



No. 08-116976-00004-0000

Fecha: 2010-04-27 11:32:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 52

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

Número del expediente: 08.116.976

Solicitante: LES LABORATOIRES SERVIER

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Apoderado: JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

Título de la nueva creación o denominación del signo: NUEVA FORMA
CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION Y LAS
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LA CONTIENEN

Gaceta: 612

③ **OPOSICIÓN PRESENTADA POR:**

SOLICITANTE

Nombre: GYNOPHARM S.A.

Dirección: Carrera 14 N° 94-44 Piso 7 Torre b

Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA
Lugar de Constitución: BARRANQUILLA

Teléfono: 2 36 84 95 Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☒

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número: 802,006,279-4

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CIELO ANGELA PEÑA
RODRIGUEZ

Dirección: CARRERA 13 No. 119-95

Teléfono: (571)213 12 13 Fax: (571)612 19 79
E-mail: negocios@optimum-co.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 51.940.252 TP 82701

④ **FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:**

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor: _____

Justificación: _____

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo
revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la
misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

FIRMA: _____

C.C. 51.940.252

TP. 82701



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 08 116976

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA
AGOMELATINA, SU PROCEDIMIENTO DE
PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN."

Solicitante : LES LABORATOIRES SERVIER

Opositora : GYNOPHARM S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 612 del 29 de enero de 2010

Yo, **CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. **82701** del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **GYNOPHARM S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGOMELATINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN", cuyo titular es

LES LABORATOIRES SERVIER, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

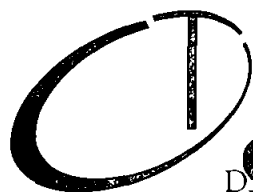
1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular agomelatina. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 31 de octubre de 2008 reivindicando prioridad bajo las solicitudes US20090592411 del 2009-11-24; FR20050008277 del 2005-08-03; US20060497696 del 2006-08-02; y, US20050704984P del 2005-08-03, publicada en Colombia en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 612 del 29 de enero de 2010.

2.2. La solicitud colombiana 08 116976 objeto de la presente oposición, se refiere a Forma cristalina VI de la agomelatina de fórmula (I) caracterizada por el diagrama de difracción X sobre polvo siguiente, medido en un difractómetro Bruker



Optimum

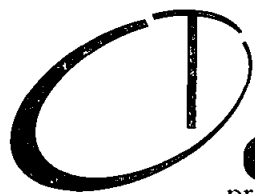
Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

D5000matic (anticatodo de cobre) y expresado en términos de ángulo de Bragg 2 theta y de intensidad relativa (expresada en porcentaje respecto a la línea más intensa); donde la Forma cristalina VI de la agomelatina de fórmula (I) también está caracterizada por el diagrama de espectroscopia infrarroja siguiente : 907,5 cm⁻¹; 866.7 cm⁻¹; 852,8 cm⁻¹; 827,4 cm⁻¹; 754,6 cm⁻¹; 734,6 cm⁻¹; 698,4 cm⁻¹; 672,1 cm⁻¹; 650,9 cm⁻¹; 611,9 cm⁻¹; 588,1 cm⁻¹.

2.3. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: EP0447285 publicada el 18 de septiembre de 1991.

2.4. Ahora bien, el documento D1, particularmente en la descripción proporciona nuevos derivados de alcoxi-1-(2-etil acilamino) naftaleno, el proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen. Como tal este documento anterior D1 en el ejemplo 1 en la página 7 y en las reivindicaciones, ilustra la obtención de cristales de N[2-(7-METOXI NAFT-1-IL) ETIL] ACETAMIDA, como alternativas a la presente como resultado en la búsqueda de nuevas formas cristalinas de los compuestos bioactivos. Ello es una actividad normal y rutinaria de la industria en el ámbito farmacéutico, por lo que para una persona de dicho medio, versada en la materia, le resultaría obvio llegar a la Forma VI. Igualmente, es preciso señalar que no existen pruebas comparativas que



Optimum

Derecho de la Competencia, Propiedad Industrial y Comercio Exterior

probaría que la forma cristalina VI comprende propiedades farmacéuticas inesperadas en comparación con la forma conocida en el arte anterior. Normalmente, una persona versada en el arte trataría de encontrar una forma cristalina alternativa, simplemente mediante la aplicación de las técnicas conocidas de cristalización. El método de llevar a fusión la agomelatina a 110 ° C, seguido de un enfriamiento es una de las técnicas sencillas que la profesión de una persona versada llevaría a cabo sin el conocimiento excesivo, por lo que no implica actividad inventiva. Así las cosas, a partir de lo que evidencia dicho documento D1 del estado de la técnica, cualquier persona versada en la materia puede llegar de manera obvia a conformar el cristal de Forma VI, pues es un proceso simple como bien se define en dicha anterioridad, por lo que la presente solicitud carece de ALTURA o NIVEL INVENTIVO.

2.5. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 08 116976 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con uno de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.6. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.6.1. CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."* A la fecha de prioridad, 3 de agosto de 2005, a partir del documento D1, es posible llegar de manera evidente a la Forma cristalina VI de la agomelatina de fórmula (I) caracterizada por el

diagrama de difracción X, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.7. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*. La solicitud pretendida no cumple con uno de los tres requisitos de patentabilidad.

2.8. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y en consecuencia negar el registro a la solicitud de patente titulada **“NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGLOMELATINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN”**, cuyo titular es **LES LABORATOIRES SERVIER**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 612 del 29 de enero de 2010.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: EP0447285 publicada el 18 de septiembre de 1991.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de GYNOPHARM S.A.
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:

- D1: EP0447285 publicada el 18 de septiembre de 1991.



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,

CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ
C.C. 51'940.252 de Bogotá
T.P.A. 82701 del C.S. de la J.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-116976- -00004-0000

Fecha: 2010-04-27 11:32:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 52

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 32,640
FECHA : ABRIL 27 DE 2010

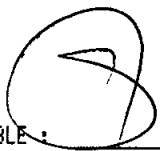
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GYNOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	173531245	12/04/2010	295,000.00
GYNOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	173531256	12/04/2010	295,000.00
GYNOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	173531260	12/04/2010	295,000.00
GYNOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175496020	12/04/2010	295,000.00
GYNOPHARM S.A.	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175496926	12/04/2010	295,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	295,000.00
	TOTAL :	\$ 295,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE: 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

PODER ESPECIAL

Yo, **LUIS PALACIOS ARAGÓN**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **GYNOPHARM S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 82701 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para presentar ante ese Despacho una remisión de información a la solicitud de patente No. 08 116.976, titulada "NUEVA FORMA CRISTALINA VI DE LA AGLOMELATINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN", cuyo titular es **LES LABORATOIRES SERVIER**, publicada en la gaceta No. 612 del 29 de enero de 2010.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de dicha remisión, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en _____ (Colombia) a los **09 ABR 2010** días del mes de ____ de 2010.

GYNOPHARM S.A.

Cédula de Extranjería: No. 319788.
NIT: 802.006.2794
Representante Legal

Acepto:

CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ
C.C. 51'940.252 de Bogotá
T.P.A. 82701 del C.S. de la J.





DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO

Compareció ante el Notario 18 del Circulo de Bogotá.

quien exhibió la C.C. 319788

Expedida en BOG y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente documento son suyas y que el contenido del mismo es cierto.

09 ABR 2010

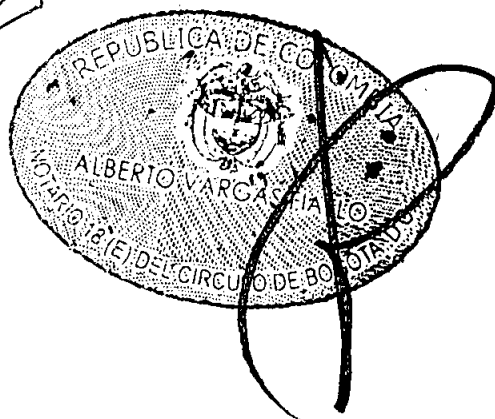
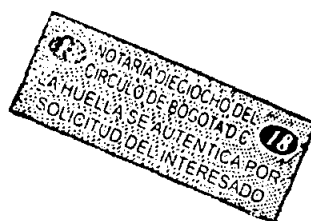
BOGOTA, D.C.

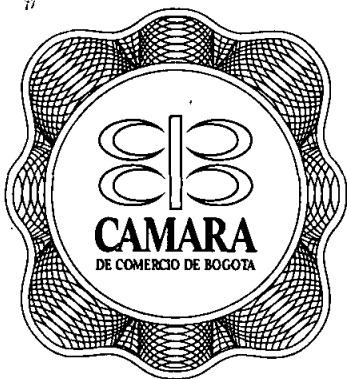
FIRMA



HUELLA DEL INDICE DERECHO

EL NOTARIO





01



* 5 0 2 3 5 0 0 0 *

12

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/04/08

HORA: 15:57:11

OPERACION: 01JES0408254

PAGINA: 1

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

EN JUNTO DE ESTE AÑO SE ELEGIRÁ JUNTA DIRECTIVA DE LA CÁMARA DE COMERCIO. LAS INSCRIPCIONES DE CANDIDATOS DEBEN HACERSE EN LA PRIMERA QUINCENA DE MAYO. PARA INFORMACIÓN DETALLADA DIRIGIRSE A LA SEDE PRINCIPAL O COMUNICARSE AL SIGUIENTE TELEFONO: 3303718-3303716.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON
FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,551 del 17 de Dic/bre de 1997, otorgada en la Notaría 3a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 18 de Dic/bre de 1997 bajo el No. 72,965 del libro respectivo, fue constituida la sociedad-----
anonima denominada GYNOPHARM S.A. -----

C E R T I F I C A T E

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No. Insc o Reg	aaaa/mm/dd
532	1999/03/25	Notaria 3a. de Barranquilla	80,373	1999/04/13

C E R T I F I C A T E

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

GYNOPHARM S.A. -

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 802.006.279-4.

MATRICULA MERCANTIL: 245.470.

C E R T I F I C A

Dirección para notificaciones judiciales:

CR. 49 C No 80 - 125 OF 512.

De la ciudad de Barranquilla.

Correo

electrónico:

mvenegas@gynopharm.com.co

Página Web:

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el

*** CONTINUA ***

**P R E M I O
COLOMBIANO
A LA CALIDAD
DE LA GESTIÓN**

用 戶 實 驗 · 研 究 · 設 計 · 工 程

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/04/08

HORA: 15:57:11

OPERACION: 01JES0408254

PAGINA: 2

16 de Dic/bre de 2047.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: a) La fabricacion de capsulas y otro productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, para uso y consumo humano y veterinario. b) La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal. c) La compra y venta de meterias primas , insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados. d) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos, medicos, quirurgicos, odontologicos y hospitalarios para la salud humana y animal. e) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualesquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c) y d) antes transcritos. f) Prestar los servicios de asesoria y consultoria en las areas administrativa, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de GYNOPHARM S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, cosmeticos y farmaceuticos para uso humano, animal o industrial. g) Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresas o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto; comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las

*** CONTINUA ***

**P R E M I O
COLOMBIANO
A LA CALIDAD
DE LA GESIÓN**

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/04/08

HORA: 15:57:11

OPERACION: 01JES0408254

PAGINA: 4

dos de America (US\$50.000.00), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que se surta la aprobación o celebración del acto. Para enajenar, a cualquier título, bienes inmuebles de la sociedad o constituir gravámenes sobre los mismos, deberá obtener la aprobación de la junta directiva, cualquiera que sea la cuantía de la transacción; o las demás funciones que le correspondan como representante legal por disposición de la ley, de estos estatutos o de la junta directiva. El Gerente General tendrá un suplente, designado por la junta directiva, quien lo reemplazará con idénticas facultades en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal.-----

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 15 del 18 de Febrero de 2008 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Bogotá, de la sociedad:

GYNOPHARM S.A.-----
cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 25 de Febrero de 2008 bajo el No. 137,919 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE: JUNTA DIRECTIVA

Principales

- | | |
|---|--------------------|
| 1. Llobet Poal Manuel | CC.*****14,670,196 |
| 2. Zanatta Reheman Leonardo Andres | CC.*****2,760,271 |
| 3. Munoz Marroquin Diego | CC.*****7,688,292 |
| 4. Montealegre Gonzalez Andres Leonardo | CC.*****79,950,262 |

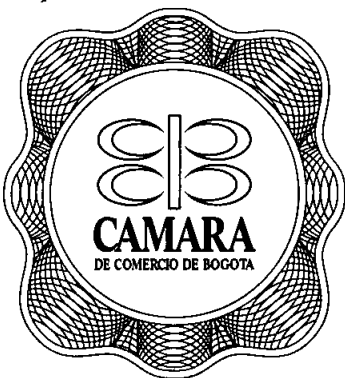
Suplentes

- | | |
|-----------------------------------|--------------------|
| 1. Agudelo Pelaez Luis Hernando | CC.*****14,238,997 |
| 2. Aroca Almanza Arleth Ayelina | CC.*****36,718,415 |
| 3. Penaranda Urbina Adriana Paola | CC.*****53,120,683 |
| 4. tovar Vasquez Ruth | CC.*****52,175,756 |

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 18 del 30 de Octubre de 2003 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Nov/bre de 2003 bajo el No. 107,783 del libro respectivo,

*** CONTINUA ***



01



* 9 0 7 3 5 0 0 2 *

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/04/08

HORA: 15:57:11

OPERACION: 01JES0408254

PAGINA: 5

fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
--------------	----------------

Gerente General.	
Palacios Aragon Luis Alberto	CE.*****319,788

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 49 del 03 de Marzo de 2008 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 11 de Marzo de 2008 bajo el No. 138,342 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente	
Mollajoli Centurion Andres Fernando	CE.*****351,283

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 19 del 30 de Abril de 2009 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: GYNOPHARM S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 27 de Mayo de 2009 bajo el No. 149,314 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
--------------	----------------

Revisor Fiscal.	
PENALOSA AUDITORES & ASOCIADOS S.A.	Ni.*****830,095,635

C E R T I F I C A

Que por Documento Privado del 11 de Mayo de 2009, otorgado en Bogota por Peñalosa Auditores & Asociados S.A. inscrito en esta Cámara de Comercio, el 27 de Mayo de 2009 bajo el Nro 149,315 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

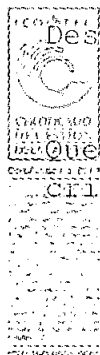
Cargo/Nombre	Identificación
Designado: Revisor Fiscal Ppal	
Padilla Romero Ivan Dario	CC.*****80,025,798

Designado: Revisor Fiscal Suplente	
Gomez Preciado Clara Judith	CC.*****52,544,226

C E R T I F I C A

Que según Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Cámara de Comercio el 23 de Noviembre del 2.000 bajo

*** CONTINUA ***



P R E M I O
COLOMBIANO
ALA CALIDAD
DE LA GESTION

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/04/08

HORA: 15:57:11

OPERACION: 01JES0408254

PAGINA: 6

el No. 1.872 del libro respectivo, consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK C.C. No. 7.463.982, actuando como Presidente y representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A., otorga Poder Especial, Amplio y Suficiente a KAREN JENNIFER FIGUEROA GARCIA C.C. No. 32.-732.070, para que en nombre y representación de la sociedad suscriba todas las declaraciones cambiarias a que esta obligada GYNOPHARM S.A., en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales.-----

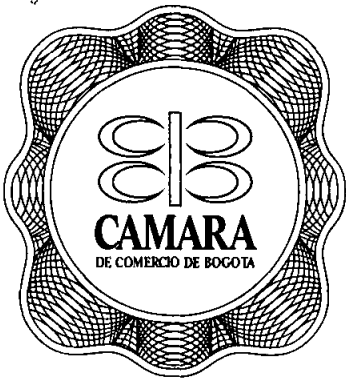
C E R T I F I C A

Que según Documento Privado de fecha 10 de Octubre del 2.000, inscrito en esta Cámara de Comercio el 12 de junio del 2.002, bajo el 2.164 del libro respectivo, consta que el señor JORGE CASTELLANOS MARTINEZ, identificado con C.C.No.19.460.089, actuando como representante legal de la sociedad GYNOPHARM S.A, otorga Poder Especial Amplio y Suficiente a KAREN FIGUEROA GARCIA, identificada con la cedula de ciudadanía No.32.732.070 de Barranquilla, mediante documento privado de octubre 10/2000, inscrito en la Cámara de Comercio de Barranquilla bajo el No.1.872 del libro respectivo, para que en representación de GYNOPHARM S.A, suscriba las declaraciones cambiarias a los que esta obligada GYNOPHARM S.A. en el giro ordinario de sus negocios y operaciones sociales.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2,404 del 28 de Mayo de 2009, otorgada en la Notaria la. de Bogota cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 02 de Julio de 2009 bajo el No. 3,948 del libro respectivo,-----
consta que el señor LUIS ALBERTO PALACIOS ARAGON con CE No.319788, en su calidad de Representante Legal de GYNOPHARM S.A., manifesto que confiere poder general, amplio y suficiente a la Doctora -----
CAROLINA MARIA ROMERO CERON, identificada con cedula de ciudadanía numero 52.352.190, para que en nombre de la sociedad GYNOPHARM -----
S.A., promueva y defienda los intereses de la sociedad judicial y extrajudicialmente, en toda especie de gestiones y actuaciones ante las autoridades administrativas o jurisdiccionales en especial ----
para: a) Recibir notificaciones de cualesquiera tipo de actos -----
emanados de las autoridades administrativas o judiciales. b) -----

*** CONTINUA ***



15

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA

FECHA: 2010/04/08

HORA: 15:57:11

OPERACION: 01JES0408254

PAGINA: 7

Presentar recursos por la via administrativa o judicial, renunciar a terminos, desistir, conciliar, transigir y modificar. c) Elevar peticiones y solicitar informacion a las autoridades ----- administrativas y jurisdiccionales. d) Presentar demandas ante las autoridades administrativas y judiciales.-----

C E R T I F I C A T E

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 31 de Marzo de 2010.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales.

~~C E R T I F I C A T E~~

Que los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco días hábiles después de la correspondiente inscripción, siempre que, dentro de dicho término, no sean objeto de los recursos de reposición ante esta entidad, y/o de apelación para ante la Superintendencia de Industria y Comercio.

mkp





⑪ Numéro de publication : **0 447 285 A1**

⑫ **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

⑲ Numéro de dépôt : **91400528.9**

⑳ Date de dépôt : **27.02.91**

⑤ Int. Cl.⁵ : **C07C 233/17, C07C 233/73,**
C07C 233/60, C07C 233/22,
C07C 237/08, C07D 207/12,
C07D 295/15

③① Priorité : **27.02.90 FR 9002393**

④③ Date de publication de la demande :
18.09.91 Bulletin 91/38

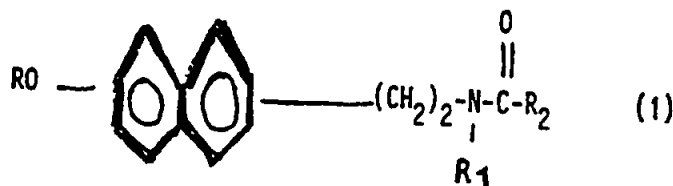
⑥④ Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑦① Demandeur : **ADIR ET COMPAGNIE**
1 rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

⑦② Inventeur : **Andrieux, Jean**
29 avenue Gabriel Péri
F-92160 Antony (FR)
 Inventeur : **Houssin, Raymond**
73 rue de l'Egalité
F-59700 Marcq en Baroeul (FR)
 Inventeur : **Yous, Said, Laboratoire de Chimie**
Synthèse
3 rue du Professeur Laquesse
F-59045 Lille Cédex (FR)
 Inventeur : **Guardiola, Béatrice**
6 rue Edouard Nortier
F-92200 Neuilly sur Seine (FR)
 Inventeur : **Lesieur, Daniel**
20 rue de Verdun
F-59147 Gondecourt (FR)

⑤④ Nouveaux dérivés à structure naphthalénique, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

⑤⑦ Composés de formule générale :



dans laquelle R, R₁ et R₂ sont définis dans la description. Les composés de formule (1) sont utiles dans le traitement de désordres de système nerveux central.

EP 0 447 285 A1

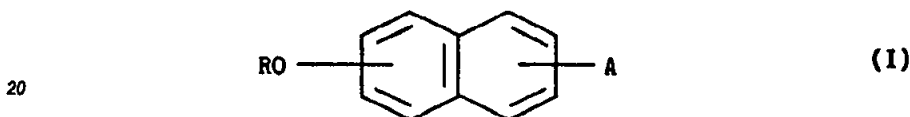
NOUVEAUX DERIVES A STRUCTURE NAPHTALENIQUE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'alkoxy-1-(2-acylamino éthyl) naphthalènes, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Un certain nombre de (2-amino éthyl) naphthalènes ont été décrits antérieurement. La demande de brevet JP 50089352 décrit des dérivés naphthaléniques à activité analgésique antiinflammatoire antipyrétique. La demande de brevet JP 61282348 décrit des (arylalkyl amino alkyl) naphthalènes en tant qu'agents fongicides. Le brevet US 4327022 décrit des amino alkyl dialkoxy naphthalènes en tant que fongicides. La demande de brevet EP 149588 décrit des (hydroxy amino alkyl) méthoxy naphthalènes comme inhibiteurs de la lipoxigénase et donc utiles dans le traitement de l'asthme, de l'inflammation et du psoriasis. La demande de brevet FR 70.44709 décrit des 1-phenyl-2-[2-(naph-1-yl)éthylamino]éthanol en tant qu'anti-spasmodiques et vasodilatateurs.

La demanderesse a présentement découvert que les nouveaux dérivés des alkoxy 1-(2-acylamino éthyl) naphthalènes possédaient d'intéressantes propriétés pharmacologiques sur le système nerveux central, notamment anxiolytiques, antipsychotiques, analgésiques, sur l'ovulation, la circulation cérébrale l'immunomodulation et se démarquent nettement des dérivés amino alkyl naphthalènes déjà décrits.

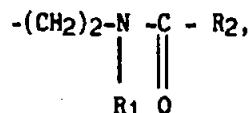
Plus particulièrement, l'invention concerne les dérivés de formule générale (I) :



dans laquelle :

A représente un groupement

25



30

R représente un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur, linéaire ou ramifié,

R₂ représente

35

. un atome d'hydrogène,

. un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène,

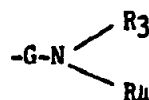
. un groupement aryle ou hétéroaryle ou arylalkyle inférieur ou aryle substitué ou hétéroaryle substitué ou arylalkyle substitué, étant entendu que par groupement hétéroaryle on entend un groupement insaturé, mono ou bicyclique comprenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre chaque cycle comprenant 4 ou 5 sommets, et que par groupement aryle on entend phényle ou naphthyle,

40

. un groupement imidazolyle éventuellement réduit et/ou substitué par un groupement oxo,

. un groupement de formule :

45



50

G représentant un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,

R₃ et R₄ identiques ou différents représentent chacun un groupement alkyle inférieur ou un atome d'hydrogène ou un groupement phényle ou phénylalkyle inférieur, ou R₃ et R₄ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un système hétérocyclique, aromatique ou non, mono ou bicyclique chaque cycle ayant cinq ou six sommets comprenant éventuellement un autre hétéroatome et étant éventuellement substitué par un ou plu-

EP 0 447 285 A1

sièurs groupements alkyle inférieur ou oxo, aryle ou arylalkyle inférieur, ou aryle substitué ou arylalkyle inférieur substitué,

étant entendu que le terme substitué affectant les groupements aryle et arylalkyle, et hétéroaryle dans la définition de R_2 , R_3 , R_4 signifie que ces groupements sont substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi

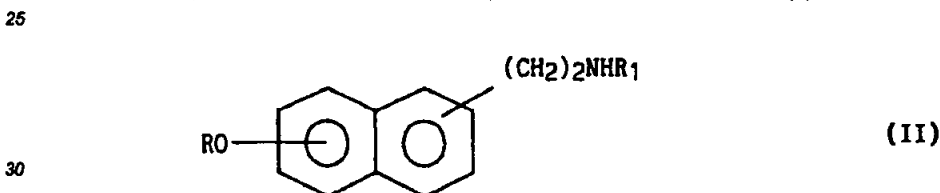
- 5 alkyle inférieur, alkoxy inférieur, trifluorométhyle ou atome d'halogène,
ou bien R_1 forme avec R_2 et le groupement N-CO un système hétérocyclique de formule :



- 15 avec A étant un radical alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 8 atomes de carbone, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, étant entendu que alkyle inférieur et alkoxy inférieur signifient des groupements comprenant de 1 à 6 atomes de carbone et que cycloalkyle signifie des groupements comprenant de 3 à 8 atomes de carbone.

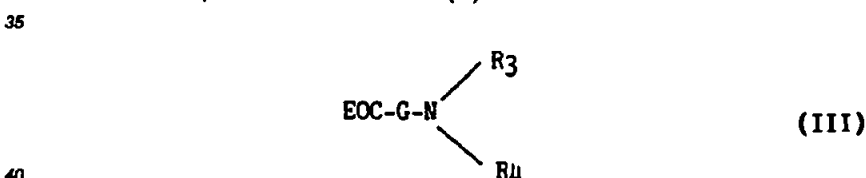
- 20 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables que l'on peut, le cas échéant, ajouter aux composés de formule (I) pour obtenir un sel, on peut citer, à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, sulfurique, tartrique, maléique, fumarique, oxalique, méthane-sulfonique, camphorique etc...

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première un dérivé de formule (II) :



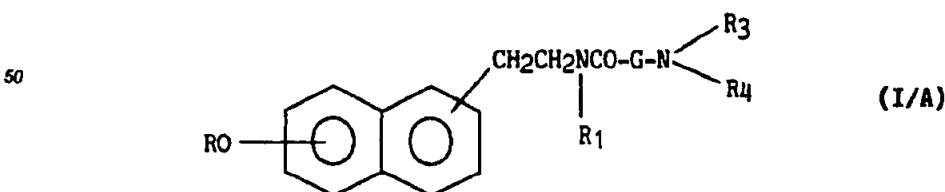
dans laquelle R et R_1 ont la même signification que dans la formule (I), que l'on traite :

- ou bien par un dérivé de formule (III) :



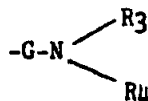
dans laquelle E signifie un groupe partant choisi parmi hydroxyle, alkoxy inférieur ou halogène, G, R_3 et R_4 ayant la même signification que dans la formule (I),

- 45 éventuellement en présence d'un agent alcalin,
pour conduire à un dérivé de formule (I/A), cas particulier des dérivés de formule (I) :



dans laquelle R, R_1 , R_3 , R_4 et G ont la même définition que précédemment, R_2 signifiant ici un groupement :

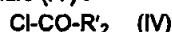
EP 0 447 285 A1



5

que l'on purifie, si on le désire, par des techniques classiques telles que chromatographie, cristallisation et que l'on salifie, si on le désire par un acide pharmaceutiquement acceptable,

- ou bien par un chlorure d'acide de formule (IV) :



10 ou par l'anhydride d'acide correspondant,

R'₂ signifiant ici :

- un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène,

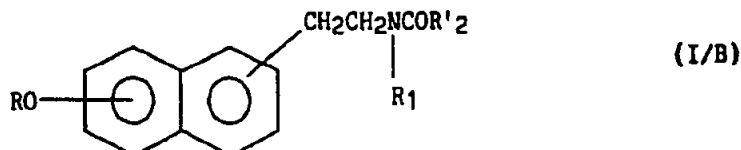
15

- un groupement aryle ou hétéroaryle ou arylalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluorométhyle,

- un groupement imidazolye éventuellement réduit et/ou substitué par un groupement oxo,

pour conduire à un dérivé de formule (I/B) :

20



25

cas particulier des dérivés de formule (I) dans laquelle R, R₁ et R'₂ ont la même définition que précédemment, que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation, dérivé de formule (I/B) qui dans le cas où R'₂ représente un groupement alkyle inférieur, linéaire ou ramifié, substitué par un atome d'halogène, peut-être soumis, si on le désire à l'action d'une amine de formule (V) :

30



35

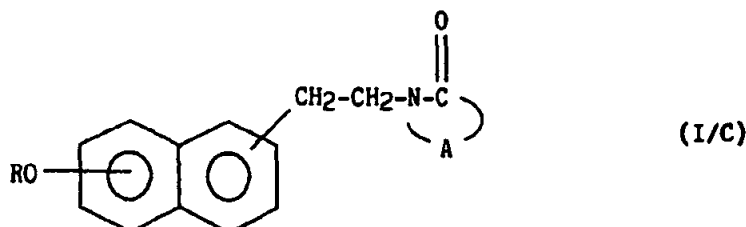
dans laquelle R₃ et R₄ ont la même définition que précédemment,

en excès ou en présence d'une amine tertiaire ou d'un sel de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/A) tel que précédemment défini, qui si on le désire est purifié par une technique classique telle que chromatographie et/ou cristallisation, et/ou salifié par un acide pharmaceutiquement acceptable,

40

dérivé de formule (I/B) qui lorsque R'₂ représente un substituant alkyle linéaire ou ramifié comprenant au moins deux atomes de carbone et substitué par un atome d'halogène, et lorsque, simultanément R₁ représente un atome d'hydrogène, peut être soumis si on le désire, à l'action d'une base forte et préférentiellement un alcoolate de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/C) :

45



50

dans laquelle R a la même signification que précédemment et A représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 8 atomes de carbone, cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels R₁ et R'₂ forment avec NCO un système monocyclique substitué par un groupement oxo, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyles inférieurs, que l'on purifie, si on le désire, par une technique choisie parmi cristallisation ou chromatographie.

55

EP 0 447 285 A1

Les composés de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

L'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a en effet montré qu'ils étaient peu toxiques, doués d'une très haute affinité sélective pour les récepteurs de la mélatonine et d'importantes activités sur le système nerveux central et en particulier, on a relevé des propriétés sédatives, anxiolytiques, antipsychotiques, analgésiques ainsi que sur la microcirculation qui permettent d'établir que les produits de l'invention sont utiles dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, les dépressions saisonnières, les insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, schizophrénies, attaque de panique, mélancolie, la régulation de l'appétit, l'insomnie, les troubles psychotiques, l'épilepsie, la maladie de Parkinson, la démence sénile, les divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, migraine, pertes de mémoire, maladie d'Alzheimer, ainsi que les troubles de la circulation cérébrale.

Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que les produits de l'invention possèdent des propriétés d'inhibiteurs de l'ovulation, d'immunomodulateurs et qu'ils sont donc susceptibles d'être utilisés dans le traitement de certains cancers et qu'administrés par voie externe, ils sont utiles dans le traitement du psoriasis, de l'acné, de la seborrhée, protègent la peau et favorisent la pousse des cheveux. Ils peuvent également avoir un usage vétérinaire pour leur propriété sur le pelage.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I) ou le cas échéant un de leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per/ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les ampoules buvables, injectables, etc...

La posologie varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et 1 gramme par 24 heures.

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

Les produits décrits dans les "préparations" ne font pas partie de l'invention. Leur description facilite cependant la réalisation des dérivés de l'invention.

PREPARATION 1 : 2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL)ETHYLAMINE

STADE A : (7-METHOXY 1,2,3,4-TETRAHYDRO-1-NAPHTYLIDENE) ACETATE D'ETHYLE

Mélanger 50 g de 7-méthoxy 1-tétralone, 40 g de bromoacétate d'éthyle et 150 cm³ de benzène par l'intermédiaire d'une ampoule à brome. Ajouter le mélange sur du zinc en aiguilles activé (18,6 g) selon Reformatsky et un cristal d'iode. Chauffer à 60°C et ensuite porter à reflux pendant 45 minutes.

Hydrolyser sur de la glace en présence d'acide chlorhydrique. Extraire au benzène, sécher et porter à ébullition en présence de P₂O₅. Filtrer et porter à sec.

Le résidu est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Rendement : 80%

STADE B : (7-METHOXY NAPHT-1-YL)ACETATE D'ETHYLE

Mélanger 50 g de 7-méthoxy 1,2,3,4 tétrahydro-1-naphtylidène acétate d'éthyle à 7,35 g de soufre et chauffer à 215°C pendant 10 heures. Refroidir, ajouter 300 cm³ d'acétate d'éthyle, agiter pendant 30 minutes, filtrer. Porter à sec.

Le résidu obtenu est utilisé tel quel pour l'étape de saponification.

Rendement : 70%

STADE C : ACIDE (7-METHOXY NAPHT-1-YL) ACETIQUE

Chauffer à reflux pendant 3 heures un mélange du 7-méthoxy naphht-1-yl acétate d'éthyle obtenu précédemment dans 250 cm³ de soude à 20 % dans l'éthanol.

Porter à sec et laver le résidu à l'éther. Précipiter par un courant d'acide chlorhydrique gazeux.

Point de fusion : 155-156 °C

Rendement : 68%

EP 0 447 285 A1

STADE D : CHLORURE DE L'ACIDE (7-METHOXY NAPHT-1-YL) ACETIQUE

Solubiliser à chaud l'acide 7-méthoxy naphth-1-yl acétique obtenu précédemment dans 300 ml de chloroforme. Chauffer à reflux puis ajouter goutte à goutte le chlorure de thionyle. Porter deux heures à reflux et évaporer à sec. On obtient une huile qui cristallise par refroidissement. Le résidu obtenu est utilisé tel quel dans le stade suivant.

STADE E : (7-METHOXY NAPHT-1-YL) ACETAMIDE

Le chlorure de l'acide (7-méthoxy naphth-1-yl) acétique obtenu précédemment est dissous dans 200 ml d'éther anhydre. Après refroidissement de la solution à l'aide d'un bain de glace-sel, ajouter sous agitation 200 ml d'une solution aqueuse d'ammoniaque concentrée. Agiter 30 minutes et essorer le précipité formé. Recristalliser dans l'éthanol.

Rendement : 95%
Point de fusion : 201-202° C

STADE F : (7-METHOXY NAPHT-1-YL) ACETONITRILE

Mettre en suspension le (7-méthoxy naphth-1-yl) acétamide obtenu au stade E dans 80 ml de THF anhydre. Ajouter la triéthylamine. Refroidir la solution dans un bain de glace puis ajouter goutte à goutte l'anhydride trifluoroacétique sous agitation magnétique. Laisser agiter pendant une heure à température ambiante. Porter à sec. le résidu est repris par de l'eau. Essorer le précipité formé, sécher et recristalliser dans l'éther isopropylique.

Rendement : 83%
Point de fusion : 82-84° C
Caractéristiques spectrales :
 Infrarouge : 2240 cm⁻¹ CN

STADE G : 2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYLAMINE

Placer dans un autoclave une solution de (7-méthoxy naphth-1-yl) acétonitrile dans de l'éthanol saturé par de l'ammoniac. Ajouter du nickel de Raney et de l'hydrogène sous 300 atmosphères. Agiter à 60°C pendant une nuit. Filtrer et évaporer le filtrat sous vide. L'huile ainsi obtenue est utilisée telle quelle comme matière première.

PREPARATION 2 : N[2-(7-METHOXY -NAPHT-1-YL) ETHYL] N METHYL AMINE

En procédant comme dans la préparation 1, mais en remplaçant au stade E l'ammoniac par la méthylamine, on obtient le produit du titre.

PREPARATION 3 : 2-(6-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYLAMINE

En procédant comme dans la préparation 1, mais en remplaçant au stade A la 7-méthoxy 1-tétralone par la 6-méthoxy 1-tétralone, on obtient le produit du titre.

PREPARATION 4 : 2-(5-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYLAMINE

En procédant comme dans la préparation 1, mais en remplaçant au stade A la 7-méthoxy 1-tétralone par la 5-méthoxy 1-tétralone, on obtient le produit du titre.

PREPARATION 5 : 2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL)ETHYLAMINE

En procédant comme dans la préparation 1, mais en remplaçant au stade A la 7-méthoxy 1-tétralone par la 7-méthoxy 2-tétralone, on obtient le produit du titre.

EP 0 447 285 A1

PREPARATION 6 : 2-(6-METHOXY NAPHT-2-YL)ETHYLAMINE

En procédant comme dans la préparation 1, mais en remplaçant au stade A la 7-méthoxy 1-tétralone par la 6-méthoxy 2-tétralone, on obtient le produit du titre.

5

EXEMPLE 1 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] ACETAMIDE

Dissoudre 0,01 ml de 2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthylamine dans 6 ml de pyridine. Refroidir dans un bain de glace puis sous agitation, ajouter goutte à goutte 0,012 mole de chlorure d'acétyle.

10 Maintenir l'agitation 30 minutes puis verser le milieu réactionnel sur la glace. Essorer le précipité formé, laver, sécher et recristalliser dans l'éther isopropylique.

Rendement : 92%

Point de fusion : 109-110°C

Caractéristiques spectrales :

15 Infrarouge : 3240 cm^{-1} νNH
1640 cm^{-1} νCO

Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :

δ : 1,93 ppm, singulet, 3H, COCH_3

δ : 3,96 ppm, singulet, 3H, OCH_3

20

EXEMPLE 2 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] PHENYLACETAMIDE

Dissoudre 0,01 mole de chlorhydrate de 2-(7-méthoxy naph-1-yl)éthylamine (obtenu par dissolution de la 2-(7-méthoxy naph-1-yl)éthylamine dans l'éther et en faisant barboter un courant d'acide chlorhydrique gazeux puis en essorant le précipité formé) dans 60 ml d'un mélange eau-chloroforme. Ajouter sous agitation magnétique 0,01 mole de carbonate de potassium.

25 Refroidir et ajouter goutte à goutte 0,012 mole de chlorure de phénacétyle. Maintenir l'agitation 30 minutes à température ambiante et porter à sec la phase chloroformique. Recristalliser dans l'éther isopropylique.

Rendement : 92%

Point de fusion : 101-102°C

Caractéristiques spectrales :

30 Infrarouge : 3220 cm^{-1} νNH
1640 cm^{-1} νCO

Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :

35 δ : 3,50 ppm, massif, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$

δ : 3,93 ppm, singulet, 1H, OCH_3

EXEMPLE 3 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] ISOBUTYRAMIDE

40 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure d'isobutyryle, on obtient le produit du titre.

Rendement : 91%

Point de fusion : 77-78°C

Caractéristiques spectrales :

45 Infrarouge : 3240 cm^{-1} νNH
1640 cm^{-1} νCO
1620 cm^{-1} νCC

Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :

δ : 1,11 ppm, doublet, 6H, 2CH_3 (isopropyl)

50 δ : 2,29 ppm, multiplet, 1H, CH (COCH)

δ : 3,98 ppm, singulet, 3H, OCH_3

EXEMPLE 4 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] PROPIONAMIDE

55 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure de propionyle, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 104-104,5°C

EP 0 447 285 A1

EXEMPLE 5 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] PENTANAMIDE

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyl par le chlorure de pentanoyle, on obtient le produit du titre.

5 Solvant de cristallisation : cyclohexane

Point de fusion : 90°C

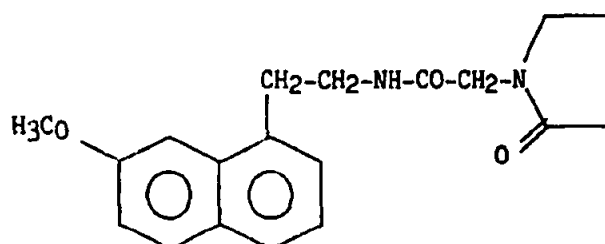
EXEMPLE 6 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] (2-OXO PYRROLIDIN-1-YL) ACETAMIDE

10 **OU**

1-[2[(2-OXOPYRROLIDIN-1-YL) ACETAMIDO] ETHYL]-7-METHOXY NAPHTALENE

15

20



25 Chauffer sous agitation magnétique à la température de 80°C pendant 3 heures un mélange de 0,02 mole de 2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthylamine et de 0,022 mole d'(2-oxo pyrrolidin-1-yl)acétate de méthyle.

Reprendre le milieu réactionnel par de l'eau légèrement acide, essorer le précipité formé.

Recristalliser dans l'éther di-n butylique.

Rendement : 55%

Point de fusion : 125-126°C

30 Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3310 cm⁻¹ νNH
3060-2820 cm⁻¹ νCH(CH₂CH₂)
1690 cm⁻¹ νCO (CON)
1630-1600 cm⁻¹ νCC (aromatiques)
35 1030 cm⁻¹ νOCH₃

Résonance Magnétique Nucléaire ¹H Solvant CDCl₃ :

δ : 3,88 ppm, singulet, 2H, NHCOCH₂

δ : 4,00 ppm, singulet, 3H, OCH₃

40

EXEMPLE 7 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]-4-CHLORO BUTYRAMIDE.

Dissoudre 0,02 mole de chlorhydrate de 2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthylamine dans un mélange eau-chloroforme. Ajouter du carbonate de potassium et laisser agiter pendant 15 minutes dans un bain de glace. Ajouter

45 ensuite goutte à goutte 0,022 mole de chlorure de 4-chloro butyryle.

Maintenir l'agitation à température ambiante pendant 1/2 heure.

Porter à sec la phase chloroformique.

Recristalliser le résidu dans un mélange toluène, cyclohexane (1-1).

Rendement : 93%

50 Point de fusion : 97-98°C

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 3320 cm⁻¹ νNH
1635 cm⁻¹ νCO

EXEMPLE 8 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] PYRROLIDIN-2-ONE

Dissoudre 0,01 mole de sodium dans 50 cm³ d'éthanol. Ajouter sous agitation magnétique le N[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] chloro-4 butyramide obtenu dans l'exemple 7.

EP 0 447 285 A1

Maintenir l'agitation 20 minutes.

Porter à sec. Solubiliser dans 40 cm³ de diméthyl formamide anhydre.

Chauffer à ébullition pendant 7 heures.

Evaporer sous vide et reprendre par l'éther.

5 Filtrer et porter à sec. Recristalliser dans l'éther de pétrole.

Rendement : 35%

Point de fusion : 60-61°C

Caractéristiques spectrales :

10 Infrarouge : 3060-2820 cm⁻¹ vCH
1670 cm⁻¹ vCO

EXEMPLE 9 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] 2- BROMO ACETAMIDE

Même mode opératoire que l'exemple 7 en remplaçant le chlorure de 4-chlorobutyryl par le chlorure de l'acide bromoacétique

15 Point de fusion : 100-101°C

Rendement : 93 %

Caractéristiques spectrales :

20 Infrarouge : 3260 cm⁻¹ vNH
1635 cm⁻¹ vCO

Résonance Magnétique Nucléaire ¹H Solvant CDCl₃ :

δ : 2,83 ppm, singulet, 2H, (CH₂Br)

δ : 3,98 ppm, singulet, 3H, (OCH₃)

25 EXEMPLE 10 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] 2-MORPHOLINO ACETAMIDE

Dissoudre sous agitation magnétique 0,01 mole de morpholine dans 50 cm³ d'acétone. Ajouter 0,012 mole de triéthylamine et 0,01 mole de N-[2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl]-2-bromo acétamide. Porter à reflux 1 heure sous agitation magnétique. Essorer le précipité formé et évaporer le filtrat.

30 Reprendre le résidu par de l'eau alcaline Essorer le précipité, laver, sécher et recristalliser dans un mélange Toluène-cyclohexane.

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 1645 cm⁻¹ vCO

Résonance Magnétique Nucléaire ¹H Solvant CDCl₃ :

35 δ : 3,98 ppm, singulet, 3H, OCH₃

δ : 2,92 ppm, singulet, 2H, (CO-CH₂)

Point de fusion : 114-115°C

Rendement : 93 %

40 EXEMPLE 11 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]-2-{4-[(2,3,4-TRIMETHOXYPHENYL)METHYL] PIPERAZIN-1-YL}ACETAMIDE, CHLORHYDRATE

45 En procédant comme dans l'exemple précédent, mais en remplaçant la morpholine par la 1-[(2,3,4-triméthoxyphényl)méthyl]pipérazine, on obtient le produit du titre. Le chlorhydrate est obtenu par dissolution du produit dans l'acétone, bartotage d'un courant d'acide chlorhydrique, évaporation et recristallisation dans l'alcool absolu.

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 1670 cm⁻¹ vCO

Résonance Magnétique Nucléaire ¹H Solvant CDCl₃ :

50 δ : 3,99 ppm, singulet, 3H, OCH₃

Point de fusion : 207-208°C

Rendement : 90 %

EXEMPLE 12 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]N METHYLACETAMIDE

55

En remplaçant dans l'exemple 1 la 2-(7-méthoxy naph-1-yl)éthylamine par la N-[2-(7-méthoxy naph-1-yl)éthyl]N méthylamine, on obtient le produit du titre.

Caractéristiques spectrales :

EP 0 447 285 A1

Infrarouge : 1640 cm^{-1} νCO
 Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :
 δ : 3,98 ppm, singulet, 3H, OCH_3

5 **EXEMPLE 13 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]BENZAMIDE**

En remplaçant dans l'exemple 2 le chlorure de phénacétyle par le chlorure de benzoyle, on obtient le produit du titre.

Caractéristiques spectrales :

10 Infrarouge : 1640 cm^{-1} νCO
 Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :
 δ : 3,98 ppm, singulet, 3H, OCH_3
 Point de fusion : 128-130°C
 Rendement : 94 %

15

EXEMPLE 14 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] PARATOLUOYL CARBOXAMIDE

En remplaçant dans l'exemple 2 le chlorure de phénylacétyle par le chlorure de paratoluoyle, on obtient le produit du titre.

20 Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 1635 cm^{-1} νCO
 Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :
 δ : 3,95 ppm, singulet, 3H, OCH_3

25 **EXEMPLE 15 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]4-FLUORO BENZAMIDE**

En remplaçant dans l'exemple 2 le chlorure de phénylacétyle par le chlorure de parafluorobenzoyle, on obtient le produit du titre.

Caractéristiques spectrales :

30 Infrarouge : 1635 cm^{-1} νCO
 Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :
 δ : 3,95 ppm, singulet, 3H, OCH_3

35 **EXEMPLE 16 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]-3-TRIFLUOROMETHYL BENZAMIDE**

En remplaçant dans l'exemple 2 le chlorure de phénylacétyle par le chlorure de 3-trifluorométhyl benzoyle, on obtient le produit du titre.

Caractéristiques spectrales :

40 Infrarouge : 1635 cm^{-1} νCO
 Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :
 δ : 3,95 ppm, singulet, 3H, OCH_3

EXEMPLE 17 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]-3,5 DICHLORO BENZAMIDE

45 En remplaçant dans l'exemple 2 le chlorure de phénacétyle par le chlorure de 3,5-dichloro benzoyle, on obtient le produit du titre.

Rendement : 93 %

Point de fusion : 133°C

50 **EXEMPLE 18 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]ISONICOTINAMIDE**

En remplaçant dans l'exemple 2 le chlorure de phénacétyle par le chlorure d'isonicotinoyle, on obtient le produit du titre.

Caractéristiques spectrales :

55 Infrarouge : 1635 cm^{-1} νCO
 Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :
 δ : 3,95 ppm, singulet, 3H, OCH_3

EXEMPLE 19 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]2-THIOPHENECARBOXAMIDE

En remplaçant dans l'exemple 2 le chlorure de phénylacétyle par le chlorure de 2-thiophène carbonyle, on obtient le produit du titre.

- 5 Caractéristiques spectrales :
 Infrarouge : 1635 cm^{-1} νCO
Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :
 δ : 3,95 ppm, singulet, 3H, OCH_3

10 EXEMPLE 20 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]2-QUINOXALINE CARBOXAMIDE

En remplaçant dans l'exemple 2 le chlorure de phénylacétyle par le chlorure de 2-quinoxaloyl, on obtient le produit du titre.

- Caractéristiques spectrales :
 15 Infrarouge : 1635 cm^{-1} νCO
Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :
 δ : 3,95 ppm, singulet, 3H, OCH_3

EXEMPLE 21 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]INDOL-2-YL CARBOXAMIDE

- 20 En remplaçant dans l'exemple 2 le chlorure de phénylacétyle par le chlorure de 2-indolyloyle, on obtient le produit du titre.

- Point de fusion : 198-199°C
Caractéristiques spectrales :
 25 Infrarouge : 3400 cm^{-1} νNH (indole)
 3300 cm^{-1} νNH
 1640 cm^{-1} νCO
Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :
 30 δ : 3,98 ppm, singulet, 3H, OCH_3

EXEMPLE 22 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]2-BENZYLAMINO ACETAMIDE

- 35 En procédant comme dans l'exemple 10 et en remplaçant la morpholine par la benzylamine, on obtient le produit du titre.

- Caractéristiques spectrales :
 Infrarouge : 1635 cm^{-1} νCO
Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :
 δ : 3,95 ppm, singulet, 3H, OCH_3

40 EXEMPLE 23 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]2-(N', N'-DIETHYL) AMINOACETAMIDE

En procédant comme dans l'exemple 10, mais en remplaçant la morpholine par la N,N diéthylamine, on obtient le produit du titre.

- 45 Caractéristiques spectrales :
 Infrarouge : 1635 cm^{-1} νCO
Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :
 δ : 3,95 ppm, singulet, 3H, OCH_3

50 EXEMPLE 24 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]2-AMINO ACETAMIDE, CHLORHYDRATE

- Dissoudre sous agitation magnétique 0,012 mole d'hexaméthylène tétramine dans 15 cm^3 de chloroforme et introduire 0,01 mole de N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl]-2-bromo- acétamide obtenu dans l'exemple 9 dissous dans 20 cm^3 de chloroforme. Porter à reflux pendant 100 heures. Essorer, sécher. Introduire le précipité dans une fiole à col rodé. Ajouter 150 cm^3 d'alcool et 30 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré. Porter deux heures à reflux. Evaporer le solvant. Recristalliser dans l'alcool à 90°C.

- Caractéristiques spectrales :
 Infrarouge : 1635 cm^{-1} νCO

EP 0 447 285 A1

Résonance Magnétique Nucléaire ^1H Solvant CDCl_3 :
 δ : 3,95 ppm, singulet, 3H, OCH_3

5 **EXEMPLE 25 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL]2-[4-(4-FLUOROPHENYL) PIPERAZIN-1-YL]ACETAMIDE**

En procédant comme dans l'exemple 10, mais en remplaçant la morpholine par la 1-(4-fluoro phényl)pipérazine, on obtient le produit du titre.

10 **EXEMPLE 26 : N[2-(7-METHOXY-1-NAPHTYL)ETHYL]2-[4-(3-TRIFLUORO-METHYLPHENYL) PIPERAZIN-1-YL]ACETAMIDE**

En procédant comme dans l'exemple 10, mais en remplaçant la morpholine par la 1-(3-trifluorométhyl)pipérazine, on obtient le produit du titre.

15 **EXEMPLE 27 : N[2-(7-METHOXYNAPHT-1-YL)ETHYL] BUTYRAMIDE**

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure de butyryle, on obtient le produit du titre.

20 Point de fusion : 99° C

EXEMPLE 28 : N[2-(7-METHOXYNAPHT-1-YL)ETHYL] 4-IMIDAZOLYL ACETAMIDE

25 Dissoudre 0,01 mole de chlorhydrate de 2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthylamine dans 60 ml d'un mélange eau chloroforme. Ajouter sous agitation magnétique 0,025 mole de carbonate de potassium. Refroidir et ajouter goutte à goutte 0,012 mole de chlorhydrate de chlorure d'acide 4-imidazole acétique. Maintenir l'agitation 30 minutes à température ambiante et évaporer à sec la phase chloroformique. Recristalliser.

Rendement : 67 %

Caractéristiques spectrales :

30 Infrarouge : 1640 cm^{-1} v CO

Résonance magnétique nucléaire ^1H solvant CDCl_3

δ = 3,91 ppm singulet, 1H, OCH_3

35 **EXEMPLE 29 : N[2-(7-METHOXYNAPHT-1-YL)ETHYL] 2-IMIDAZOLINONE-4-CARBOXAMIDE**

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure d'acide 2-imidazolinone-4-carboxylique, on obtient le produit du titre.

Rendement : 55 %

Caractéristiques spectrales :

40 Résonance magnétique nucléaire ^1H solvant CDCl_3

δ = 3,69 ppm singulet 1H OCH_3

45 **EXEMPLE 30 : N[2-(7-METHOXYNAPHT-1-YL)ETHYL] CYCLOHEXANE CARBOXAMIDE (R_2 = cyclohexyle)**

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure d'acide cyclohexane carboxylique, on obtient le produit du titre.

Solvant de recristallisation : cyclohexane

Point de fusion : 105-106°C

50 **EXEMPLE 31 : N[2-(7-METHOXYNAPHT-1-YL)ETHYL] CYCLOPROPANE CARBOXAMIDE (R_2 = cyclopropyle)**

55 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure d'acide cyclopropyle carboxylique, on obtient le produit du titre.

Solvant de cristallisation : cyclohexane

Point de fusion : 91-92°C

EXEMPLE 32 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] IODOACETAMIDE

En traitant la N[2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl]2-bromoacétamide obtenu dans l'exemple 9 par l'iodure de potassium, on obtient le produit du titre.

5 Solvant de recristallisation : éthanol

Point de fusion : 110-112°C

EXEMPLE 33 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] FORMAMIDE

10 Dans un creuset en porcelaine, placer 0,01 mole de 2-(7-méthoxy naph-1-yl)éthylamine et 0,02 mole d'acide formique. Chauffer à 120° jusqu'à obtention d'un résidu sec. Recristalliser.

Point de fusion : 93°C

Caractéristiques Spectrales :

Résonance Magnétique Nucléaire :

15 δ : 4,05 ppm, singulet, 3H, OCH₃

EXEMPLE 34 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] CYCLOBUTANE CARBOXAMIDE

20 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure d'acide cyclobutane carboxylique, on obtient le produit du titre.

EXEMPLE 35 : N[2-(7-METHOXY NAPHT-1-YL) ETHYL] CYCLOPENTANE CARBOXAMIDE

25 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyle par le chlorure de l'acide cyclopentane carboxylique, on obtient le produit du titre.

En procédant comme dans les exemples précédents, on obtient de même :

N[2-(7-METHOXY-1-NAPHTYL) ETHYL] 4-BROMO BUTYRAMIDE

N[2-(7-METHOXY-1-NAPHTYL) ETHYL] 5-BROMO PENTANAMIDE

N[2-(7-METHOXY-1-NAPHTYL) ETHYL] 3-BROMO PROPIONAMIDE

30 **N[2-(7-METHOXY-1-NAPHTYL) ETHYL]-3-MORPHOLINO PROPIONAMIDE**

N[2-(7-METHOXY-1-NAPHTYL) ETHYL]-4-MORPHOLINO BUTYRAMIDE

**N[2-(7-METHOXY-1-NAPHTYL) ETHYL]-4-{4-[(2,3,4-TRIMETHOXY PHENYL)METHYL]-1-PIPERAZI-
NYL}BUTYRAMIDE**

35 **N[2-(7-METHOXY-1-NAPHTYL) ETHYL]-3-{4-[(2,3,4-TRIMETHOXY PHENYL)METHYL]-1-PIPERAZI-
NYL}PROPIONAMIDE**

N[2-(7-METHOXY-1-NAPHTYL) ETHYL]PIPERIDINE-2-ONE

N[2-(7-METHOXY-1-NAPHTYL) ETHYL]BROMO-2 PROPIONAMIDE

**N[2-(7-METHOXY-1-NAPHTYL) ETHYL]-2-{4-[(2,3,4-TRIMETHOXY PHENYL)METHYL]-1-PIPERAZI-
NYL}PROPIONAMIDE**

40 En remplaçant dans les exemples précédents la 2-(7-méthoxy naph-1-yl)éthylamine par la 2-(6-méthoxy naph-1-yl)éthylamine ou par la 2-(5-méthoxy naph-1-yl)éthylamine, on obtient les produits des exemples précédents méthoxylés respectivement en position 6 ou 5 du naphthalène au lieu des dérivés méthoxylés en position 7.

45 En remplaçant dans les exemples précédents la 2-(7-méthoxy naph-1-yl)éthylamine par la 2-(7-méthoxy naph-2-yl)éthylamine, on obtient :

N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] ACETAMIDE

N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] PHENYLACETAMIDE

N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] ISOBUTYRAMIDE

N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] PROPIONAMIDE

50 **N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] PENTANAMIDE**

N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] (2-OXO PYRROLIDIN-1-YL)ACETAMIDE

N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 4-CHLORO BUTYRAMIDE

N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] PYRROLIDIN-2-ONE

N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 2-BROMOACETAMIDE

55 **N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 2-MORPHOLINOACETAMIDE**

**N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 2-{4-[(2,3,4-TRIMETHOXY PHENYL) METHYL] PIPERAZIN-1-
YL}ACETAMIDE, CHLORHYDRATE**

N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] N-METHYL ACETAMIDE

N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] BENZAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] PARATOLUOYL CARBOXAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 4-FLUOROBENZAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 3-TRIFLUOROMETHYLBENZAMIDE
 5 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 3,5-DICHLOROBENZAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] ISONICOTINAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 2-THIOPHENECARBOXAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 2-QUINOXALINECARBOXAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] INDOL-2-YL CARBOXAMIDE
 10 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 2-BENZYLAMINOACETAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 2-(N,N' DIETHYL) AMINOACETAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 2-AMINOACETAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 2-[4-(4-FLUOROPHENYL)PIPERAZIN-1-YL] ACETAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 2-[4-(3-TRIFLUOROMETHYLPHENYL)PIPERAZIN-1-YL] ACETA-
 15 MIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] BUTYRAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 4-IMIDAZOLYLACETAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] 2-IMIDAZOLINONE 4-CARBOXAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] CYCLOHEXANE CARBOXAMIDE
 20 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] CYCLOPROPANECARBOXAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] IODOACETAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] FORMAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] CYCLOBUTANE CARBOXAMIDE
 N[2-(7-METHOXY NAPHT-2-YL) ETHYL] CYCLOPENTANE CARBOXAMIDE

25 Si dans ces synthèses on remplace la 2-(7-méthoxy naphht-2-yl)éthylamine par la 2-(6-méthoxy naphht-2-yl)éthylamine, on obtient les isomères des produits précédents pour lesquels le groupement méthoxy est en position 6.

30 ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES DERIVES DE L'INVENTION

35 EXEMPLE A : ETUDE DE LA TOXICITE AIGUE

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 ± 2 grammes). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant
 35 les deux semaines suivant le traitement. La DL50 entraînant la mort de 50% des animaux, a été évaluée. La DL50 des produits testés est supérieure à 1000 mg.kg⁻¹ pour la plupart des composés étudiés ce qui indique la faible toxicité des composés de l'invention.

40 EXEMPLE B : ACTIMETRIE

Les animaux sont placés dans des boîtes en plexiglass équipées avec des cellules photoélectriques placées dans une atmosphère assombrie. Six animaux sont testés simultanément et le nombre des interruptions des faisceaux photo électricques par chaque animal est enregistré informatiquement pendant une heure. Les composés à tester sont administrés par voie intrapéritonéale immédiatement avant de placer les animaux
 45 dans l'appareil. Les produits de l'invention diminuent l'activité des animaux.

EXEMPLE C : TEST DES QUATRE PLAQUES

50 Les produits de l'invention sont administrés par voie oesophagienne à des lots de dix souris. Un lot reçoit du sirop de gomme. 30 minutes après l'administration des produits à étudier, les animaux sont placés dans des habitats dont le plancher comprend quatre plaques métalliques. Chaque fois que l'animal passe d'une plaque à l'autre, il reçoit une légère décharge électrique (0,35 mA). Le nombre des passages est enregistré pendant une minute. Après
 55 administration, les composés de l'invention augmentent de façon significative le nombre de passages ce qui montre l'activité anxiolytique des dérivés de l'invention.

EXEMPLE D : ACTIVITE DES PRODUITS DE L'INVENTION SUR LA MICROCIRCULATION ISCHEMIQUE

L'étude expérimentale a été réalisée sur les muscles crémastères de rats mâles (Sprague-Dawley) après ligature de l'artère iliaque commune.

Les muscles ont été placés dans une chambre transparente, perfusés par une solution de tampon bicarbonate équilibrée par un mélange gazeux CO₂/N₂ 5/95%. La vitesse des globules rouges et le diamètre des artérioles de premier ou second ordre irriguant le crémaster ont été mesurés, le flux sanguin artériolaire a été calculé. Des informations identiques ont été obtenues pour quatre types de veinules.

On a effectué le même type de mesure simultanément :

- sur le crémaster perfusé normalement,
- sur le crémaster sous ligature, c'est-à-dire le crémaster ischémié 2, 7, 14 et 21 jours après ligature.

Deux groupes d'animaux ont été étudiés :

- un groupe témoin sans traitement,
- un groupe traité par os par un produit de l'invention, à raison de 0,1 mg.kg⁻¹ par jour.

On n'a constaté aucune différence dans la vitesse des globules ni dans le diamètre des vaisseaux dans les muscles crémastères normalement irrigués chez les animaux traités par rapport aux témoins.

Par contre, au niveau du muscle crémaster ischémié, le diamètre moyen des artérioles était amélioré chez les animaux traités par rapport aux témoins. La vitesse des globules rouges était normalisée par un traitement de 21 jours.

En fait, chez les animaux traités, la vitesse des globules rouges et le débit sanguin mesurés 7 jours après la ligature, ne présentent pas de différence significative avec les valeurs obtenues dans le crémaster non ischémié. Ces résultats sont obtenus sans modification de la pression artérielle.

Ces résultats indiquant que le traitement chronique par un composé de l'invention améliore la microcirculation et l'irrigation sanguine des territoires ischémiés.

EXEMPLE E : STIMULATION DES REPONSES IMMUNITAIRES

A des groupes de six souris on a administré des globules rouges de moutons. Ces groupes de souris ont ensuite été traités par voie sous cutanée par les composés de l'invention pendant six jours et un groupe témoin a été traité par un placebo. Les souris sont ensuite laissées au repos pendant quatre semaines puis ont ensuite reçu une injection de rappel de globules rouges de mouton sans recevoir de nouvelles administrations de produit de l'invention. La réponse immunitaire a été évaluée 3 jours après l'injection de rappel. Elle est statistiquement accrue dans le groupe traité par les composés de l'invention.

EXEMPLE F : INHIBITION DE L'OVULATION

On utilise des rates femelles adultes avec des cycles réguliers de quatre jours.

Des frotts vaginaux quotidiens ont été réalisés et des rates ont été sélectionnées après qu'elles ont montré au moins deux cycles consécutifs de quatre jours.

Chaque cycle est constitué de deux jours de dioestrus, un jour de proestrus et un jour d'oestrus.

L'après-midi du jour du proestrus, l'hormone lutéinisante est libérée dans le sang par l'hypophyse. Cette hormone induit l'ovulation qui se traduit par la présence d'oeufs au niveau de l'oviducte le jour de l'oestrus.

Les composés de l'invention sont administrés par voie orale à midi le jour de l'oestrus. Les rates traitées et témoins sont sacrifiées le jour de l'oestrus. Les oviductes sont examinés. On remarque un pourcentage significatif de diminution du nombre des oeufs dans les oviductes de rates traitées.

EXEMPLE G : MISE EN EVIDENCE DE L'ACTIVITE ANALGESIQUE

L'aigreur sur la douleur a été recherchée chez la souris (23-25 g) selon un protocole dérivé de la technique décrite par SIEGMUND (SIEGMUND E.A., R.A. CADMUS & GOLU, J. Pharm. Exp. Ther. 119, 1874, 1954). Les souris, réparties par randomisation en lots de 12 animaux, ont reçu le traitement par voie orale (excipient pour les témoins) 1 heure avant l'injection intra-péritonéale d'une solution hydroalcoolique de phényl-p-benzoate (Sigma) à 0,02%. Les étirements sont dénombrés entre la 5ème et 10ème minute après l'injection.

Il est apparu que certains composés de l'invention possèdent une activité analgésique.

EP 0 447 285 A1

EXEMPLE H : POTENTIALISATION DU SOMMEIL INDUIT PAR LES BARBITURIQUES

50 mg/kg¹ de pentobarbital sont injectés par voie intrapéritonéale à des souris (22-25 g). On mesure le temps d'apparition et la durée du sommeil. On admet qu'il y a sommeil lorsque les animaux perdent le réflexe de retournement. Les composés à tester sont administrés par voie intrapéritonéale 30 minutes avant l'injection du barbiturique. Certains produits de l'invention augmentent la durée du sommeil induit par le pentobarbital.

EXEMPLE I : TEST DE BINDING AUX RECEPTEURS DE LA MELATONINE

Le binding aux récepteurs de la mélatonine des composés de l'invention a été réalisé selon des techniques classiques. Il apparaît que les composés de l'invention se lient de façon très spécifique aux récepteurs de la mélatonine avec une affinité supérieure à la mélatonine elle-même. Les plus intéressants ont un K_d de $5,5 \times 10^{-13}$ alors que la mélatonine elle-même possède un K_d de $6,3 \times 10^{-11}$, ce qui signifie que certains produits de l'invention ont une affinité sélective pour les récepteurs de la mélatonine 100 fois supérieure à la mélatonine elle-même.

EXEMPLE J : ETUDE DE L'ACTIVITE HYPOGLYCEMIANTE

Des souris mâles KK ont été placées dans des cages à l'âge de huit semaines. Elles sont utilisées pour l'expérience lorsque leur poids est supérieur à 40 grammes à l'âge de 4-5 mois.

Le composé de l'invention est placé en suspension dans du sirop de gomme. Chaque composé testé est administré oralement 18 heures avant le prélèvement sanguin.

Le sang est recueilli par prélèvement au niveau de la veine caudale dans un tube à hématocrite, puis centrifugé. Le plasma est recueilli et le dosage de la glycémie effectué.

Il apparaît que certains composés de l'invention diminuent la glycémie de façon significative.

EXEMPLE K : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE : COMPRIMES

Comprimés dosés à 50 mg de N-[2-(7-méthoxy-1-naphthyl)éthyl]butyramide

N-[2-(7-méthoxy-1-naphthyl)éthyl]butyramide	50 g
Amidon de blé	15 g
Amidon de maïs	15 g
Lactose	15 g
Stéarate de magnésium	2 g
Silice	1 g
Hydroxypropyl cellulose	2 g

Revenifications

1 - Composés de formule générale (I) :



(I)

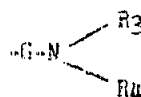
dans laquelle :

A représente un groupement

EP 0 447 285 A1

trifluorométhyle,
ou groupement de formule :

5



G représentant un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,

- 10 R_3 et R_4 sont avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un système hétérocyclique, mono ou bicyclique chaque cycle possédant cinq ou six sommets comprenant éventuellement un autre hétéroatome et éventuellement substitué par un groupement alkyle inférieur ou oxo, aryle ou arylalkyle inférieur, ou aryle substitué ou arylalkyle inférieur substitué étant entendu que le terme substitué affectant les groupements aryle et arylalkyle signifie que ces groupements peuvent être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle inférieur, alkyle inférieur, trifluorométhyle ou atome d'halogène,
- 15 ainsi que le cas échéant, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

5. Composé selon l'une des revendications 1 ou 2 dans laquelle le groupement OR se trouve en position 7, R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalyle éventuellement substitué par un atome d'halogène ainsi que, le cas échéant, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères.
- 20 6. Composé selon la revendication 1 dans laquelle le groupement OR se trouve en position 7, R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2 représente un groupement aryle ou hétéroaryle mono ou bicyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ainsi que, le cas échéant, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères.

7. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.
- 25 8. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] (2-oxo pyrrolidin-1-yl) acétamide.
9. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] pyrrolidin-2-one.

10. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] acétamide.
11. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] isobutyramide.
12. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] butyramide.
13. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] propionamide.
14. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] 4-chlorobutyramide.

15. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] 2-morpholinoacétamide.
16. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl]-2-[4-[(2,3,4-triméthoxyphényl) phényl] butyrate-1-yl] acetamide ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

17. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] benzamide.
18. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl]-3,5-dichloro-benzamide.
19. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] (indol-2-yl) carboxamide.
20. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] pentanamide.

21. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] cyclobutane carboxamide.
22. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] 2-iodoacétamide.
23. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] 2-bromoacétamide.
24. Composé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] 2-chloroacétamide.

25. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première un dérivé de formule (II) :

26. Procédé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] 2-iodoacétamide.
27. Procédé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] 2-bromoacétamide.
28. Procédé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] 2-chloroacétamide.

29. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première un dérivé de formule (II) :

30. Procédé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] 2-iodoacétamide.
31. Procédé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] 2-bromoacétamide.
32. Procédé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] 2-chloroacétamide.

33. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première un dérivé de formule (II) :

34. Procédé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] 2-iodoacétamide.
35. Procédé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] 2-bromoacétamide.
36. Procédé selon la revendication 1 qui est le N-[2-(7-méthoxy naphth-1-yl) éthyl] 2-chloroacétamide.

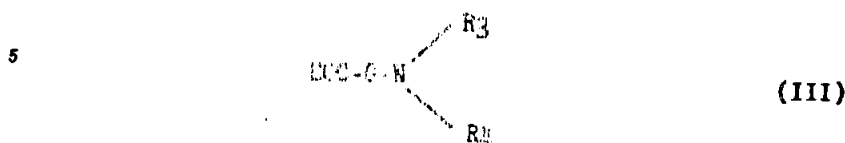


(II)

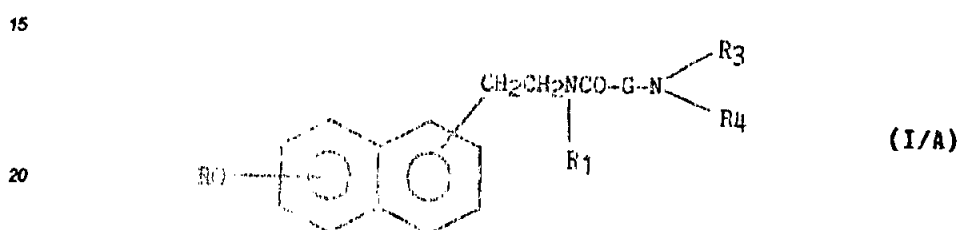
EP 0 467 295 A1

dans la formule I et R₂ ont la même signification que dans la formule (I), que l'on traite :

soit par un dérivé de formule (III) :



10 dans la formule I signifie un groupe partant choisi parmi hydroxyle, alkoxy inférieur ou halogène, G, R₃ et R₄ ayant la même signification que dans la formule (I), éventuellement en présence d'un agent alcalin, pour conduire à un dérivé de formule (I/A), cas particulier des dérivés de formule (I) :



25 dans la formule I, R₁, R₂, R₃, R₄ et G ont la même définition que précédemment, R₁ étant ici un groupement :



que l'on soumet, si on le désire, par des techniques classiques telles que chromatographie, cristallisation et que l'on soumet, si on le désire, par un acide pharmaceutiquement acceptable, à l'action d'un dérivé d'acide de formule (IV) :



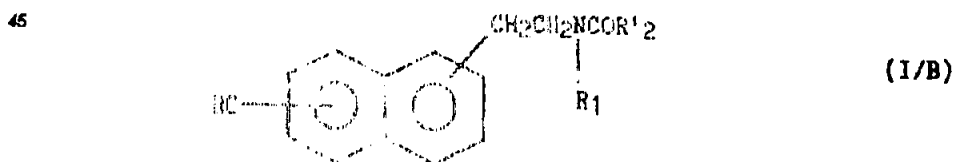
ou l'anhydride d'acide correspondant, sachant :

40 - le groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène

- le groupement aryle ou hétéroaryle ou alkylcyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atome(s) d'halogène ou groupement(s) choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluorométhyle,

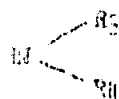
- le groupement aryle ou hétéroaryle éventuellement réduit et/ou substitué par un groupement oxo,

pour conduire à un dérivé de formule (I/B) :



55 dans la formule I, R₁, R₂, R₃, R₄ et G ont la même définition que précédemment, que l'on soumet, si on le désire, par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation dérivé de la formule (III) et dans le cas où R'₂ représente un groupement alkyle inférieur, linéaire ou ramifié, substitué par un atome d'halogène, peut-être soumis, si on le désire à l'action d'une amine de formule (V) :

EP 0 457 285 A1

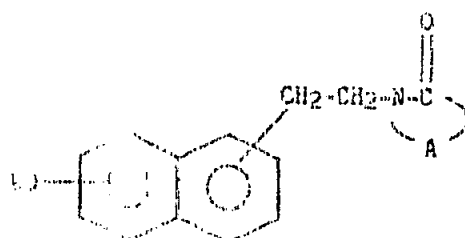


(V)

5

dans les formules R₃ et R₄ ont la même définition que précédemment, en exceptant en présence d'une amine tertiaire ou d'un sel de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/A) ci-dessus précédemment défini, qui si on le désire est purifié par une technique classique telle que chromatographie et/ou cristallisation, et/ou salifié par un acide pharmaceutiquement acceptable, dérivé de formule (I/B) ci-dessus que R₂ représente un substituant alkyle linéaire ou ramifié comprenant au moins deux atomes de carbone et substitué par un atome d'halogène, et lorsque, simultanément R₁ représente un atome d'hydrogène, peut être soumis si on le désire, à l'action d'une base forte et préférentiellement un alcoolate ou d'un sel d'ion pour conduire à un dérivé de formule (I/C) :

15



(I/C)

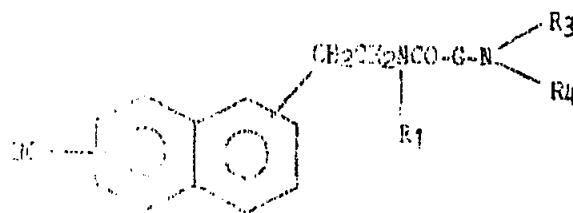
20

25 dans la formule (I) la même signification que précédemment et A représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 3 atomes de carbone, cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels R₁ et R₂ forment avec N=O un système monocyclique substitué par un groupement oxo, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle linéaires, que l'on obtient, si on le désire, par une technique choisie parmi cristallisation ou chromatographie.

30

25. Procédé de préparation selon la revendication 25 des composés de formule (I/A) :

35

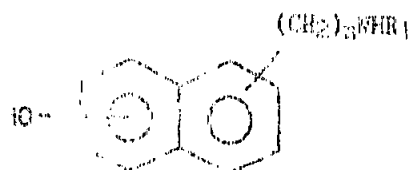


(I/A)

40

dans les formules R₁, R₂, R₃, R₄ et G ont la même signification que dans la formule (I), caractérisé en ce qu'on la traite avec un dérivé de formule (II) :

45



(II)

50

dans les formules R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I), par un dérivé de formule (III) :

55

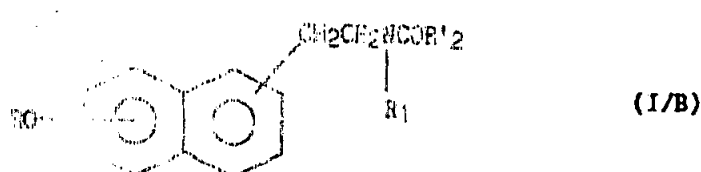
EP 0 447 285 A1



5

dans laquelle le signe $\sim$ signifie que les groupes peuvent être choisis parmi hydroxyle, alkoxy inférieur ou halogène, G, R₃ et R₄,
 ayant la même signification que dans la formule (I),
 éven- tuellement en présence d'un agent alcalin,
 10 pour obtenir un dérivé de la formule (I/A) que l'on purifie, si on le désire, par des techniques classiques telles
 que chromatographie et/ou cristallisation, dont on sépare le cas échéant les isomères et que l'on salifie, si on le
 dési- re, afin d'obtenir un produit techniquement acceptable.
 L'aspect du procédé selon la revendication 25 des composés de formule (I/B) :

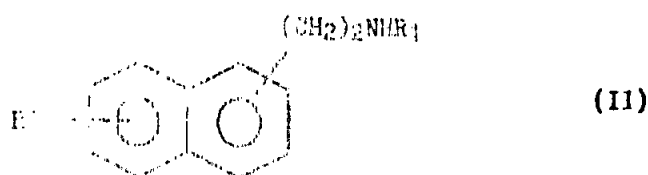
15



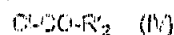
20

25 dans laquelle R₁, R₂ ont la même définition que dans la formule (I),
 signifiant :
 - R₁ : un atome d'hydrogène ou un radical inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome
 d'halogène,
 - R₂ : un groupement aryle ou arylalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs
 atomes d'halogène ou par des groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluorométhyle,
 30 caractérisé en ce que l'on traite un dérivé de formule (I) :

35

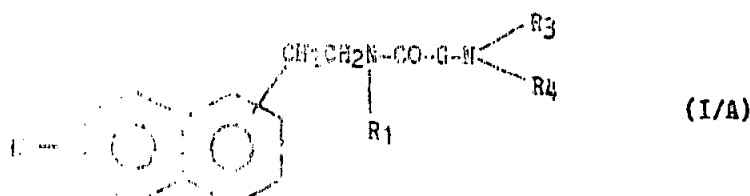


40 dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I),
 caractérisé en ce que l'on traite un dérivé de formule (IV) :



dans laquelle R₁ a la même définition que précédemment
 et dans lequel on fait la réaction correspondante pour conduire à un dérivé de formule (I/B) que l'on purifie si
 45 nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation et dont on sépare
 les isomères, le cas échéant.
 L'aspect du procédé selon la revendication 25 des composés de formule (I/A) :

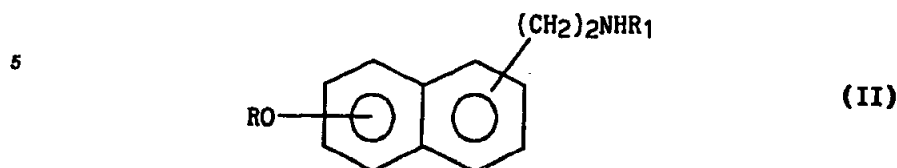
50



55

dans laquelle R₁, R₂ et G ont la même signification que dans la formule (I), caractérisé en ce que l'on traite

un dérivé de formule (II) :



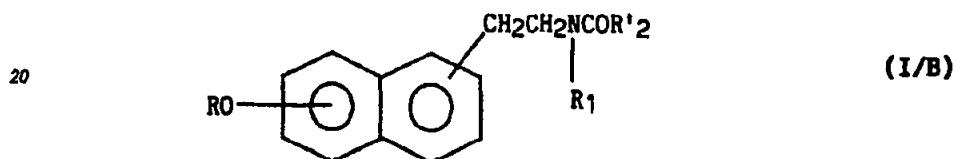
10

dans laquelle R et R₁ ont la même définition que dans la formule (I),

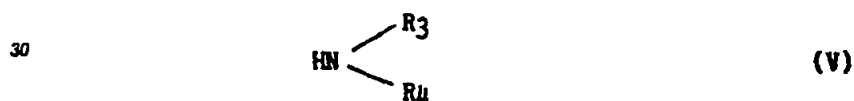
- par un chlorure d'acide de formule (IV) :



15 - ou par l'anhydride d'acide correspondant, dans laquelle R'₂ signifie un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié substitué par un atome d'halogène, pour obtenir un dérivé de formule (I/B) :

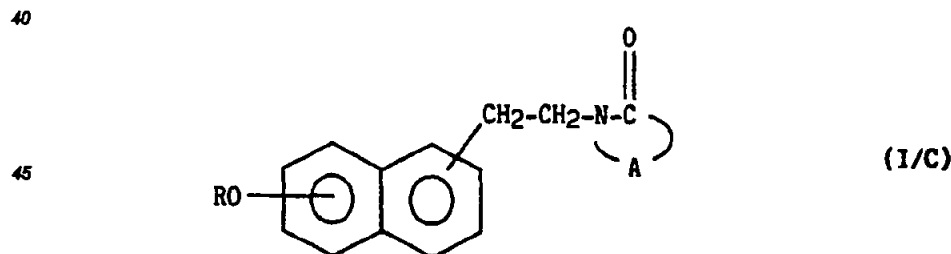


25 dans laquelle R, R₁ et R'₂ ont la même définition que précédemment, que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation, que l'on soumet à l'action d'une amine de formule (V) :



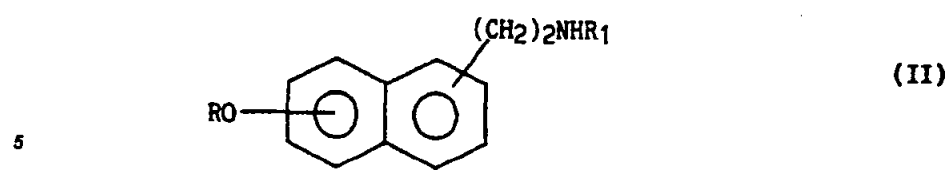
35 dans laquelle R₃ et R₄ ont la même définition que précédemment, en excès ou en présence d'une amine tertiaire ou d'un sel de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/A) tel que précédemment défini, qui si on le désire est purifié par une technique classique telle que chromatographie et/ou cristallisation, et/ou salifié par un acide pharmaceutiquement acceptable.

29 - Procédé de préparation selon la revendication 25 des composés de formule (I/C) :



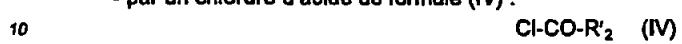
50 dans laquelle R a la même définition que dans la formule (I) et A représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 8 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on traite un dérivé de formule (II) :

55

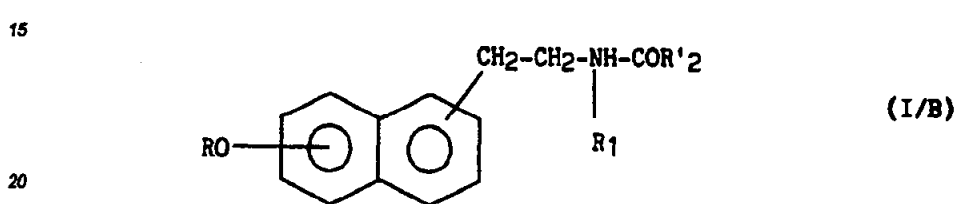


dans laquelle R a la même définition que dans la formule (I),

- par un chlorure d'acide de formule (IV) :



- ou par l'anhydride d'acide correspondant, dans laquelle R'₂ signifie un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié substitué par un atome d'halogène, pour obtenir un dérivé de formule (I/B) :



dans laquelle R et R'₂ ont la même définition que précédemment,

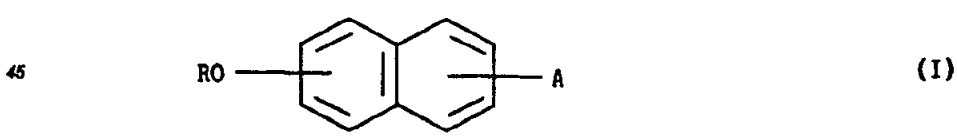
25 que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation, que l'on soumet à l'action d'une base forte et préférentiellement un alcoolate de métal alcalin, pour conduire à un dérivé de formule (I/C), que l'on purifie si on le désire par une technique choisie parmi cristallisation ou chromatographie.

30 **30** - Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 24, en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non-toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

35 **31** - Composition pharmaceutique selon la revendication 30 utile dans le traitement des troubles du système mélatoninergique et notamment du stress, de l'anxiété, des dépressions saisonnières, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, schizophrénies, attaque de panique, mélancolie, de la régulation de l'appétit, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, pertes de mémoire, maladie d'Alzheimer, ainsi que les troubles de la circulation cérébrale, de certains cancers, du psoriasis, de l'acné, de la séborrhée ou en tant qu'inhibiteur de l'ovulation ou en médecine vétérinaire dans les troubles du pelage.

Revendications pour l'Etat contractant suivant : GR

40 **1** - Procédé de préparation de composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

50 A représente un groupement



R représente un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,

R₂ représente

- 5

10



20

25

ou bien R_1 forme avec R_2 et le groupement N-CO un système hétérocyclique de formule :



40

45



- ou bien par un dérivé de formule (III) :

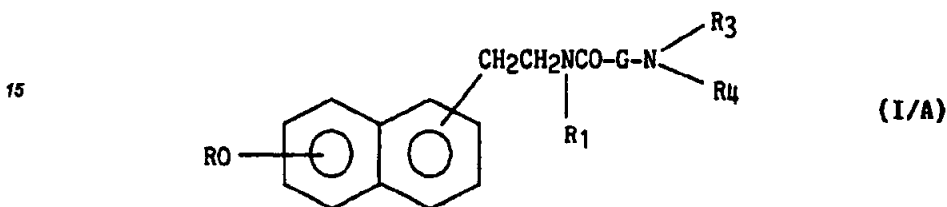
55



5

dans laquelle E signifie un groupe partant choisi parmi hydroxyle, alkoxy inférieur ou halogène, G, R₃ et R₄ ayant la même signification que dans la formule (I), éventuellement en présence d'un agent alcalin,

10 pour conduire à un dérivé de formule (I/A), cas particulier des dérivés de formule (I) :

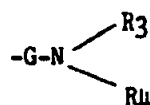


15

20

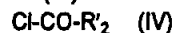
dans laquelle R, R₁, R₃, R₄ et G ont la même définition que précédemment, R₂ signifiant ici un groupement :

25



30 que l'on purifie, si on le désire, par des techniques classiques telles que chromatographie, cristallisation et que l'on salifie, si on le désire par un acide pharmaceutiquement acceptable,

- ou bien par un chlorure d'acide de formule (IV) :



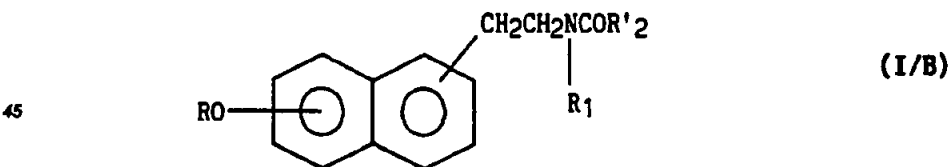
ou par l'anhydride d'acide correspondant,

R'₂ signifiant :

35

- un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène,
- un groupement aryle ou hétéroaryle ou arylalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluorométhyle,
- un groupement imidazolye éventuellement réduit et/ou substitué par un groupement oxo,

40 pour conduire à un dérivé de formule (I/B) :



45

dans laquelle R, R₁ et R'₂ ont la même définition que précédemment,

50

que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation dérivé de formule (I/B) qui dans le cas où R'₂ représente un groupement alkyle inférieur, linéaire ou ramifié, substitué par un atome d'halogène, peut-être soumis, si on le désire à l'action d'une amine de formule (V) :

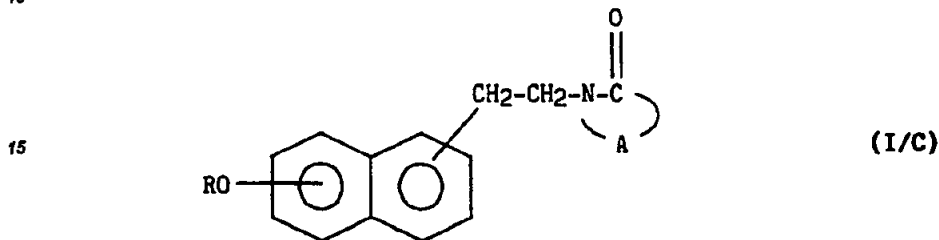
55



dans laquelle R_3 et R_4 ont la même définition que précédemment, en excès ou en présence d'une amine tertiaire ou d'un sel de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/A) tel que précédemment défini, qui si on le désire est purifié par une technique classique telle que chromatographie et/ou cristallisation, et/ou salifié par un acide pharmaceutiquement acceptable,

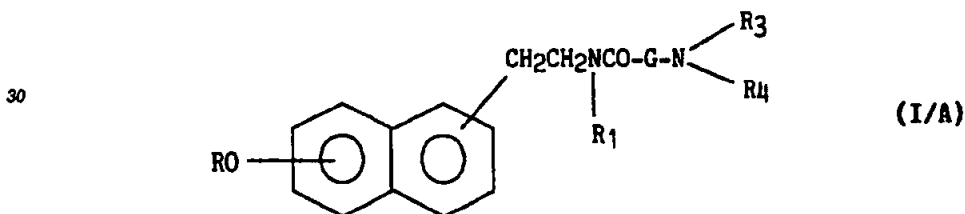
5 dérivé de formule (I/B) qui lorsque R'_2 représente un substituant alkyle linéaire ou ramifié comprenant au moins deux atomes de carbone et substitué par un atome d'halogène, et lorsque, simultanément R_1 représente un atome d'hydrogène, peut être soumis si on le désire, à l'action d'une base forte et préférentiellement un alcoolate de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/C) :

10



20 dans laquelle R a la même signification que précédemment et A représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 8 atomes de carbone, cas particulier des dérivés de formule (I) pour lesquels R_1 et R_2 forment avec NCO un système monocyclique substitué par un groupement oxo, et éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle inférieur, que l'on purifie, si on le désire, par une technique choisie parmi cristallisation ou chromatographie.

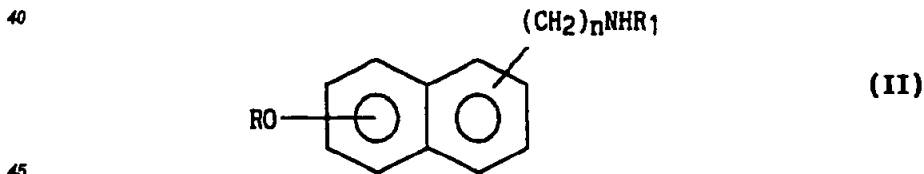
25 2 - Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés de formule (I/A) :



35

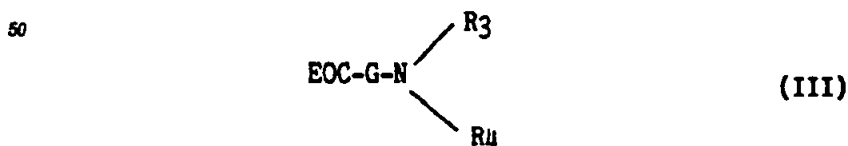
dans laquelle R, R_1 , R_3 , R_4 et G ont la même signification que dans la formule (I), caractérisé en ce qu'on la traite en dérivé de formule (II) :

40



dans laquelle R et R_1 ont la même signification que dans la formule (I), par un dérivé de formule (III) :

50



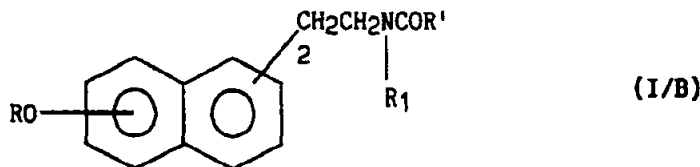
dans laquelle E signifie un groupe partant choisi parmi hydroxy, alkoxy inférieur ou halogène, G, R_3 et R_4 ayant la même signification que dans la formule (I), éventuellement en présence d'un agent alcalin,

pour conduire à un dérivé de formule (I/A) que l'on purifie, si on le désire, par des techniques classiques telles que chromatographie, cristallisation, dont on sépare le cas échéant les isomères et que l'on sacrifie, si on le désire, par un acide pharmaceutiquement acceptable.

3 - Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés de formule (I/B) :

5

10



dans laquelle R, R₁ ont la même définition que dans la formule (I),

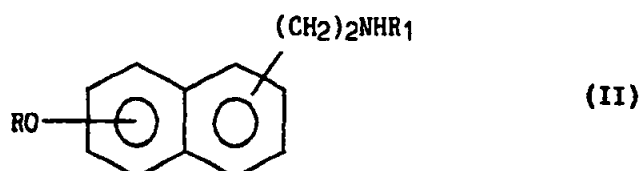
R₂ signifiant :

15

- un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène,
- un groupement aryle ou hétéroaryle ou arylalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluorométhyle, caractérisé en ce que l'on traite un dérivé de formule (II) :

20

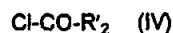
25



dans laquelle R et R₁ ont la même signification que dans la formule (I),

30

- par un chlorure d'acide de formule (IV) :



dans laquelle R'₂ a la même définition que précédemment

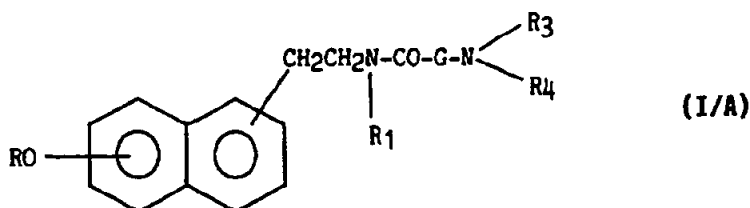
- ou par l'anhydride d'acide correspondant pour conduire à un dérivé de formule (I/B) que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation et dont on sépare les isomères, le cas échéant.

35

4 - Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés de formule (I/A) :

40

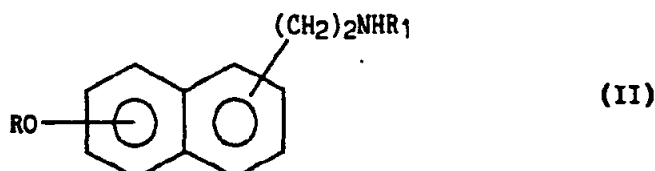
45



dans laquelle R, R₁, R₃ et R₄ ont la même signification que dans la formule (I), caractérisé en ce que l'on traite un dérivé de formule (II) :

50

55

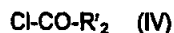


dans laquelle R et R₁ ont la même définition que dans la formule (I),

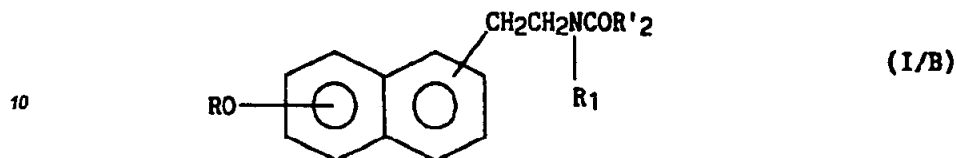
W3

EP 0 447 285 A1

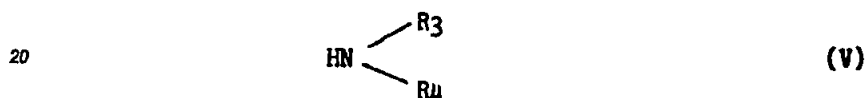
- par un chlorure d'acide de formule (IV) :



- ou par l'anhydride d'acide correspondant, dans laquelle R'_2 signifie un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié substitué par un atome d'halogène,
5 pour obtenir un dérivé de formule (I/B) :

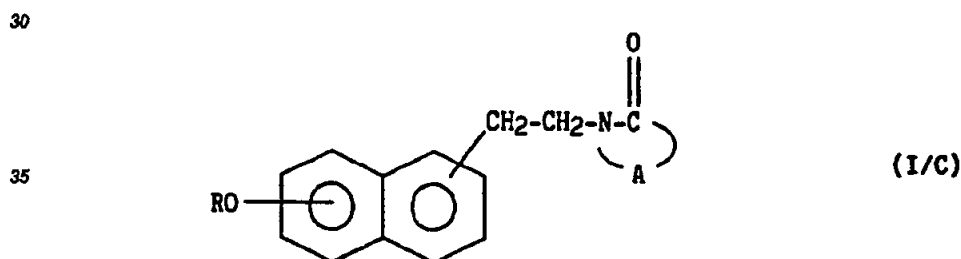


dans laquelle R , R_1 et R'_2 ont la même définition que précédemment, que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation,
15 que l'on soumet à l'action d'une amine de formule (V) :

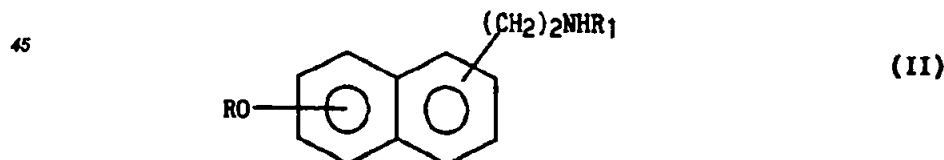


dans laquelle R_3 et R_4 ont la même définition que précédemment,
25 en excès ou en présence d'une amine tertiaire ou d'un sel de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/A) tel que précédemment défini, qui si on le désire est purifié par une technique classique telle que chromatographie et/ou cristallisation, et/ou salifié par un acide pharmaceutiquement acceptable.

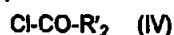
5 - Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés de formule (I/C) :



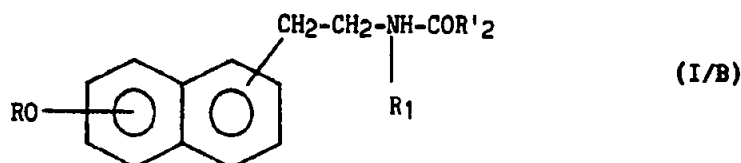
40 dans laquelle R a la même définition que dans la formule (I) et A représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 8 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on traite un dérivé de formule (II) :



50 dans laquelle R a la même définition que dans la formule (I),
- par un chlorure d'acide de formule (IV) :



- ou par l'anhydride d'acide correspondant, dans laquelle R'_2 signifie un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié substitué par un atome d'halogène,
55 pour obtenir un dérivé de formule (I/B) :



5

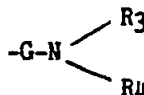
dans laquelle R et R'₂ ont la même définition que précédemment, que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation, que l'on soumet à l'action d'une base forte et préférentiellement un alcoolate de métal alcalin, pour conduire à un dérivé de formule (I/C), que l'on purifie si on le désire par une technique choisie parmi cristallisation ou chromatographie.

6 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 de préparation de composés de formule (I) dans laquelle le groupement OR se trouve en position 7, ainsi que, le cas échéant, de leurs isomères, épimères, diastéréoisomères et de leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

7 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 de préparation de composés de formule (I) dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène ou forme avec R₂ et le groupement N-CO le système pyrrolidinone-2, ainsi que, le cas échéant, de leurs isomères, épimères, diastéréoisomères et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

8 - Procédé selon la revendication 1 de préparation de dérivés de formule (I) dans laquelle R₂ représente :
 . un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène,
 . un groupement aryle ou hétéroaryle mono ou bicyclique ou arylalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluorométhyle,
 . un groupement de formule :

30



G représentant un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,
 R₃ et R₄ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un système hétérocyclique, mono ou bicyclique chaque cycle possédant cinq ou six sommets comprenant éventuellement un autre hétéroatome et éventuellement substitué par un groupement alkyle inférieur ou oxo, aryle ou arylalkyle inférieur, ou aryle substitué ou arylalkyle inférieur substitué étant entendu que le terme substitué affectant les groupements aryle et arylalkyle signifie que ces groupements peuvent être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, trifluorométhyle ou atome d'halogène, ainsi que, le cas échéant, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

9 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 6 de préparation de composés de formule (I) dans laquelle le groupement OR se trouve en position 7, R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitués par un atome d'halogène ainsi que, le cas échéant, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères.

10 - Procédé selon la revendication 1 de préparation de composés de formule (I) dans laquelle le groupement OR se trouve en position 7, R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente un groupement aryle ou hétéroaryle mono ou bicyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ainsi que, le cas échéant, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères.

11 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy napht-1-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.

12 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy napht-1-yl) éthyl] (2-oxo pyrrolidin-1-yl) acétamide.

13 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy napht-1-yl) éthyl] pyrrolidin-2-one.

14 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy napht-1-yl) éthyl] acétamide.

15 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl] isobutyramide.

16 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl] butyramide.

5 17 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl] propionamide.

18 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl] 4-chlorobutyramide.

10 19 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl]-2-morpholinoacétamide.

20 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl]-2-{4-[(2,3,4-triméthoxyphényl) pipérazin-1-yl] acétamide ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

15 21 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N[2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl] benzamide.

22 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N[2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl]-3,5-dichloro-benzamide.

23 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N[2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl] (indol-2-yl) carboxamide.

20 24 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N[2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl] pentanamide.

25 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N[2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl]cyclobutane carboxamide.

25 26 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N[2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl] 2-iodoacétamide.

27 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N[2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl] 2-bromoacétamide.

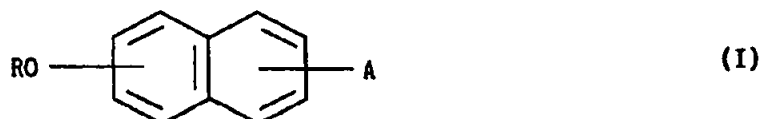
28 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N[2-(7-méthoxy naph-1-yl) éthyl]2-chloroacétamide.

30 29 - Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une des revendications 11 à 28, en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non-toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

35 30 - Procédé de préparation de composition pharmaceutique selon la revendication 29 utile dans le traitement des troubles du système mélatoninergique et notamment du stress, de l'anxiété, des dépressions saisonnières, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, schizophrénies, attaque de panique, mélancolie, de la régulation de l'appétit, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, pertes de mémoire, maladie d'Alzheimer, ainsi que les troubles de la circulation cérébrale, de certains cancers, du psoriasis, de l'acné, de la séborrhée ou en tant qu'inhibiteur de l'ovulation ou en médecine vétérinaire dans
40 les troubles du pelage.

Revendications pour l'Etat contractant suivant : ES

1 - Procédé de préparation de composés de formule générale (I) :



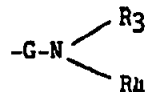
50 dans laquelle :

A représente un groupement



R₂ représente

- 20



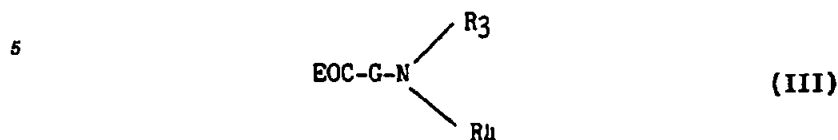
35



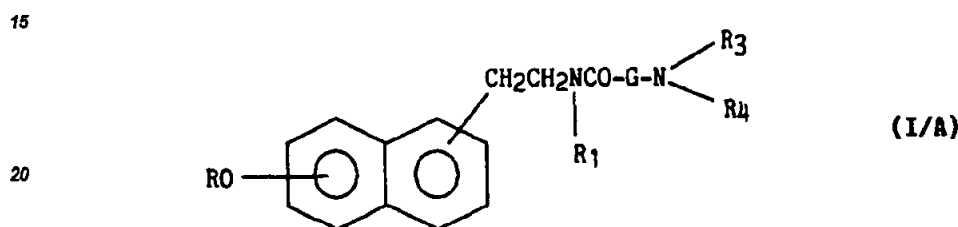
50



dans laquelle R et R₁ ont la même signification que dans la formule (I), que l'on traite :
- ou bien par un dérivé de formule (III) :



10 dans laquelle E signifie un groupe partant choisi parmi hydroxyle, alkoxy inférieur ou halogène, G, R₃ et R₄ ayant la même signification que dans la formule (I), éventuellement en présence d'un agent alcalin, pour conduire à un dérivé de formule (I/A), cas particulier des dérivés de formule (I) :



25 dans laquelle R, R₁, R₃, R₄ et G ont la même définition que précédemment, R₂ signifiant ici un groupement :



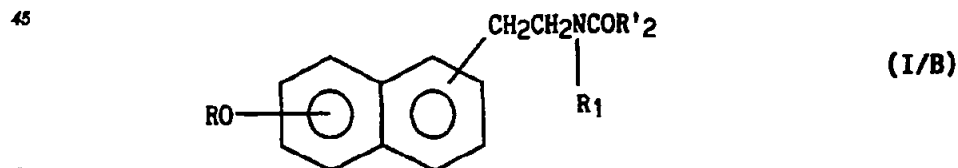
que l'on purifie, si on le désire, par des techniques classiques telles que chromatographie, cristallisation et que l'on salfie, si on le désire par un acide pharmaceutiquement acceptable,
- ou bien par un chlorure d'acide de formule (IV) :



ou par l'anhydride d'acide correspondant,

R'₂ signifiant :

- 40
- un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène,
 - un groupement aryle ou hétéroaryle ou aryalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluorométhyle,
 - un groupement imidazolyle éventuellement réduit et/ou substitué par un groupement oxo,
- pour conduire à un dérivé de formule (I/B) :



55 dans laquelle R, R₁ et R'₂ ont la même définition que précédemment, que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation dérivé de formule (I/B) qui dans le cas où R'₂ représente un groupement alkyle inférieur, linéaire ou ramifié, substitué par un atome d'halogène, peut-être soumis, si on le désire à l'action d'une amine de formule (V) :

$$\text{HN} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_3 \\ \diagdown \text{R}_4 \end{array} \quad (\text{V})$$



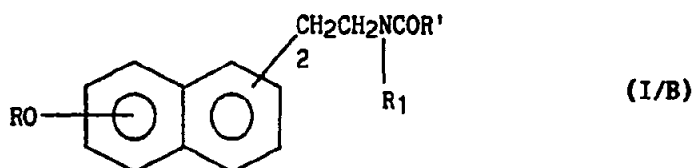
5

dans laquelle E signifie un groupe partant choisi parmi hydroxyle, alkoxy inférieur ou halogène, G, R₃ et R₄ ayant la même signification que dans la formule (I), éventuellement en présence d'un agent alcalin, pour conduire à un dérivé de formule (I/A) que l'on purifie, si on le désire, par des techniques classiques telles que chromatographie, cristallisation, dont on sépare le cas échéant les isomères et que l'on sacrifie, si on le désire, par un acide pharmaceutiquement acceptable.

10

3 - Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés de formule (I/B) :

15



20

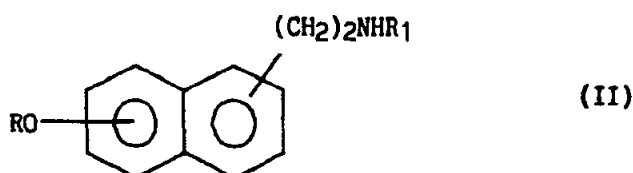
dans laquelle R, R₁ ont la même définition que dans la formule (I),

R₂ signifiant :

25

- un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène,
- un groupement aryle ou hétéroaryle ou arylalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluorométhyle, caractérisé en ce que l'on traite un dérivé de formule (II) :

30

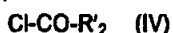


35

dans laquelle R et R₁ ont la même signification que dans la formule (I),

40

- par un chlorure d'acide de formule (IV) :



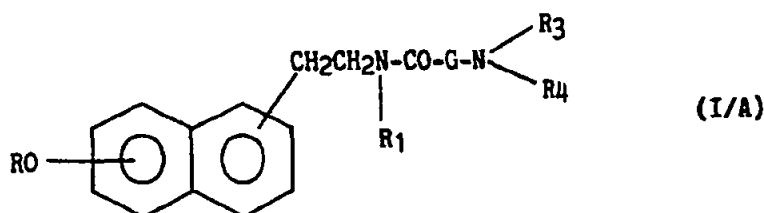
dans laquelle R'₂ a la même définition que précédemment

45

- ou par l'anhydride d'acide correspondant pour conduire à un dérivé de formule (I/B) que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation et dont on sépare les isomères, le cas échéant.

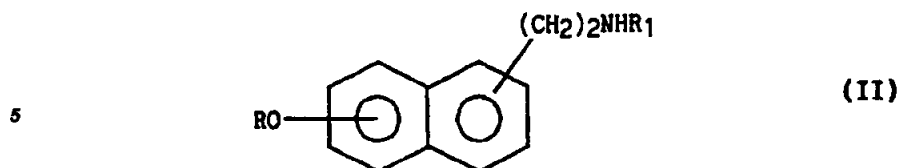
4 - Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés de formule (I/A) :

50



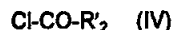
55

dans laquelle R, R₁, R₃ et R₄ ont la même signification que dans la formule (I), caractérisé en ce que l'on traite un dérivé de formule (II) :

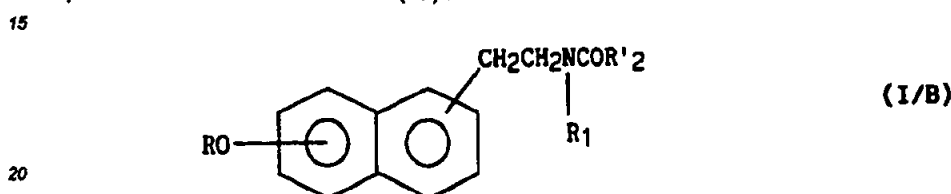


dans laquelle R et R₁ ont la même définition que dans la formule (I),

10 - par un chlorure d'acide de formule (IV) :

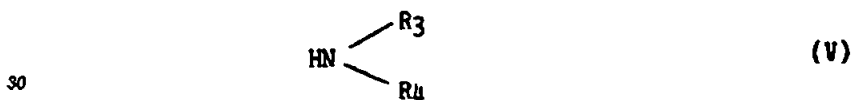


- ou par l'anhydride d'acide correspondant, dans laquelle R'₂ signifie un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié substitué par un atome d'halogène, pour obtenir un dérivé de formule (I/B) :



dans laquelle R, R₁ et R'₂ ont la même définition que précédemment, que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation,

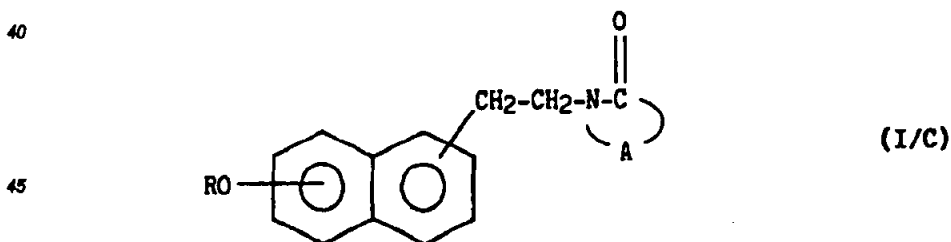
25 que l'on soumet à l'action d'une amine de formule (V) :



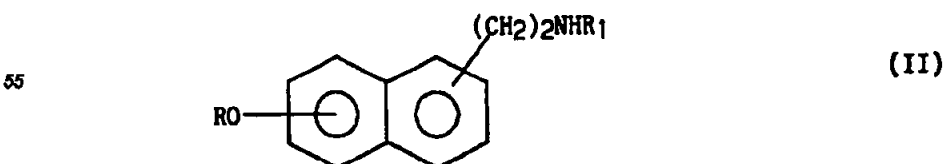
dans laquelle R₃ et R₄ ont la même définition que précédemment,

35 en excès ou en présence d'une amine tertiaire ou d'un sel de métal alcalin pour conduire à un dérivé de formule (I/A) tel que précédemment défini, qui si on le désire est purifié par une technique classique telle que chromatographie et/ou cristallisation, et/ou salifié par un acide pharmaceutiquement acceptable.

5 - Procédé de préparation selon la revendication 1 des composés de formule (I/C) :



dans laquelle R a la même définition que dans la formule (I) et A représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 2 à 8 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on traite un dérivé de formule (II) :



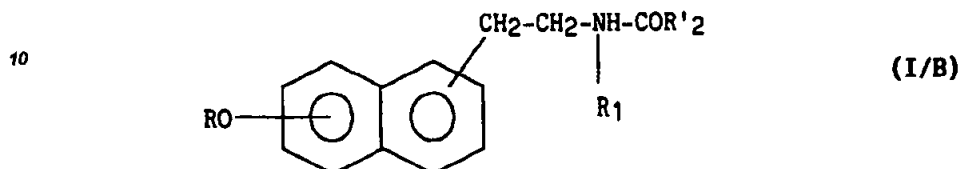
EP 0 447 285 A1

dans laquelle R a la même définition que dans la formule (I),

- par un chlorure d'acide de formule (IV) :



- ou par l'anhydride d'acide correspondant, dans laquelle R'₂ signifie un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié substitué par un atome d'halogène,
pour obtenir un dérivé de formule (I/B) :

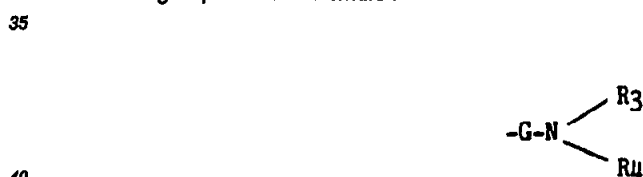


15 dans laquelle R et R'₂ ont la même définition que précédemment, que l'on purifie si nécessaire par des techniques classiques telles que chromatographie et/ou cristallisation, que l'on soumet à l'action d'une base forte et préférentiellement un alcoolate de métal alcalin, pour conduire à un dérivé de formule (I/C), que l'on purifie si on le désire par une technique choisie parmi cristallisation ou chromatographie.

6 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 de préparation de composés de formule (I) dans laquelle le groupement OR se trouve en position 7, ainsi que, le cas échéant, de leurs isomères, épimères, diastéréoisomères et de leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

25 7 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 de préparation de composés de formule (I) dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène ou forme avec R₂ et le groupement N-CO le système pyrrolidinone-2, ainsi que, le cas échéant, de leurs isomères, épimères, diastéréoisomères et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

8 - Procédé selon la revendication 1 de préparation de dérivés de formule (I) dans laquelle R₂ représente :
 30 . un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène,
 . un groupement aryle ou hétéroaryle mono ou bicyclique ou arylalkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou trifluorométhyle,
 . un groupement de formule :



G représentant un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié,
 R₃ et R₄ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un système hétérocyclique, mono ou bicyclique chaque cycle possédant cinq ou six sommets comprenant éventuellement un autre hétéroatome et éventuellement substitué par un groupement alkyle inférieur ou oxo, aryle ou arylalkyle inférieur, ou aryle substitué ou arylalkyle inférieur substitué étant entendu que le terme substitué affectant les groupements aryle et arylalkyle signifie que ces groupements peuvent être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi alkyle inférieur, alkoxy inférieur, trifluorométhyle ou atome d'halogène,
 45 ainsi que, le cas échéant, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

9 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 6 de préparation de composés de formule (I) dans laquelle le groupement OR se trouve en position 7, R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente un groupement alkyle inférieur linéaire ou ramifié ou cycloalkyle éventuellement substitués par un atome d'halogène ainsi que, le cas échéant, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères.

55 10 - Procédé selon la revendication 1 de préparation de composés de formule (I) dans laquelle le groupement OR se trouve en position 7, R₁ représente un atome d'hydrogène et R₂ représente un groupement aryle ou hétéroaryle mono ou bicyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ainsi que, le cas échéant, leurs isomères, épimères, diastéréoisomères.

56

- 11 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] cyclopropylcarboxamide.
- 12 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] (2-oxo pyrrolidin-1-yl) acétamide.
- 13 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] pyrrolidin-2-one.
- 14 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] acétamide.
- 15 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] isobutyramide.
- 16 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] butyramide.
- 17 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] propionamide.
- 18 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] 4-chlorobutyramide.
- 19 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl]-2-morpholinoacétamide.
- 20 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N-[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl]-2-{4-[(2,3,4-triméthoxyphényl) pipérazin-1-yl] acétamide ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
- 21 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] benzamide.
- 22 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl]-3,5-dichloro-benzamide.
- 23 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] (indol-2-yl) carboxamide.
- 24 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] pentanamide.
- 25 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl]cyclobutane carboxamide.
- 26 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] 2-iodoacétamide.
- 27 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl] 2-bromoacétamide.
- 28 - Procédé de préparation selon la revendication 1 du composé de formule (I) qui est le N[2-(7-méthoxy naphht-1-yl) éthyl]2-chloroacétamide.
- 29 - Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une des revendications 11 à 28, en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non-toxiques, pharmaceutiquement acceptables.
- 30 - Procédé de préparation de composition pharmaceutique selon la revendication 29 utile dans le traitement des troubles du système mélatoninergique et notamment du stress, de l'anxiété, des dépressions saisonnières, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, schizophrénies, attaque de panique, mélancolie, de la régulation de l'appétit, de l'insomnie, des troubles psychotiques, de l'épilepsie, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, pertes de mémoire, maladie d'Alzheimer, ainsi que les troubles de la circulation cérébrale, de certains cancers, du psoriasis, de l'acné, de la séborrhée ou en tant qu'inhibiteur de l'ovulation ou en médecine vétérinaire dans les troubles du pelage.

50

55

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Julio César Ramírez Piña
Apoderado

Oficio N°: **109353**

ASUNTO:	Radicación	N°	08-116976
	Trámite		002
	Evento		001
	Actuación		440
	Folios		008

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por la doctora Cielo Ángela Peña Rodríguez, en su calidad de apoderada de Ghynopharm S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C).

29 JUL. 2010

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha, _____.

202021