ml de etanol, se añade gota a gota una disolución de 65 g de trietilamina en 370 ml de etanol y se lleva a reflujo 18 horas. Se concentra en vacío, se recoge con acetato de etilo, se lava con agua, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. Se purifica mediante cromatografía flash en sílice (eluyente: heptano/Cloruro de metileno 50/50). De esta manera, se obtienen 15 g del compuesto deseado en forma de un aceite amarillo.

30

35

54

Rendimiento : 34 %.

d) (2-butil-6-etilindolizin-3-il){4-(3-cloropropil)fenil}metanona

Se calienta a 50 °C durante 18 horas una mezcla de 5 g (27 mmoles) del compuesto obtenido en la etapa precedente y de 5,9 g (27 mmoles) de cloruro de 4-(3-cloropropil)benzoilo. Se recoge con agua, se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con una disolución de carbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. Se purifica mediante cromatografía flash en alúmina (eluyente: heptano/cloruro de metileno 50/50). De esta manera, se obtienen 8 g del compuesto deseado en forma de un aceite.

10 Rendimiento : 76 %

e) (2-butil-6-etilindolizin-3-il){4-[(3-(dipropilamino)propil)fenil]metanona

En un reactor, se disuelven 4 g (10,4 mmoles) del compuesto obtenido en la etapa precedente en 50 ml de metilisobutilcetona y se añaden a este medio de reacción, 2,7 g (27 mmoles) de dipropilamina, 0,31 g (2 mmoles) de yoduro de sodio y se calienta a 110 C durante 48 horas. Se vierte en agua, se extrae con diclorometano, se lava con una disolución de hidrógenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. Se purifica mediante cromatografía flash en alúmina (eluyente: Cloruro de metileno-acetato de etilo 80/20). De esta manera, se obtienen 3,9 g del compuesto deseado.

20 Rendimiento : 84 %

f) Clorhidrato de (2-butil-6-etilindolizin-3-il){4-[3-(dipropilamino)propil]fenil}-metanona

A una disolución del producto descrito anteriormente (3,9 g) en éter (400 ml), se añaden 6,5 ml de una disolución de éter clorhídrico (2 M en éter), se agita 30 minutos y se filtra la sal que precipita. De esta manera, se obtienen 3,7 g del compuesto deseado.

Rendimiento : 88 % Fc = 140,7 °C

Espectro de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm);

0,65 (t: 3H); 0,79 – 1,10 (m : 8H); 1,11 – 1,44 (m : 5H); 1,66 (mt: 4H); 2,03 (mt: 2H); 2,17 (t: 2H); 2,62 (q : 2H); 2,74 (t: 2H); 2,87 – 3,16 (m : 6H); 6,45 (s: 1H); 7,15 (d: 1H); 7,29 – 7,65 (m : 5H); 9,36 (s: 1H); 10,49 (se: 1H)

Siguiendo el proceso descrito anteriormente en el ejemplo 1 pero utilizando los productos de partida apropiados se prepararon los compuestos siguientes:

35 - Clorhidrato de (2-butil-6-metilindolizin-3-il){4-[3-(dipropilamino)propil]fenil}-metanona

Fc=140°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,65 (t: 3H); 0,79 – 1,10 (m : 8H); 1,32 (qui : 2H); 1,66 (m: 4H); 2,03 (mt: 2H); 2,17 (t: 2H); 2,30 (s: 3H); 2,74 (t: 2H); 2,87 – 3,16 (m : 6H); 6,45 (s: 1H); 7,09 (d: 1H); 7,31 – 7,61 (m : 5H); 9,34 (s: 1H);
5 10,60 (se: 1H)

- Clorhidrato de (2-butil-6-metilindolizin-3-il)(4-{3-[etil(propil)amino]propil}fenil)-metanona

Fc=132°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,64 (t: 3H); 0,79 – 1,09 (m : 5H); 1,09 – 1,43 (m : 5H); 1,65 (mt: 2H); 2,01 (mt: 2H); 2,15 (t: 2H); 2,29 (s: 3H);
10 2,74 (t: 2H); 2,85 – 3,21 (m : 6H); 6,44 (s: 1H); 7,08 (d: 1H); 7,25 – 7,65 (m : 5H); 9,33 (s: 1H); 10,57 (se : 1H)

- Clorhidrato de (2-butil-6-etilindolizin-3-il)(4-{3-[etil(propil)amino]propil}fenil)-metanona

15 Fc=148,7°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,64 (t: 3H); 0,79 – 1,10 (m : 5H); 1,10 – 1,44 (m : 8H); 1,65 (mt: 2H); 2,01 (mt: 2H); 2,17 (t: 2H); 2,62 (q : 2H);
20 2,75 (t: 2H); 2,85 – 3,23 (m : 6H); 6,45 (s: 1H); 7,15 (d: 1H); 7,29 – 7,65 (m : 5H); 9,36 (s: 1H); 10,53 (se : 1H)

Ejemplo 2 Oxalato de (2-etilindolizin-3-il){4-[3-(dietilamino)propil]fenil}metanona (compuesto 2)

a) (2-etilindolizin-3-il){4-(3-cloropropil)fenil}metanona

Se calienta a 50 °C durante 18 horas una mezcla de 8 g (55 mmoles) de 2-etilindolizina y de 13,1 g (60 mmoles) de cloruro de 4-(3-cloropropil)benzoilo. Se recoge
25 con agua, se extrae con diclorometano, se lava con una disolución de carbonato de sodio, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. Se purifica mediante cromatografía flash en alúmina (eluyente: ciclohexano/cloruro de metileno 50/50). De esta manera, se obtienen 17 g del compuesto deseado en forma
30 de un aceite. Rendimiento : 94 %.

b) (2-etilindolizin-3-il){4-[3-(dietilamino)propil]fenil}metanona

En un reactor, se disuelven 4 g (12 mmoles) del compuesto obtenido en la etapa precedente en 50 ml de metilisobutilcetona y se añaden a este medio de reacción 2,3 g (31 mmoles) de dietilamina, 0,36 g (2,4 mmoles) de yoduro de sodio y
35 se calienta a 110 C durante 48 horas. Se vierte en agua, se extrae con diclorometano,

se lava con una disolución de hidrógenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. Se purifica mediante cromatografía flash en sílice (eluyente: metanol-cloruro de metileno 10/90). De esta manera, se obtienen 2,9 g del compuesto deseado.

5 Rendimiento : 65 %

c) oxalato de (2-etilindolizin-3-il){4-[3-(dietilamino)propil]fenil}metanona

Se disuelven 2,9 g del producto descrito anteriormente en 40 ml de acetato de etilo y se añaden 0,719 g (1 equivalente) de ácido oxálico. Se filtra la sal que cristaliza. De esta manera, se obtienen 2,9 g del compuesto deseado.

10 Rendimiento : 80 % PF = 160 °C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,98 (t: 3H); 1,15 (t: 6H); 1,96 (m: 2H); 2,20 (q: 2H); 2,74 (t: 2H); 2,90 – 3,19 (m: 6H); 6,54 (s: 1H); 6,93 (t: 1H); 7,21 (t: 1H); 7,31 – 7,58 (sistema AA'-BB': 4H); 7,64 (d: 1H); 9,47 (d: 1H); 8,39 (se: 2H)

15 **Ejemplo 3 Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il){4-[3-(dipropilamino)-propil]fenil}metanona (compuesto 7)**

a) Bromuro de 2-metil-1-(2-oxo-hexil)-piridinio

Se añaden lentamente 30,21 g de 2-picolina (0,32 moles) a 83 g de bromo-1-hexanona-2 (0,46 moles) y se agita 4 horas a temperatura ambiente. Se obtiene un medio viscoso que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

b) 2-butilindolizina

Se disuelve bromuro de N-(hexanona-2-il)metil-piridinio obtenido anteriormente en 100 ml de etanol y se añaden 84 g de hidrógenocarbonato de sodio en disolución en 630 ml de agua. Se calienta el medio de reacción durante 3 h a 110 °C. Se concentra en vacío, se recoge con agua, se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con una disolución de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora a sequedad. Se purifica el producto obtenido en columna de sílice y bajo presión (eluyente: Cloruro de metileno/heptano 20/80). De esta manera, se obtienen 33 g de butil-2-indolizina.

30 Rendimiento : 30 %

c) 2-butilindolizin-3-il){4-(3-cloropropil)fenil}metanona

Se calienta a 50 °C durante 18 horas una mezcla de 9 g (56 mmoles) de 2-butilindolizina y de 12,4 g (57 mmoles) de cloruro de 4-(3-cloropropil)benzoilo. Se recoge con agua, se extrae con diclorometano, se lava con una disolución de carbonato de sodio, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. Se

purifica mediante cromatografía flash en sílice (eluyente: Cloruro de metileno - heptano 80/20). De esta manera, se obtienen 14 g del compuesto deseado en forma de un aceite.

Rendimiento : 77 %

5 d) (2-butilindolizin-3-il){4-[3-(dipropilamino)propil]fenil}metanona

En un reactor, se disuelven 6 g (17 mmoles) del compuesto obtenido en la etapa precedente en 60 ml de metilisobutilcetona y se añaden a este medio de reacción 4,4 g (44 mmoles) de dipropilamina, 0,5 g (3,4 mmoles) de yoduro de sodio y se calienta a 110 °C durante 48 horas. Se vierte en agua, se extrae con diclorometano, se lava con una disolución de hidrógenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad.

Se purifica mediante cromatografía flash en alúmina (eluyente: Cloruro de metileno/metanol 98/2).

De esta manera, se obtienen 6,2 g del compuesto deseado.

15 Rendimiento : 88 %

e) Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il){4-[3-(dipropilamino)propil]fenil}metanona

A una disolución del producto descrito anteriormente (6,2 g) en éter (100 ml), se añaden 11 ml de una disolución de éter clorhídrico (2 M en éter) y se agita 30 minutos. Se concentra en vacío, se recoge con acetato de etilo (60 ml) y se filtra el producto que cristaliza. De esta manera, se obtienen 6,3 g del compuesto deseado.

Rendimiento : 95 % Fc : 115 °C

Espectro de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,64 (t: 3H); 0,78 – 1,12 (m : 8H); 1,33 (qui : 2H); 1,66 (mt: 4H); 2,02 (mt: 2H); 2,20 (t: 2H); 2,74 (t: 2H); 2,85 – 3,15 (m : 6H); 6,50 (s: 1H); 6,92 (t: 1H); 7,20 (t: 1H); 7,30 – 7,57 (sistema AA'-BB' : 4H); 7,62 (d : 1H), 9,45 (d : 1H); 10,60 (se : 1H)

Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il){4-[3-(dipropilamino)propil]fenil}metanona hemihidratado

A una disolución de (2-butilindolizin-3-il){4-[3-(dipropilamino)propil]fenil}metanona (500 g) en acetato de etilo (796 ml), se añaden 11 ml de agua. Sobre esta disolución coloreada enfriada a 10 °C se añade una disolución de éter clorhídrico (2M en éter). Se siembra el medio, a continuación se mantiene tres horas isotérmico. El producto obtenido se filtra, se lava con metilisobutilcetona y se seca.

De esta forma, se obtienen 478,5 g del compuesto deseado.

Rendimiento : 86,3 %

35 El análisis RMN confirma la estructura del compuesto.

78

DSC (Calorimetría diferencial de Barrido, del inglés « Differential Scanning Calorimetry »): Endoterma a 95,2°C correspondiente a la pérdida de agua, seguida de una endoterma a 117,1°C correspondiente a la fusión.

5 Sulfato de (2-butilindolizin-3-il){4-[3-(dipropilamino)propil]fenil}metanona

A una disolución de (2-butilindolizin-3-il){4-[3-(dipropilamino)propil]fenil}metanona (4,19 g) en acetato de etilo (30 ml), a continuación calentada a 70°C se añade una disolución de ácido sulfúrico en acetato de etilo. El medio se enfría a 20°C, a continuación después de una isoterma a esta temperatura, el compuesto obtenido se filtra, se lava y se seca.

De esta forma, se obtienen 4,4 g del compuesto deseado.

Rendimiento: 85 %

El análisis RMN confirma la estructura del compuesto.

DSC: endoterma a 92°C correspondiente a la fusión.

15

Fumarato de (2-butilindolizin-3-il){4-[3-(dipropilamino)propil]fenil}metanona

A una disolución de (2-butilindolizin-3-il){4-[3-(dipropilamino)propil]fenil}metanona (9,5g) en acetato de etilo (39 ml), a continuación calentada a 50°C se añade una disolución de ácido fumárico en acetato de etilo. El medio se enfría a 30°C, se siembra, a continuación se enfría a 5°C. Después de una isoterma a esta temperatura, el compuesto obtenido se filtra y se seca.

De esta forma, se obtienen 9,2g del compuesto deseado.

Rendimiento : 75,8 %

El análisis RMN confirma la estructura del compuesto.

25

DSC: endoterma de fusión a 83,9°C

Siguiendo los procesos descritos anteriormente en los ejemplos 2 ó 3 pero utilizando los productos de partida apropiados se prepararon los compuestos siguientes:

30

Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il){4-[3-(dietilamino)propil]fenil}metanona

Fc=145°C

Espectro de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,65 (t: 3H); 0,99 (sxt: 2H); 1,18 (t : 6H); 1,34 (qui: 2H); 1,99 (mt: 2H); 2,20 (t: 2H); 2,75 (t: 2H); 2,93 - 3,22 (m : 6H); 6,50 (s: 1H); 6,92 (t: 1H); 7,20 (t: 1H); 7,32- 7,57 (sistema AA'-BB': 4H); 7,62 (d : 1H); 9,45 (d: 1H); 10,10 (se: 1H)

35

Clorhidrato de {4-[3-(dietilamino)propil]fenil}(2-propilindolizin-3-il)metanona

29

Fc=152°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,60 (t: 3H); 1,19 - (t: 6H); 1,38 (sxt : 2H); 2,01 (mt: 2H); 2,17 (t: 2H); 2,75 (t: 2H); 2,89 – 3,21 (m : 6H); 6,51 (s: 1H); 6,92 (t: 1H); 7,20 (t: 1H); 7,32 – 7,57 (sistema AA'-BB' : 4H); 7,62 (d : 1H); 9,45 (d: 1H) – 10,52 (se: 1H)

Oxalato de (2-butilindolizin-3-il){4-[4-(dietilamino)butil]fenil}metanona

Fc=102°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,64 (t: 3H); 0,98 (sxt: 2H); 1,17 (t: 6H); 1,33 (qui : 2H); 1,65 (t: 4H); 2,20 (t: 2H); 2,70 (t: 2H); 2,93 – 3,21 (m : 6H); 6,50 (s: 1H); 6,92 (t: 1H); 7,20 (t: 1H); 7,29 – 7,56 (sistema AA'-BB' : 4H); 7,62 (d : 1H); 9,45 (d : 1H)

Oxalato de {4-[4-(dietilamino)butil]fenil}(2-etilindolizin-3-il)metanona

Fc=143°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,98 (t: 3H); 1,15 (t: 6H); 1,64 mt : 4H); 2,20 (q: 2H); 2,72 (t: 2H); 2,89 – 3,19 (m : 6H); 6,53 (s: 1H); 6,92 (t: 1H); 7,20 (t: 1H); 7,29 – 7,57 (sistema AA'-BB' : 4H); 7,63 (d: 1H); 9,45 (d : 1H)

Clorhidrato de {4-[4-(dietilamino)butil]fenil}(2-propilindolizin-3-il)metanona

Fc=133°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,60 (t: 3H); 1,20 (t: 6H); 1,37 (sxt : 2H); 1,68 (mt : 4H); 2,17 (t: 2H); 2,71 (t: 2H); 2,90 – 3,18 (m : 6H); 6,50 (s: 1H); 6,93 (t: 1H); 7,20 (t: 1H); 7,29 – 7,57 (sistema AA'-BB' : 4H); 7,62 (d : 1H); 9,46 (d : 1H) – 10,37 (se 1H)

Clorhidrato de {4-[3-(dipropilamino)propil]fenil}(2-etilindolizin-3-il)metanona

Fc=152°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,89 (t: 6H); 0,98 (t: 3H); 1,65 (mt: 4H); 2,03 (mt: 2H); 2,20 (q: 2H); 2,74 (t: 2H); 2,86 – 3,14 (m : 6H); 6,54 (s: 1H); 6,93 (t: 1H); 7,21 (t: 1H); 7,32 – 7,58 (sistema AA'-BB' : 4H); 7,63 (d: 1H); 9,47 (d : 1H); 10,46 (se: 1H)

Clorhidrato de {4-[3-(dipropilamino)propil]fenil}(2-propilindolizin-3-il)metanona

Fc=122,6°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,60 (t: 3H); 0,89 - (t: 6H); 1,3 (sx : 2H); 1,65 (m: 4H); 1,89 – 2,26 (m : 4H); 2,75 (t: 2H); 2,85 – 3,14 (m : 6H); 6,50 (s: 1H); 6,92 (t: 1H); 7,20 (t: 1H); 7,32 – 7,57 (sistema AA-BB : 4H); 7,62 (d : 1H); 9,45 (d: 1H) – 10,47 (singlete ancho: 1H)

Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il){4-[4-(dipropilamino)butil]fenil}metanona

80

Fc=117°C

Espectro de R.M.N. ^1H (250 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,64 (t: 3H); 0,79 – 1,08 (superposición de multipletes : 8H); 1,31 (qui : 2H); 1,48 – 1,89 (superposición de multipletes : 8H) ; 2,18 (mt: 2H); 2,70 (mt: 2H); 2,78 – 3,17 (superposición de multipletes : 6H); 6,48 (s: 1H); 6,92 (t: 1H); 7,21 (t : 1H); 7,35 (d : 2H); 7,48 (d: 2H); 7,60 (d: 1H); 9,45 (d: 1H); 10,56 (señal ancha: 1H)

Clorhidrato de {4-[4-(dipropilamino)butil]fenil}(2-etilindolizin-3-il)metanona

Fc=130°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,89 (t: 6H); 0,98 (t: 3H); 1,67 (mt: 8H); 2,21 (q: 2H); 2,71 (t : 2H); 2,81 – 3,19 (m : 6H); 6,53 (s: 1H); 6,93 (t : 1H); 7,20 (t: 1H); 7,29 - 7,57 (sistema AA'-BB' : 4H); 7,63 (d: 1H); 9,45 (d: 1H); 10,32 (se : 1H)

Clorhidrato de 4-[3-(dipropilamino)propil]fenil}(2-isopropilindolizin-3-il)metanona

Fc=154°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO- D_6), δ en ppm); 0,89 (t: 6H); 1,03 (d: 6H); 1,64 (mt: 4H); 2,03 (mt: 2H); 2,54 (mt: 1H); 2,75 (t: 2H); 2,84 – 3,17 (m : 6H); 6,58 (s: 1H); 6,89 (t : 1H); 7,17 (t: 1H); 7,39 (d: 2H); 7,55 (d: 2H); 7,62 (d : 1H); 9,32 (d: 1H); 10,54 (s: 1H)

Clorhidrato de {4-[3-(dipropilamino)propil]fenil}(2-metilindolizin-3-il)metanona

Fc=146°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO- D_6), δ en ppm); 0,87 (t : 6H); 1,62 (mt: 4H); 1,83 (s: 3H); 2,01 (mt: 2H); 2,17 (t: 2H); 2,84 – 3,12 (m : 6H); 6,46 (s: 1H); 6,94 (t : 1H); 7,22 (t : 1H); 7,38 (d: 2H); 7,49 (d: 2H); 7,61 (d: 1H); 9,55 (d: 1H); 10,42 (s: 1H)

Oxalato de {4-[4-(dipropilamino)butil]fenil}(2-isopropilindolizin-3-il)metanona

Fc=64°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO- D_6), δ en ppm); 0,86 (t: 6H); 1,00 (d: 6H); 1,40 – 1,78 (m : 8H); 2,53 (mt: 1H); 2,69 (t: 2H); 2,81 – 3,15 (m : 6H); 6,58 (s: 1H); 6,87 (t : 1H); 7,16 (t : 1H); 7,34 (d: 2H); 7,54 (d: 2H); 7,60 (d: 1H); 9,30 (d: 1H)

Clorhidrato de {4-[4-(dipropilamino)butil]fenil}(2-metilindolizin-3-il)metanona

Fc=141,1°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO- D_6), δ en ppm); 0,89 (t: 6H); 1,48 – 1,79 (m : 8H); 1,85 (s: 3H); 2,71 (t : 2H); 2,82 – 3,18 (m : 6H); 6,46 (s: 1H); 6,95 (t : 1H); 7,22 (t : 1H); 7,35 (d : 2H); 7,48 (d: 2H); 7,62 (d : 1H); 9,54 (d: 1H); 10,26 (s: 1H)

Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il){4-[3-(dibutilamino)propil]fenil}metanona

Fc=83°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,65 (t: 3H); 0,80 – 1,11 (m : 8H); 1,17 – 1,73 (m : 10H); 2,01 (mt : 2H) ; 2,20 (t: 2H); 2,74 (t: 2H); 2,90 – 3,16 (m : 6H); 6,50 (s: 1H); 6,92 (t: 1H); 7,20 (t: 1H); 7,32 – 7,57 (sistema AA'BB': 4H); 7,62 (d: 1H); 9,45 (d: 1H); 10,25 (se: 1H)

Clorhidrato de {4-[3-(dibutilamino)propil]fenil}(2-etilindolizin-3-il)metanona

Fc=94,5°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,90 (t: 6H); 0,99 (t: 3H); 1,30 (sxt: 4H); 1,61 (mt: 4H); 2,02 (mt: 2H); 2,21 (q: 2H); 2,75 (t: 2H); 2,87 – 3,18 (m : 6H); 6,55 (s: 1H); 6,94 (t : 1H); 7,22 (t : 1H) – 7,31 – 7,59 (sistema AA'-BB': 4H); 7,64 (d: 1H); 9,45 (d: 1H); 10,48 (se: 1H)

Clorhidrato de {4-[3-(dibutilamino)propil]fenil}(2-propilindolizin-3-il)metanona

Fc=120,6°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,60 (t: 3H); 0,89 (t: 6H); 1,13 – 1,75 (m : 10H) ; 1,87 – 1,25 (m : 4H); 2,74 (t: 2H); 2,88 – 3,15 (m : 6H); 6,50 (s: 1H); 6,93 (t : 1H); 7,20 (t: 1H); 7,31 – 7,57 (sistema AA'-BB' : 4H); 7,62 (d : 1H); 9,45 (d: 1H); 10,44 (se: 1H)

Oxalato de (2-butilindolizin-3-il){4-[4-(dibutilamino)butil]fenil}metanona

Fc=101°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,64 (t: 3H); 0,79 – 1,14 (superposición de multipletes : 8H); 1,14 – 1,45 (multipletes superposición de multipletes : 6H); 1,45 – 1,85 (multipletes superposición de multipletes : 8H); 2,20 (mt: 2H); 2,70 (mt: 2H); 2,87 – 3,20 (superposición de multipletes : 6H); 6,50 (s: 1H); 6,92 (t: 1H); 7,18 (t : 1H); 7,34 (d: 2H) ; 7,49 (d : 2H); 7,61 (d: 1H); 9,44 (d : 1H)

Oxalato de {4-[4-(dibutilamino)butil]fenil}(2-etilindolizin-3-il)metanona

Fc=96-101°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,89 (t: 6H); 0,98 (t: 3H); 1,30 (sxt: 4H); 1,43 – 1,79 (m : 8H); 2,21 (q: 2H); 2,72 (t: 2H); 2,82 – 3,14 (m : 6H); 6,53 (s: 1H); 6,92 (t: 1H); 7,20 (t: 1H); 7,29 – 7,57 (sistema AA'-BB': 4H); 7,63 (d : 1H) ; 9,45 (d: 1H)

Oxalato de {4-[4-(dibutilamino)butil]fenil}(2-propilindolizin-3-il)metanona

Fc=154,6°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,60 (t: 3H); 0,90 (t: 6H); 1,12 – 1,82 (m : 14H) ; 2,17 (t : 2H); 2,71 (t : 2H) 2,84 – 3,18 (m : 6H); 6,50 (s: 1H); 6,93 (t : 1H); 7,20 (t: 1H); 7,29 – 7,57 (sistema AA'-BB': 4H); 7,62 (d : 1H) – 9,45 (d: 1H)

82

Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il)(4-{3-[etil(propil)amino]propil}fenil)metanona
Fc=120°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,65 (t: 3H); 0,81 – 1,10 (m : 5H); 1,11 – 1,45 (m : 5H); 1,65 (mt: 2H); 2,01 (mt: 2H); 2,20 (t: 2H); 2,74 (t: 2H);
5 2,86 – 3,21 (m : 6H); 6,50 (s: 1H); 6,92 (t: 1H); 7,20 (t: 1H); 7,31 – 7,57 (sistema AA'-BB' : 4H); 7,62 (d : 1H); 9,45 (d : 1H); 10,53 (se : 1H)

Oxalato de (2-etilindolizin-3-il)(4-{3-[etil(propil)amino]propil}fenil)metanona
Fc=160°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,89 (t: 3H); 0,98 (t: 3H);
10 1,15 (t: 3H); 1,56 (mt: 2H); 1,97 (mt: 2H); 2,20 (q: 2H); 2,73 (t : 2H); 2,86 – 3,19 (m : 6H); 6,54 (s: 1H); 6,93 (t : 4H); 7,21 (t : 1H); 7,30 – 7,58 (sistema AA'-BB' : 4H); 7,63 (d: 1H) 9,47 (d: 1H); 5,40 – 7,31 (se: 2H)

Clorhidrato de (4-{3-[etil(propil)amino]propil}fenil)(2-isopropilindolizin-3-il)metanona
15 Fc=130°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO- D_6), δ en ppm); 0,87 (t : 3H); 1,00 (d: 6H); 1,16 (t : 3H); 1,62 (mt: 2H); 2,00 (mt: 2H); 2,53 (mt: 1H); 2,73 (t : 2H); 2,84 – 3,17 (m : 6H); 6,57 (s: 1H); 6,88 (t: 1H); 7,16 (t : 1H); 7,38 (d: 2H); 7,55 (d: 2H); 7,61 (d: 1H); 9,32 (d : 1H); 10,48 (s: 1H)

Clorhidrato de (4-{3-[etil(propil)amino]propil}fenil)(2-metilindolizin-3-il)metanona
20 Fc=147,9°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,89 (t: 3H); 0,98 (t: 3H);
25 1,15 (t: 3H); 1,56 (m: 2H); 1,97 (m: 2H); 2,20 (q: 2H); 2,73 (t : 2H); 2,86 – 3,19 (m : 6H); 6,54 (s: 1H); 6,93 (t : 4H); 7,21 (t : 1H); 7,30 – 7,58 (sistema AA'-BB' : 4H); 7,63 (d: 1H) 9,47 (d: 1H); 5,40 – 7,31 (señal ancha: 2H)

Oxalato de (4-{4-[etil(propil)amino]butil}fenil)(2-isopropilindolizin-3-il)metanona
Fc=136°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO- D_6), δ en ppm); 0,89 (t: 3H); 1,03 (d: 6H); 1,17 (t : 3H); 1,47 – 1,80 (m : 6H); 2,55 (mt: 1H); 2,72 (t: 2H); 2,84 – 3,19 (m :
30 6H); 6,58 (s: 1H); 6,88 (t: 1H); 7,17 (t: 1H); 7,35 (d : 2H); 7,54 (d: 2H); 7,62 (d : 1H); 9,31 (d: 1H); 5,50 – 8,00 (se : 2H)

Clorhidrato de (4-{4-[etil(propil)amino]butil}fenil)(2-metilindolizin-3-il)metanona
Fc=141,1°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO- D_6), δ en ppm); 0,89 (t: 3H); 1,20 (t:
35 3H); 1,43 – 1,79 (m : 6H); 1,86 (s: 3H); 2,71 (t : 2H); 2,82 – 3,22 (m : 6H); 6,46 (s: 1H);

6,95 (t : 1H); 7,22 (t : 1H); 7,35 (d : 2H); 7,48 (d: 2H); 7,62 (d : 1H); 9,55 (d: 1H); 10,30 (s: 1H)

Clorhidrato de (4-{3-[etil(propil)amino]propil}fenil)(2-propilindolizin-3-il)metanona
Fc=108,7°C

- 5 Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,60 (t: 3H); 0,89 - (t: 3H); 1,19 (t : 3H) ;1,38 (sxt: 2H); 1,64 (mt: 2H); 1,89 – 2,26 (m : 4H); 2,75 (t: 2H); 2,85 – 3,21 (m : 6H); 6,51 (s: 1H); 6,93 (t : 1H); 7,20 (t: 4H); 7,31 – 7,58 (sistema AA'-BB': 4H); 7,62 (d : 1H) – 9,45 (d: 1H) – 10,38 (se : 1H))

- 10 Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il)(4-{4-[etil(propil)amino]butil}fenil)metanona
Fc=125°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,63 (t: 3H); 0,77 – 1,10 - (m: 5H); 1,11 – 1,45 (m : 5H); 1,67 (mt: 6H); 2,19 (t: 2H); 2,70 (t : 2H); 2,82 – 3,21 (m : 6H); 6,50 (s: 1H); 6,91 (t : 1H); 7,19 (t : 1H); 7,29 – 7,55 (sistema AA'-BB' : 4H); 7,61 (d: 1H); 9,45 (d: 1H) –10,55 (se: 1H)

- 15 Oxalato de (2-etilindolizin-3-il)(4-{4-[etil(propil)amino]butil}fenil)metanona
Fc=132°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,72 – 1,35 (m : 9H); 1,65 - (se: 6H); 2,20 (q: 2H); 2,70 (se : 2H); 2,82 – 3,21 (m : 6H); 6,54 (s: 1H); 6,93 (t : 1H); 7,20 (t: 1H); 7,27 – 7,57 (sistema AA'-BB' : 4H); 7,63 (d : 1H); 7,63 (d: 1H); 9,45 (d: 1H); 8,20 - 10 (se : 1H)

- 20 Clorhidrato de (4-{4-[etil(propil)amino]butil}fenil)(2-propilindolizin-3-il)metanona
Fc=133°C

- 25 Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,57 (t : 3H); 0,87 (t : 3H); 1,18 (t : 3H); 1,35 (sxt : 2H); 1,65 (m: 6H); 2,14 (t : 2H); 2,69 (t : 2H); 2,80 - 3,18 (m : 6H); 6,49 (s: 1H); 6,91 (t : 1H); 7,19 (t : 1H); 7,27- 7,56 (sistema AA'-BB' : 4H); 7,61 (d : 1H); 9,45 (d : 1H); 10,28 (se : 1H)

Oxalato de (2-butilindolizin-3-il)(4-{3-[butil(propil)amino]propil}fenil)metanona
Fc=142°C

- 30 Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,64 (t : 3H); 0,79 – 1,13 (superposición de multipletes : 8H); 1,14 – 1,45 (superposición de multipletes : 4H); 1,45 – 1,75 (superposición de multipletes : 4H); 1,96 (mt: 2H); 2,20 (mt: 2H); 2,73 (mt: 2H); 2,86 – 3,17 (superposición de multipletes : 6H); 6,51 (s: 1H); 6,92 (t : 1H); 7,20 (t : 1H) ;7,38 (d : 2H); 7,52 (d : 2H); 7,62 (d : 1H); 9,46 (d : 1H)

47

Oxalato de (4-{3-[butil(etil)amino]propil}fenil)(2-butilindolizin-3-il)metanona

Fc=112°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,64 (t : 3H); 0,79 – 1,08 (superposición de multipletes : 5H); 1,15 (t : 3H); 1,23–1,44 (superposición de multipletes : 4H); 1,55 (mt: 2H); 1,97 (mt: 2H); 2,20 (mt: 2H); 2,74 (t : 2H); 2,90–3,20 (superposición de multipletes : 6H); 6,51 (s: 1H); 6,92 (t : 1H) ; 7,21 (t : 1H); 7,39 (d : 2H); 7,52 (d : 2H); 7,62 (d : 1H); 9,46 (d : 1H)

Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il)(4-{3-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]-propil}fenil)metanona

Fc=101°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm) ; 0,34 (mt: 2H); 0,50 – 0,80 (superposición de multipletes : 5H); 0,80 - 1,17 (superposición de multipletes : 6H); 1,33 (qui : 2H); 1,63 (mt: 2H); 2,00 (mt: 2H); 2,20 (mt: 2H); 2,73 (t : 2H); 2,86 – 3,40 (superposición de multipletes : 6H); 6,51 (s: 1H); 6,95 (t : 1H); 7,19 (t : 1H); 7,38 (d : 2H); 7,52 (d : 2H); 7,60 (d : 1H); 9,45 (d : 1H)

Clorhidrato de {4-[4-(propilamino)butil]fenil}(2-propilindolizin-3-il)metanona

Fc=135,3°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO- D_6), δ en ppm); 0,59 (t: 3H); 0,90 (t: 3H); 1,37 (sxt : 2H); 1,50 – 1,80 (m : 6H); 2,16 (t: 2H); 2,57 – 3,04 (m : 6H); 6,50 (s: 1H); 6,92 (t: 1H); 7,20 (t: 1H); 7,35 (d : 2H); 7,50 (d: 2H); 7,62 (d : 1H); 8,92 (s: 2H); 9,45 (d: 1H)

Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il){4-[3-(propilamino)propil]fenil}metanona

Fc=178,2°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO- D_6), δ en ppm); 0,62 (t: 3H); 0,78 – 1,07 (m : 5H); 1,31 (qui : 2H); 1,62 (sxt: 2H); 1,96 (qui: 2H); 2,17 (t: 2H); 2,61 – 2,99 (m : 6H); 6,49 (s : 1H); 6,91 (t : 1H); 7,20 (t: 1H); 7,36 (d: 2H); 7,51 (d: 2H); 7,61 (d: 1H); 8,99 (s: 2H); 9,46 (d : 1H)

Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il){4-[3-(dimetilamino)propil]fenil}metanona

Fc=133,6°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO- D_6), δ en ppm); 0,64 (t: 3H); 0,99 (sxt: 2H); 1,34 (qui: 2H); 2,02 (m: 2H); 2,20 (t: 2H); 2,59 – 2,87 (m : 8H); 3,04 (m: 2H); 6,50 (s: 1H); 6,92 (t: 1H); 7,20 (t: 1H); 7,37 (d: 2H); 7,51 (d: 2H); 7,62 (d : 1H); 9,46 (d : 1H); 10,78 (s: 1H)

Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il)(4-{3-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperacin-1-il]propil}fenil)metanona

MH+= 432,3

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,65 (t: 3H); 0,98 (mt: 2H); 1,17 – 1,48 (superposición multipletes : 8H); 1,93 – 2,32 (superposición multipletes : 4H); 2,75 (t: 2H); 3,13 (mt: 4H); 3,73 (mt: 4H); 6,51 (s: 1H); 6,92 (t: 1H); 7,21 (t: 1H); 7,39 (d: 2H); 7,53 (d: 2H); 7,63 (d: 1H); 9,45 (d: 1H); 9,96 (señal ancha: 2H); 12,06 (señal ancha: 1H)

Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il)(4-{3-[(3*R*,5*S*)-3,4,5-trimetilpiperacin-1-il]propil}fenil)metanona

Fc=191-201°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,65 (t: 3H); 0,98 (mt: 2H); 1,15 – 1,58 (superposición multipletes : 8H); 1,93 – 2,38 (superposición multipletes : 4H); 2,50 – 2,90 (superposición multipletes : 5H); 2,95 – 4,50 (superposición multipletes : 8H); 6,55 (s: 1H); 6,92 (t: 1H); 7,21 (t: 1H); 7,39 (d: 2H); 7,53 (d: 2H); 7,63 (d: 1H); 9,45 (d: 1H); 11,95 (señal ancha: 2H)

Oxalato de (4-{3-[bis(2-metoxietil)amino]propil}fenil)(2-butilindolizin-3-il)metanona

Fc=137-139°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,65 (t: 3H); 0,98 (mt: 2H); 1,33 (mt: 2H); 1,90 (mt: 2H); 2,19 (mt: 2H); 2,69 (mt: 2H); 2,95 (mt: 2H); 3,12 (mt: 4H); 3,26 (s: 6H); 3,55 (mt: 4H); 6,51 (s: 1H); 6,92 (t: 1H); 7,20 (t: 1H); 7,34 (d: 2H); 7,51 (d: 2H); 7,63 (d: 1H); 9,46 (d: 1H)

Oxalato de (2-butilindolizin-3-il)[4-(3-piperidin-1-ilpropil)fenil]metanona

Fc=191-192°C

Espectro de R.M.N. ^1H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,65 (t: 3H); 0,98 (mt: 2H); 1,33 (mt: 2H); 1,53 (mt: 2H); 1,71 (superposición de multipletes : 4H); 2,00 (mt: 2H); 2,20 (mt: 2H); 2,70 (t: 2H); 2,88 – 3,30 (superposición de multipletes : 6H); 6,52 (s: 1H); 6,92 (t: 1H); 7,28 (t: 1H); 7,37 (d: 2H); 7,52 (d: 2H); 7,63 (d: 1H); 9,45 (d: 1H)

Ejemplo 4 Clorhidrato de {4-[4-(dipropilamino)butil]fenil}(2-propilindolizin-3-il)metanona (compuesto 16)

a) (2-propilindolizin-3-il)[4-(4-clorobutil)fenil]metanona

Se calienta a 50 °C durante 18 horas una mezcla de 11 g (69 mmoles) de 2-propil-indolizina y de 15,9 g (69 mmoles) de cloruro de 4-(4-clorobutil)benzoilo. Se

recoge con agua, se extrae con diclorometano, se lava con una disolución de carbonato de sodio, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra a sequedad. Se purifica mediante cromatografía flash en alúmina (eluyente: heptano/Cloruro de metileno 50/50).

- 5 De esta manera, se obtienen 23 g del compuesto deseado en forma de un aceite.

Rendimiento : 94,2 %

b) (2-propilindolizin-3-il){4-[4-(dipropilamino)butil]fenil}metanona

- En un reactor, se disuelven 4 g (11,3 mmoles) del compuesto obtenido en la etapa precedente en 50 ml de metil isobutilcetona y se añaden a este medio de reacción 2,9 g (29,3 mmoles) de dipropilamina, 0,33 g (2,26 mmoles) de yoduro de sodio y se calienta a 110°C durante 72 horas.

- Se vierte en agua, se extrae con diclorometano, se lava con una disolución de hidrógenocarbonato de sodio y se concentra a sequedad. Se purifica mediante cromatografía flash en sílice (eluyente: Cloruro de metileno/metanol 95/5).

De esta manera, se obtienen 3,9 g del compuesto deseado.

Rendimiento : 82,9 %

c) Clorhidrato de (2-propilindolizin-3-il){4-[4-(dipropilamino)butil]fenil}metanona

- A una disolución del producto descrito anteriormente 3,9 g en éter (50 ml), se añaden 7 ml de una disolución de éter clorhídrico (2 M en éter), se agita 30 minutos y se filtra la sal que cristaliza.

De esta manera, se obtienen 3,1 g del compuesto deseado.

Rendimiento : 73 %

Fc = 93°C

- Espectro de R.M.N. ¹H (200 MHz, (DMSO), δ en ppm); 0,60 (t: 3H); 0,90 (t: 6H); 1,38 (sxt : 2H) ; 1,52 – 1,85 (m : 8H); 2,17 (t: 2H) 2,71 (t : 2H); 2,84 – 3,18 (m : 6H); 6,50 (s: 1H); 6,93 (t : 1H); 7,20 (t : 1H); 7,29 – 7,57 (sistema AA'-BB': 4H); 7,62 (d : 1H); 9,45 (d: 1H) – 10,23 (se: 1H)

Los ensayos de solubilidad se efectuaron a pH ≥4 de la manera siguiente.

- Se prepara un tampón fosfato pH 6 0,1M mediante la adición de 6,15 ml Na₂HPO₄ 0,1M con 43,85 ml NaH₂PO₄ 0,1M. La disolución se completa hasta 100 ml con agua filtrada mediante un sistema Millipore (marca registrada).

Referencia (producto a ensayar a una concentración a la que éste último es soluble y que sirve como referencia interna)

Se pesan exactamente aproximadamente 0,2 mg (en una cápsula) y se diluye en 1 ml H₂O/CH₃CN: (50:50) es decir 0,2 mg/ml y se pone la muestra 5 minutos con ultrasonidos.

Muestra del producto a ensayar:

Se pesan exactamente aproximadamente 4 mg (en una cápsula) y se diluye en 400 µl (es decir, 10 mg/ml) de tampón fosfato pH6 (0,1M) y se pone la muestra 5 minutos con ultrasonidos.

-se registra el pH y si el pH es inferior a 4, se añade 1 µl de NaOH 1N (de 1 µl en 1 µl) hasta un pH superior a 4 y se registra el pH nuevo. Se filtra la disolución (0,45 µm) y se diluye, si es necesario, con el tampón fosfato pH6. (Si el producto vuelve a precipitar después de la dilución, no se tiene en cuenta la muestra diluida, se vuelve a coger la disolución madre y se determina la solubilidad a una longitud de onda diferente de λ max. para evitar la saturación de la señal.

Se determina la solubilidad del compuesto mediante HPLC en las condiciones siguientes:

Condiciones experimentales

Instrumento : Cromatógrafo Agilent 1100

Programa Informático: Chemstation

Columna: XTERRA C18 (150 x 4,6 mm ; 3,5 µm)

Eluyente A : H₂O / CH₃CN / CH₃SO₃H : 1.000 / 25 / 1

Eluyente B : H₂O / CH₃CN / CH₃SO₃H : 25 / 1.000 / 1

Gradiente:

Tiempo (min.)	A	B
0	90	10
8	0	100
16	0	100
17-20	90	10

Temperatura de la columna: 30°C

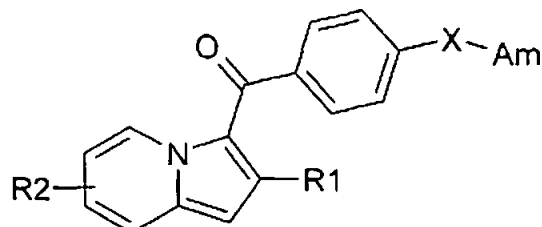
Flujo: 0,8 ml/min.

Detección: λ=230 nm

Volumen de inyección: 5 µL

REIVINDICACIONES**1. Derivados de indolizina de fórmula general (I)**

5



en la que,

10 X representa un radical $-(CH_2)_n-$ siendo n un número entero que va de 1 a 6, o un grupo de fórmula $CH_2-Z-(CH_2)_2-$, en la que Z representa un grupo $O(CH_2)_m-$ en la que m es un número entero que va de 0 a 3,

R₁ representa un radical alquilo C₁-C₈ lineal, ramificado o cíclico;

Am representa un grupo NR₃R₄ en el que R₃ y R₄ son idénticos o diferentes y representan de manera independiente el uno del otro

15

- un átomo de hidrógeno,

- un radical alquilo C₁-C₈ lineal, ramificado o cíclico, o C₁-C₃ sustituido con un radical cicloalquilo C₃-C₈,

- o un radical $(CH_2)_l-O-B$, en el que B representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo $(CH_2)_k$, siendo l y k números enteros $l \geq 2$ y $l+k \leq 6$

20

o R₃ y R₄ forman junto al átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo de 4 a 6 eslabones que puede contener opcionalmente uno o varios heteroátomos elegidos entre N y O y que contiene opcionalmente uno o varios sustituyentes elegidos entre un radical alquilo C₁-C₈ lineal, ramificado o cíclico,

25 R₂ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₈ lineal, ramificado o cíclico,

y sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico.

2. Derivados de indolizina según la reivindicación 1 caracterizados porque X representa un radical $-(CH_2)_n-$ siendo n un número entero que va de 1 a 6.

30 3. Derivados de indolizina según la reivindicación 1 caracterizados porque X representa un radical $-(CH_2)_n-$ siendo n un número entero que va de 3 a 4.

4. Derivados de indolizina según la reivindicación 1 caracterizados porque X representa un grupo de fórmula $CH_2-Z-(CH_2)_2-$, en la que Z representa un grupo $O(CH_2)_m-$ en la que m es un número entero que va de 0 a 3.

35 5. Derivados de indolizina según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4 caracterizados porque R₁ representa un radical alquilo C₁-C₄.

6. Derivados de indolizina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizados porque R_3 y R_4 representan de manera independiente el uno del otro un radical alquilo C_1 - C_4 lineal.

5 7. Derivados de indolizina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 caracterizados porque R_3 y R_4 forman juntos un grupo piperidinilo o piperacinilo que contiene opcionalmente uno o varios radicales metilo.

8. Derivados de indolizina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 caracterizados porque R_2 representa un átomo de hidrógeno.

10 9. Derivados de indolizina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 caracterizados porque la sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico se elige entre el oxalato y el clorhidrato.

10. Derivados de indolizina de fórmula (I) cuyos nombres son los siguientes:

Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il){4-[3-(dietilamino)propil]fenil}metanona

Oxalato de (2-etilindolizin-3-il){4-[3-(dietilamino)propil]fenil}metanona

15 Clorhidrato de {4-[3-(dietilamino)propil]fenil}(2-propilindolizin-3-il)metanona

Oxalato de (2-butilindolizin-3-il){4-[4-(dietilamino)butil]fenil}metanona

Oxalato de {4-[4-(dietilamino)butil]fenil}(2-etilindolizin-3-il)metanona

Clorhidrato de {4-[4-(dietilamino)butil]fenil}(2-propilindolizin-3-il)metanona

Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il){4-[3-(dipropilamino)propil]fenil}metanona

20 Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il){4-[3-(dipropilamino)propil]fenil}metanona hemihidratado

Sulfato de (2-butilindolizin-3-il){4-[3-(dipropilamino)propil]fenil}metanona

Fumarato de (2-butilindolizin-3-il){4-[3-(dipropilamino)propil]fenil}metanona

Clorhidrato de {4-[3-(dipropilamino)propil]fenil}(2-etilindolizin-3-il)metanona

25 Clorhidrato de {4-[3-(dipropilamino)propil]fenil}(2-propilindolizin-3-il)metanona

Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il){4-[4-(dipropilamino)butil]fenil}metanona

Clorhidrato de {4-[4-(dipropilamino)butil]fenil}(2-etilindolizin-3-il)metanona

Clorhidrato de 4-[3-(dipropilamino)propil]fenil}(2-isopropilindolizin-3-il)metanona

Clorhidrato de {4-[3-(dipropilamino)propil]fenil}(2-metilindolizin-3-il)metanona

30 Oxalato de {4-[4-(dipropilamino)butil]fenil}(2-isopropilindolizin-3-il)metanona

Clorhidrato de {4-[4-(dipropilamino)butil]fenil}(2-metilindolizin-3-il)metanona

Clorhidrato de {4-[4-(dipropilamino)butil]fenil}(2-propilindolizin-3-il)metanona

Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il){4-[3-(dibutilamino)propil]fenil}metanona

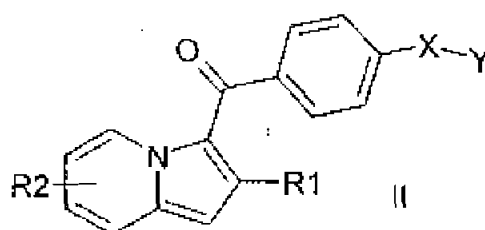
Clorhidrato de {4-[3-(dibutilamino)propil]fenil}(2-etilindolizin-3-il)metanona

35 Clorhidrato de {4-[3-(dibutilamino)propil]fenil}(2-propilindolizin-3-il)metanona

- Oxalato de (2-butilindolizin-3-il){4-[4-(dibutilamino)butil]fenil}metanona
- Oxalato de {4-[4-(dibutilamino)butil]fenil}(2-etilindolizin-3-il)metanona
- Oxalato de {4-[4-(dibutilamino)butil]fenil}(2-propilindolizin-3-il)metanona
- Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il)(4-{3-[etil(propil)amino]propil}fenil)metanona
- 5 Oxalato de (2-etilindolizin-3-il)(4-{3-[etil(propil)amino]propil}fenil)metanona
- Clorhidrato de (4-{3-[etil(propil)amino]propil}fenil)(2-isopropilindolizin-3-il)metanona
- Clorhidrato de (4-{3-[etil(propil)amino]propil}fenil)(2-metilindolizin-3-il)metanona
- Oxalato de (4-[4-[etil(propil)amino]butil]fenil)(2-isopropilindolizin-3-il)metanona
- 10 Clorhidrato de (4-[4-[etil(propil)amino]butil]fenil)(2-metilindolizin-3-il)metanona
- Clorhidrato de (4-{3-[etil(propil)amino]propil}fenil)(2-propilindolizin-3-il)metanona
- Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il)(4-[4-[etil(propil)amino]butil]fenil)metanona
- Oxalato de (2-etilindolizin-3-il)(4-[4-[etil(propil)amino]butil]fenil)metanona
- Clorhidrato de (4-[4-[etil(propil)amino]butil]fenil)(2-propilindolizin-3-il)metanona
- 15 Oxalato de (2-butilindolizin-3-il)(4-{3-[butil(propil)amino]propil}fenil)metanona
- Oxalato de (4-{3-[butil(etil)amino]propil}fenil)(2-butilindolizin-3-il)metanona
- Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il)(4-{3-[(ciclopropilmetil)(propil)amino]propil}fenil)metanona
- Clorhidrato de {4-[4-(propilamino)butil]fenil}(2-propilindolizin-3-il)metanona
- 20 Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il)(4-{3-(propilamino)propil}fenil)metanona
- Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il)(4-{3-(dimetilamino)propil}fenil)metanona
- Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il)(4-{3-[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperacina-1-il]propil}fenil)metanona
- Clorhidrato de (2-butilindolizin-3-il)(4-{3-[(3R,5S)-3,4,5-trimetilpiperacina-1-il]propil}fenil)metanona
- 25 Oxalato de (4-{3-[bis(2-metoxietil)amino]propil}fenil)(2-butilindolizin-3-il)metanona
- Oxalato de (2-butilindolizin-3-il)[4-(3-piperidin-1-ilpropil)fenil]metanona
- Clorhidrato de (2-butil-6-metilindolizin-3-il)(4-{3-(dipropilamino)propil}fenil)metanona
- 30 Clorhidrato de (2-butil-6-etilindolizin-3-il)(4-{3-(dipropilamino)propil}fenil)metanona
- Clorhidrato de (2-butil-6-metilindolizin-3-il)(4-{3-[etil(propil)amino]propil}fenil)metanona

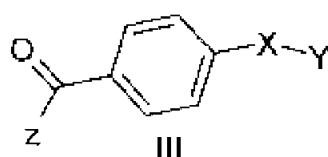
Clorhidrato de (2-butil-6-etilindolizin-3-il)(4-{3-[etil(propil)amino]-propil}fenil)metanona

11. Proceso de preparación de los derivados de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que comprende la reacción de una amina H-Am sobre un compuesto representado por la fórmula (II):

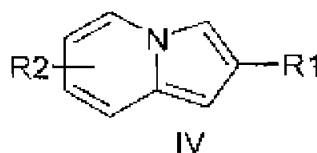


en la que Y representa un átomo de halógeno y los demás sustituyentes son tales como se han definido en las reivindicaciones precedentes.

12. Proceso que comprende un proceso de preparación del compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 11 y que comprende la reacción de un compuesto representado por la fórmula (III):



sobre un compuesto representado por la fórmula (IV):



13. Derivados de indolizina de fórmula general (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su utilización como medicamentos.

14. Medicamentos que comprenden los derivados de indolizina de fórmula general (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

15. Composición farmacéutica o veterinaria, caracterizada porque contiene como principio activo al menos un derivado de indolizina de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este último, en asociación con un vehículo farmacéutico o un excipiente apropiado.

16. Utilización de un derivado de indolizina de fórmula general (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de los síndromes patológicos del sistema cardiovascular en particular en el tratamiento de la angina de pecho, hipertensión, 5 arritmia ventricular o supraventricular, tratamiento de la insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio complicado o no con insuficiencia cardíaca o para la prevención de la mortalidad post-infarto.

17. Utilización de un derivado de indolizina según la reivindicación 16 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la angina de pecho, 10 hipertensión, arritmia ventricular o supraventricular, tratamiento de la insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio complicado o no con insuficiencia cardíaca o para la prevención de la mortalidad post-infarto.

93

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR2006/002551

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61P9/00 A61K31/454		
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 A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 341 578 A (LABAZ SA) 16 September 1977 (1977-09-16) cited in the application the whole document	1-17
A	EP 0 471 609 A (SANOFI; S.A. SANOFI-PHARMA N.V.) 19 February 1992 (1992-02-19) cited in the application the whole document	1-17
☐ 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 24 April 2007		Date of mailing of the international search report 03/05/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P. B. 5819 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gregoire, Ariane

94

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No
PCT/FR2006/002551

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2341578	A	16-09-1977	AR 211887 A1	31-03-1978
			AR 212791 A1	29-09-1978
			AT 358035 B	11-08-1980
			AT 92077 A	15-01-1980
			AU 505894 B2	06-12-1979
			AU 2239477 A	24-08-1978
			CA 1071198 A1	05-02-1980
			CH 617697 A5	13-06-1980
			CH 623322 A5	29-05-1981
			DE 2707048 A1	01-09-1977
			DK 72677 A	20-08-1977
			ES 456039 A1	16-05-1978
			ES 467441 A1	16-10-1978
			FI 770318 A	20-08-1977
			GR 59328 A1	13-12-1977
			IE 44941 B1	19-05-1982
			IT 1085862 B	28-05-1985
			JP 1032954 C	20-02-1981
			JP 52125193 A	20-10-1977
			JP 55019234 B	24-05-1980
			NL 7701678 A	23-08-1977
			NO 770547 A	22-08-1977
			NZ 183377 A	28-04-1980
			OA 5575 A	30-04-1981
			PT 66199 A	01-03-1977
			SE 420314 B	28-09-1981
			SE 7701771 A	20-08-1977
			US 4103012 A	25-07-1978
			YU 42877 A1	21-01-1983
			YU 42791 B1	31-12-1988
			YU 225183 A1	31-10-1984
EP 0471609	A	19-02-1992	AT 145645 T	15-12-1996
			AU 648569 B2	28-04-1994
			AU 8142891 A	13-02-1992
			BR 9103354 A	05-05-1992
			CA 2047773 A1	07-02-1992
			CS 9102427 A3	18-03-1992
			DE 69123304 D1	09-01-1997
			DE 69123304 T2	12-06-1997
			DK 471609 T3	26-05-1997
			ES 2096639 T3	16-03-1997
			FI 913704 A	07-02-1992
			FR 2665444 A1	07-02-1992
			GR 3022593 T3	31-05-1997
			HK 1000108 A1	28-11-1997
			HU 62280 A2	28-04-1993
			HU 9500633 A3	28-12-1995
			IE 912595 A1	12-02-1992
			IL 98991 A	08-12-1995
			JP 2795759 B2	10-09-1998
			JP 4316554 A	06-11-1992
			MA 22249 A1	01-04-1992
			NO 913033 A	07-02-1992
			NZ 239232 A	26-10-1993
			OA 9513 A	15-11-1992
			PL 291334 A1	19-10-1992
			PT 98576 A	30-06-1992

95

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No
PCT/FR2006/002551

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0471609	A	SG 49205 A1	18-05-1998
		SK 283527 B6	11-09-2003
		RU 2095357 C1	10-11-1997
		US 5223510 A	29-06-1993
		ZA 9105934 A	31-03-1993

La demande d'examen préliminaire international doit être présentée directement à l'administration chargée de l'examen préliminaire international qui est compétente ou, si plusieurs administrations sont compétentes, à l'une d'entre elles, au choix du déposant. Le déposant peut indiquer le nom complet ou le code à deux lettres de cette administration au-dessus de la ligne qui suit :

IPEA/ EP

PCT

CHAPITRE II

DEMANDE D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

selon l'article 31 du Traité de coopération en matière de brevets ;

Le soussigné requiert que la demande internationale spécifiée ci-après fasse l'objet d'un examen préliminaire international conformément au Traité de coopération en matière de brevets.

Réservé à l'administration chargée de l'examen préliminaire international

Administration chargée de l'examen préliminaire international	Date de réception de la demande d'examen préliminaire international
---	---

Cadre n° I IDENTIFICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE		Référence du dossier du déposant ou du mandataire FR2007/078
Demande internationale n° PCT/FR 2006/002551	Date du dépôt international (jour/mois/année) 21 NOVEMBRE 2006	Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 23 NOVEMBRE 2005
Titre de l'invention NOUVEAUX DERIVES D'INDOLIZINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS THERAPEUTIQUES LES COMPRENANT		
Cadre n° II DÉPOSANT(S)		
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.) sanofi-aventis 174 Avenue de France 75013 PARIS		n° de téléphone 33 1 53 77 87 13
		n° de télécopieur 33 1 53 77 87 51
		n° sous lequel le déposant est inscrit auprès de l'office
Nationalité (nom de l'État) : FRANCE		Domicile (nom de l'État) : FRANCE
Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.) GAUTIER Patrick c/o sanofi-aventis Département des Brevets 174 Avenue de France 75013 PARIS		
Nationalité (nom de l'État) : FRANCE		Domicile (nom de l'État) : FRANCE
☒ D'autres déposants sont indiqués sur une feuille annexe.		

Formulaire PCT/IPEA/401 (première feuille) (avril 2007)

Voir les notes relatives au formulaire de demande d'examen préliminaire international

Suite du cadre n° II DÉPOSANT(S)

*Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la demande d'examen préliminaire international.**Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)*

MARCHIONNI David
c/o sanofi-aventis
Département des Brevets
174 Avenue de France
75013 PARIS

Nationalité (nom de l'État) :
FRANCE

Domicile (nom de l'État) :
FRANCE

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

ROCCON Alain
c/o sanofi-aventis
Département des Brevets
174 Avenue de France
75013 PARIS

Nationalité (nom de l'État) :
FRANCE

Domicile (nom de l'État) :
FRANCE

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

TONNERRE Bernard
c/o sanofi-aventis
Département des Brevets
174 Avenue de France
75013 PARIS

Nationalité (nom de l'État) :
FRANCE

Domicile (nom de l'État) :
FRANCE

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

WAGNON Jean
c/o sanofi-aventis
Département des Brevets
174 Avenue de France
75013 PARIS

Nationalité (nom de l'État) :

Domicile (nom de l'État) :



D'autres déposants sont indiqués sur une autre feuille annexe.

Cadre n° III MANDATAIRE OU REPRÉSENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

La personne indiquée ci-dessous est ☒ mandataire ☐ représentant commun

et ☐ a été désignée à une date antérieure; elle représente aussi le ou les déposants pour l'examen préliminaire international.

☒ est désignée par la présente; toute désignation antérieure de mandataires ou d'un représentant commun est de ce fait révoquée.

☐ est désignée par la présente, spécialement pour la procédure devant l'administration chargée de l'examen préliminaire international, en sus du ou des mandataires ou du représentant commun désignés antérieurement.

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

BOURON Estelle
sanofi-aventis
Département des Brevets
174 Avenue de France
75013 PARIS
FRANCE

n° de téléphone

33 53 77 87 13

n° de télécopieur

33 53 77 87 51

n° sous lequel le mandataire est inscrit auprès de l'office

☐ Adresse pour la correspondance : cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est ou n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.

Cadre n° IV BASE DE L'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**Déclaration concernant les modifications :***

1. Le déposant souhaite que l'examen préliminaire international commence sur la base suivante :

☒ la demande internationale telle qu'elle a été déposée initialement

la description ☒ telle qu'elle a été déposée initialement
☐ telle qu'elle a été modifiée en vertu de l'article 34

les revendications ☒ telles qu'elles ont été déposées initialement
☐ telles qu'elles ont été modifiées en vertu de l'article 19 (avec, le cas échéant, la déclaration jointe aux modifications)
☐ telles qu'elles ont été modifiées en vertu de l'article 34

les dessins ☐ tels qu'ils ont été déposés initialement
☐ tels qu'ils ont été modifiés en vertu de l'article 34

2. ☐ Le déposant souhaite que les modifications apportées aux revendications en vertu de l'article 19 soient considérées comme écartées.

3. ☐ Lorsque l'administration chargée de l'examen préliminaire international souhaite entreprendre l'examen préliminaire international en même temps que la recherche internationale conformément à la règle 69.1.b), le déposant demande à l'administration chargée de l'examen préliminaire international de différer le commencement de cet examen jusqu'à l'expiration du délai applicable en vertu de la règle 69.1.d).

4. ☐ Le déposant demande expressément que l'examen préliminaire international soit entrepris avant l'expiration du délai applicable en vertu de la règle 54bis.1.a).

* Lorsque aucune case n'est cochée, l'examen préliminaire international commencera sur la base de la demande internationale telle qu'elle a été déposée initialement ou, si l'administration chargée de l'examen préliminaire international reçoit copie des modifications apportées aux revendications en vertu de l'article 19 ou des modifications apportées à la demande internationale en vertu de l'article 34 avant d'avoir commencé à rédiger une opinion écrite ou le rapport d'examen préliminaire international, sur la base de la demande internationale ainsi modifiée.

Langue : l'examen préliminaire international sera effectué en FRANCAIS....., qui est

☒ la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée.

☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale.

☐ la langue de publication de la demande internationale.

☐ la langue de la traduction (qui sera) remise aux fins de l'examen préliminaire international.

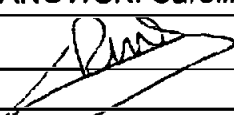
Cadre n° V ÉLECTION D'ÉTATS

Le dépôt de la présente demande d'examen préliminaire international vaut élection de tous les États contractants qui sont désignés et qui sont liés par le chapitre II du PCT.

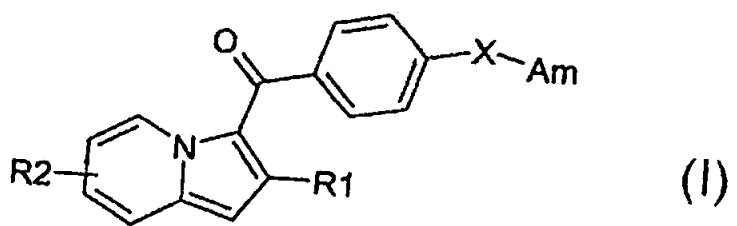
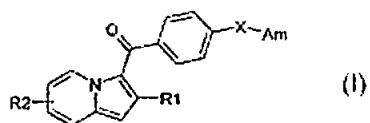
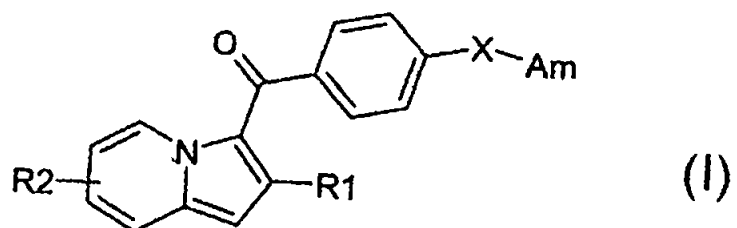
PCT

FEUILLE DE CALCUL DES TAXES

Annexe de la demande d'examen préliminaire international

Demande internationale n° PCT/FR 2006/002551		Réserve à l'administration chargée de l'examen préliminaire international	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire FR2007/078		Timbre à date de l'administration chargée de l'examen préliminaire international	
Déposant sanofi-aventis			
CALCUL DES TAXES PRESCRITES			
1. Taxe d'examen préliminaire		EUR 1 595	P
2. Taxe de traitement (Les déposants de certains États ont droit à une réduction de 75% de la taxe de traitement. Lorsque le déposant a (ou tous les déposants ont) droit à cette réduction, le montant devant figurer sous H est égal à 25% de la taxe de traitement.)		EUR 129	H
3. Total des taxes prescrites Additionner les montants portés dans les cadres P et H et inscrire le résultat dans le cadre TOTAL		EUR 1 724	
		TOTAL	
MODE DE PAIEMENT (Les administrations chargées de l'examen préliminaire international ne permettent pas toutes l'utilisation de ce mode de paiement)			
☒ autorisation de débiter un compte de dépôt auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir plus bas)		☐ espèces	
☐ chèque		☐ timbres fiscaux	
☐ mandat postal		☐ coupons	
☐ traite bancaire		☐ autre (préciser) :	
AUTORISATION DE DÉBITER (OU CRÉDITER) UN COMPTE DE DÉPÔT (Les administrations chargées de l'examen préliminaire international ne permettent pas toutes l'utilisation de ce mode de paiement)			
☒ Autorisation de débiter le total des taxes indiqué ci-dessus.		IPEA/ EP	
☒ (Cette case ne peut être cochée que si les conditions relatives aux comptes de dépôt établies par l'administration chargée de l'examen préliminaire international le permettent) Autorisation de débiter tout montant manquant – ou de créditer de tout excédent – dans le paiement du total des taxes indiqué ci-dessus.		N° de compte de dépôt : 2804.0052	
		Date : 26 SEPTEMBRE 2007	
		Nom : ROMANOWSKI Caroline	
		Signature : 	

Clorhidrato de	(2-butilindolizin-3-il){4-[3-(dietilamino)propil]fenil}metanona
Oxalato de	(2-etilindolizin-3-il){4-[3-(dietilamino)propil]fenil}metanona
Clorhidrato de	{4-[3-(dietilamino)propil]fenil}(2-propilindolizin-3-il)metanona
Oxalato de	{2-butilindolizin-3-il){4-[4-(dietilamino)butil]fenil}metanona
Oxalato de	{4-[4-(dietilamino)butil]fenil}(2-etilindolizin-3-il)metanona



102

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-052437- -00000-0000

Fecha: 2008-05-22 17:18:46 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 37,554
FECHA : MAYO 12 DE 2008

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1075023	12/05/2008	73,795,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
	TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

Col 14775-841-066-J

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-052437- -00000-0000

Fecha: 2008-05-22 17:18:46 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 102

SUPERINTENDENCIA

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 ☐

Edgar Navarro
Firma Responsable

Fecha 22-05-08

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