78

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00322433 00000001 Folios: 79
Fecha (AMD): 2000-05-29 16:22:48
Tramite : 832 PATENTES 2 1 REGISTRO/ 329 COMPLETEN
Dependencia: 2225 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: P1.-**SANOFI - SYNTHELABO**.- Solicitud de Patente de Invención para **"DERIVADOS DE N-[2-(4-AMINOFENIL)ETIL] - 2,3DIHIDRO-1,4-BENZODIOXIN-2-METANAMINA, SU PREPARACION Y SU APLICACIÓN EN TERAPEUTICA".-** Clase A61.-Expediente número 00-022.433.-

1. Me refiero a mi solicitud arriba mencionada de fecha 29 de marzo de 2000.

2. Anexos me permito presentar a usted:

(1) Copia autentica de la primera solicitud de patente presentadas para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad,** a saber la solicitud francesa número 9903936 de 30 de Marzo de 1999, junto con su traducción, **correspondiente a las legalizaciones y reivindicaciones de dicho documento;**

(2) Documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia hacen a favor de mi poderdante, de sus derechos sobre el mismo, debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 262516 de 12 de Mayo de 2000.

(3) Traducción Oficial No. 090, debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 167555 de 17 de Marzo de 2000, correspondiente a dicho documento de traspaso.

(4) Finalmente, presento también junto con este memorial copia debidamente autenticada por el Notario Sexto del Circulo de Bogotá del Certificado de Registro de Comercio y Sociedades debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 198047 de 7 de Octubre de 1999, junto con su traducción oficial número 235/99 de 8 de Octubre de 1999, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 400844 de 12 de Octubre de 1999, en el cual consta la fusión que tuvo lugar entre las sociedades SANOFI y SYNTHELABO, motivo por el cual la solicitante de la copia certificada de la solicitud francesa número 9903936 respecto de la cual se reivindica prioridad en el presente caso era originalmente la sociedad SYNTHELABO. No obstante, debe entenderse que por la fusión de las sociedades la solicitante es SANOFI-SYNTHELABO.

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10.784
Código 231

Sanofi-synthelabo
C-142

REPUBLICA FRANCESA

INPI - INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION

CERTIFICADO DE UTILIDAD - CERTIFICADO DE ADICION

COPIA OFICIAL

El Director General del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial certifica que el documento anexo es la copia certificada auténtica de una solicitud de título de propiedad industrial depositado en dicho Instituto.

Dado en Paris, el 15 de Febrero del año 2000.

Por el Director General del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial.

El Jefe de División. Firma ilegible de Martine Planche.

Instituto Nacional de la Propiedad Industrial
Establecimiento Público Nacional creado por la ley No.51-444 del 19 de abril de 1951.
Sede: 26 bis, rue de Saint-Petersbourg, 75800 Paris Cedex 08
Tel: (1) 53 04 53 04 - Fax: (1) 42 93 59 30

I.N.P.I

INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
26 bis, rue de Saint-Petersbourg 75800 Paris Cedex 08
Tel: (1) 53 04 53 04 - Fax: 42 93 59 30

PATENTE DE INVENCION, CERTIFICADO DE UTILIDAD

Código de la propiedad intelectual - Libro VI

SOLICITUD DE CONCESION

Confirmación de la inscripción por fax _____

Reservado para el INPI

Fecha de remisión de los documentos : 30 de Marzo de 1999

Número de registro nacional : 99 03936

Departamento de la solicitud : 75

Fecha de presentación de la solicitud : 30 de Marzo de 1999

1. **Nombre y domicilio del mandatario a quien toda la correspondencia debe ser enviada:**

Monsieur Jacques LUDWIG

SYNTHELABO

Département Brevets

22, avenue Galilée - 92350 LE PLESSIS ROBINSON

No. del poder permanente: PG 5811

Referencia del corresponsal: JL/ct - Teléfono: 01.45.37.58.39

2. **Solicitud - Naturaleza del título de propiedad industrial**

__X__ Patente de invención

_____ Certificado de utilidad

_____ Solicitud divisionaria

_____ Transformación de una solicitud de patente europea

Solicitud inicial

Patente de invención _____ Certificado de utilidad No. _____

Fecha _____

Establecimiento del informe de investigación:

Diferido _____ Inmediato __X__

El solicitante, persona natural, solicita el establecimiento diferido del impuesto:

SI _____ NO _____

Título de la invención (Máximo 200 caracteres)

Derivados de N-[2-(4-aminofenilo)etilo] -2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-2-metanamina, su preparación y aplicación en terapéutica.

3. **Solicitante(s):** No. SIREN: (en blanco) Código APE-NAF (en blanco)

SYNTHELABO

Forma jurídica: Sociedad anónima

Nacionalidad: Francesa

Dirección completa: 22, avenue Galilée - 92350 LE PLESSIS BOBINSON

4. **Inventores:**

Los inventores son los solicitantes:

_____ SI __X__ NO

Si la respuesta es NO, suministrar una designación por separado.

5. **Reducción de la taza de impuestos**

_____ Solicitada por primera vez

_____Solicitada antes de la solicitud: adjuntar copia de la declaración de admisión

6. **Declaración de prioridad o solicitud de fecha de inscripción de una solicitud anterior**

País de origen	: (en blanco)	Número	: (en blanco)
Fecha de inscripción:	(en blanco)	Naturaleza de la solicitud	: (en blanco)

7. **Divisiones** anteriores a la presente solicitud No. _____ fecha _____.

8. **Firma del solicitante o de su apoderado**. (Apellido y calidad de la persona quien firma la inscripción - No. de inscripción)

Firma ilegible de J. LUDWIG.

Firma del encargado de recibir: (en blanco)

Firma después del registro de la solicitud en el INPI: (ilegible).

INPI - Instituto de la Propiedad Industrial
División de Patentes.
26 bis, rue de Saint-Petersbourg 75800 Paris Cedex 08
Tel: (1) 53 04 53 04 - Fax: 42 93 59 30

PATENTE DE INVENCION, CERTIFICADO DE UTILIDAD

DESIGNACION DEL INVENTOR
(si el solicitante no es el inventor o el único inventor)

No. de Registro nacional: 99 03936

Título de la invención:

Derivados de N-[2-(4-aminofenilo)etilo] -2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-2-metanamina, su preparación y aplicación en terapéutica.

El suscrito: SYNTHELABO, 22, avenue Galilée - 92350 LE PLESSIS ROBINSON

señala como inventores (indicar apellido, nombres, dirección y subrayar el apellido Patronímico):

- EVANNO Yannick - 5, domaine des Aulnes - 78830 Bullion.

- DE PERETTI Danièle - 42, avenue de Verdun - 92160 Antony,

- GIBERT Jean-François - Résidence Rochebrune BAT.10 - 10, impasse Rochebrune - 91220 Brétigny-sur-Orge,

- PEYNOT Michel - 2, rue des Marguerites - 94240 L'Hay les Roses,

- ROY Jocelyne - 6, rue de l'Hôtel de Ville - 91130 Ris-Orangis

NOTA: Excepcionalmente, después del nombre del inventor puede figurar el nombre de la sociedad a la cual él pertenece (sociedad de pertenencia), cuando aquella es diferente de la sociedad solicitante o titular:

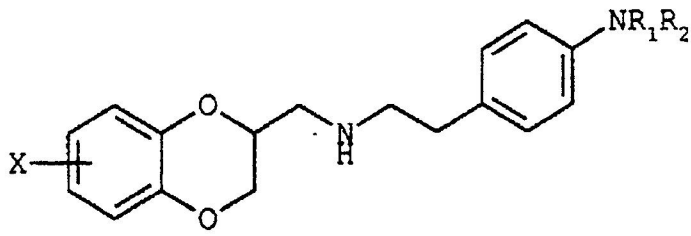
Fecha y firma del solicitante o del apoderado: Dado el 19 de Abril de 1999. Firma ilegible de Jacques LUDWIG.

Sanofi Synthelabo
-41533
05

Traducción fiel de la patente depositada ante el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial de Francia el 30 de marzo de 1999, bajo el número 99 03936.

Derivados de N-[2-(4-aminofenil)etil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-2-metanamina, su preparación y su aplicación en terapéutica.

La presente invención tiene por objeto compuestos que responden a la fórmula general (I)



(I)

en la cual

X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, metilo, metoxi o fenilmetoxi, y, o bien

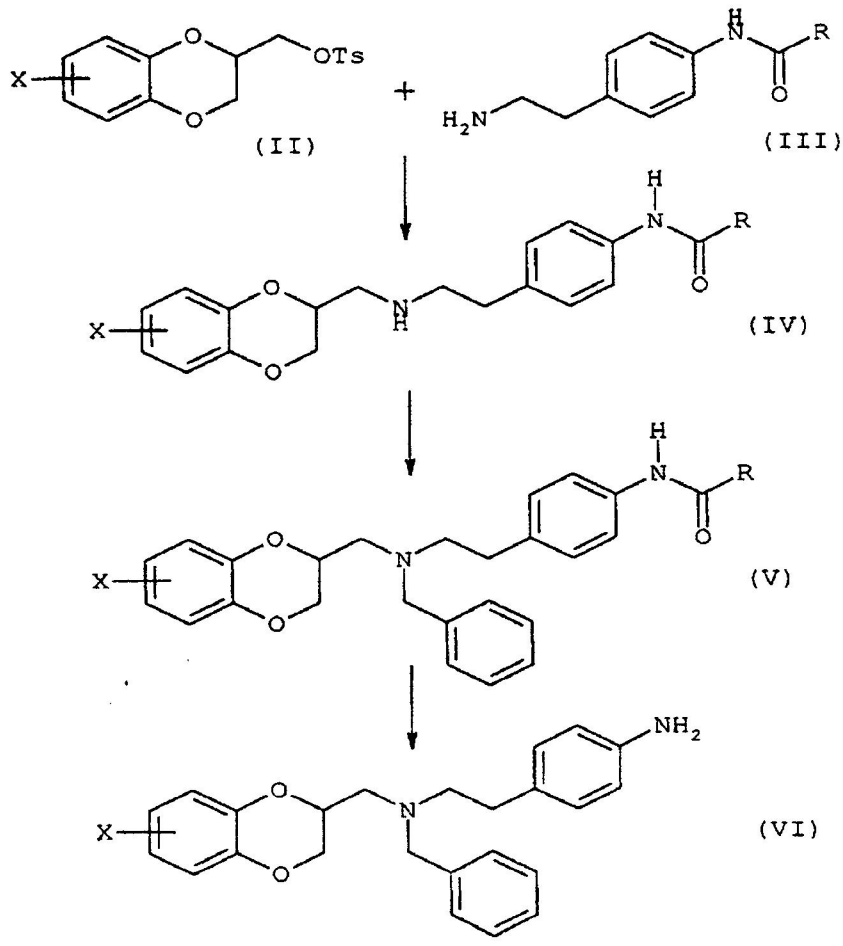
R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2, tomado aisladamente, representa un grupo $(C_1$-$C_4)$ alcanoilo, un grupo fenil $(C_1$-$C_4)$alcanoilo, un grupo metoxiacetilo, un grupo $(C_3$-$C_6)$cicloalquilcarbonilo, un grupo benzoilo eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo $(C_1$-$C_4)$alquilo, $(C_1$-$C_4)$alcoxi o metoximetilo, un grupo N-fenilcarbamoilo, un grupo N-$(C_1$-$C_4)$alquilcarbamoilo, un grupo N-(2-metoxietil)carbamoilo, un grupo $(C_1$-$C_4)$alcoxicarbonilo, un grupo $(C_1$-$C_4)$alquilsulfonilo o un grupo fenilsulfonilo, o bien

NR1R2 representa un grupo 2-oxo-4,5-dihidrooxazolidin-3-ilo.

Los compuestos de la invención pueden existir bajo forma de enantiómeros puros o de mezclas de enantiómeros, así como en estado de base o de sales de adición a ácidos.

De acuerdo con la invención, pueden prepararse los compuestos de fórmula general (I) mediante procedimientos ilustrados por uno de los siguientes esquemas.

Esquema 1



Según el esquema 1, se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (II), en la cual X es tal como se definió anteriormente y Ts representa un grupo 4-metilbencenosulfonilo, con una amida de fórmula general (III), en la cual R representa por ejemplo un grupo metilo o fenilo, en un solvente polar, por ejemplo el acetonitrilo, a una temperatura de 20 a 80°C, en presencia de una base tal como el carbonato de potasio para obtener una amida de fórmula general (IV). Las amidas de fórmula general (IV) constituyen un subconjunto de los compuestos de fórmula general (I). Si se desea, se efectúa posteriormente la protección de la función amina secundaria del compuesto de fórmula general (IV) por aminación reductora para obtener un compuesto de fórmula general (V). Una reacción de saponificación de este último, por ejemplo en medio acuoso alcohólico en presencia de una base tal como el hidróxido de sodio a la temperatura de reflujo permite obtener una amina de fórmula general (VI).

Los tosilatos de fórmula general (II) pueden ser preparados a partir de los alcoholes correspondientes, a su vez disponibles en el comercio o accesibles por métodos análogos al descripto en J. Med. Chem. (1965) 8 446.

Las amidas de fórmula general (III) pueden ser preparadas a partir del 4-aminofenilacetonitrilo, disponible en el comercio, según cualquier método conocido, por ejemplo por acción de un cloruro de ácido de fórmula general RCOCl, en la

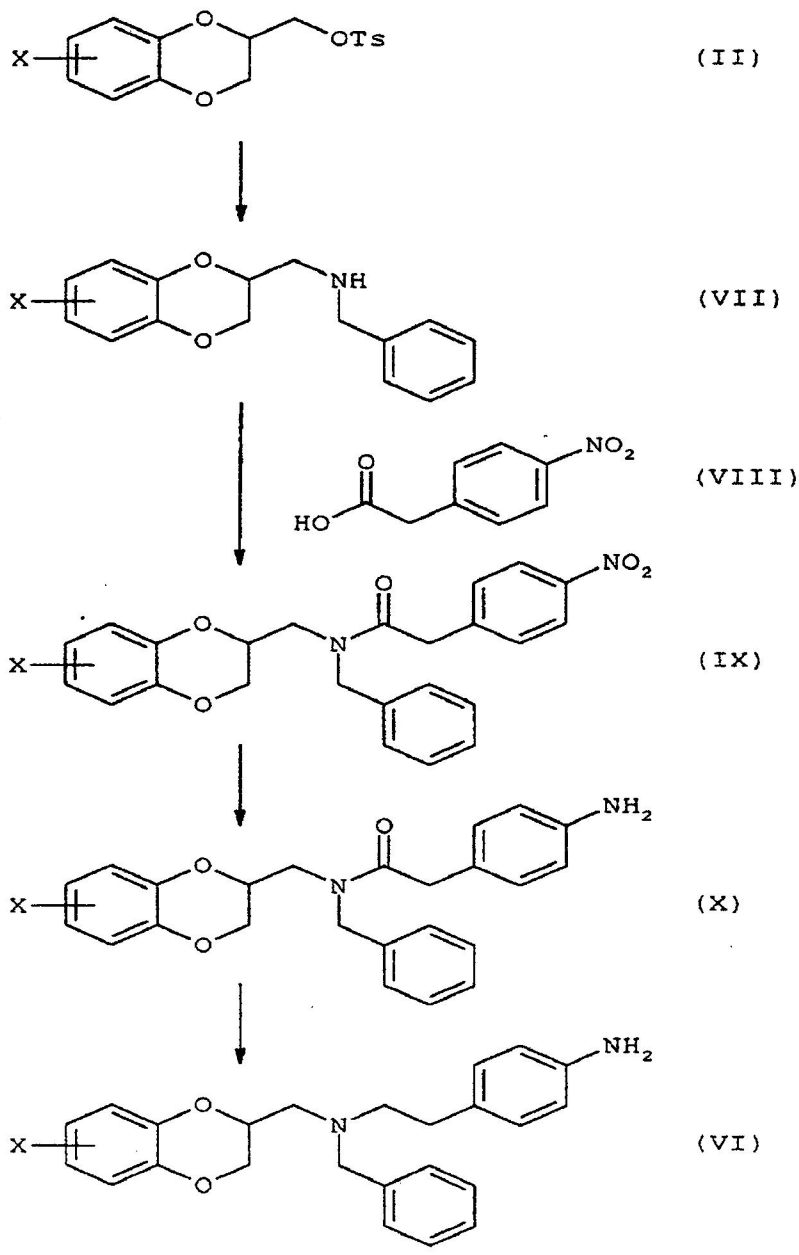
cual R representa por ejemplo un grupo metilo o fenilo, en un solvente clorado tal como el dicloroetano, en presencia de una base tal como la trietilamina, a una temperatura de 20 a 80°C, seguida de una reducción de la función nitrilo por hidrogenación catalítica.

Las aminas de fórmula general (VI) pueden también ser preparadas según un procedimiento ilustrado en el esquema 2. Según este esquema, se hace reaccionar un tosilato de fórmula general (II), tal como se definió anteriormente, con la bencilamina, en un solvente polar, por ejemplo el acetonitrilo, a una temperatura de 20 a 80°C, en presencia de una base tal como el carbonato de potasio.

Se obtiene una amina de fórmula general (VII), que se transforma en amida de fórmula general (IX), según métodos conocidos, por ejemplo por reacción con la imidazolida preparada in situ por medio de 1,1´-carbonilbis-1H-imidazol y de ácido 4-nitrobencenacético de fórmula (VIII), en un solvente eterado, por ejemplo el tetrahidrofurano, a una temperatura de 20 a 60°C. Luego se reduce la amida de fórmula general (IX) en amida de fórmula general (X) según cualquier método conocido, por ejemplo por hidrogenación en presencia de carbón paladiado, en un solvente tal como el etanol, a temperatura ambiente, hidrogenación seguida de una reducción de la función amida en amina, por ejemplo por acción de un hidruro alcalino mixto tal como el hidruro de litio y de aluminio, en un solvente eterado,

por ejemplo el tetrahidrofurano, a una temperatura de 0 a 65°C.

Esquema 2



Las aminas de fórmula general (VI), preparadas según el esquema 1 o el esquema 2, pueden ser transformadas luego en compuestos de fórmula general (I) según cualquier método conocido.

Así por ejemplo, cuando R1 representa el hidrógeno y R_2, tomado aisladamente, es tal como se definió anteriormente, puede hacerse reaccionar una amina de fórmula general (VI) con un cloruro de ácido carboxílico o sulfónico de fórmula general R_2Cl, en la cual R_2 es tal como se definió anteriormente, en un solvente clorado, por ejemplo el diclorometano, en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina.

También puede hacerse reaccionar una amina de fórmula general (VI) con un isocianato de (C_1-C_4)alquilo o de fenilo para obtener un compuesto en cuya fórmula R_2 representa un grupo N-(C_1-C_4)alquilcarbamoilo o N-fenilcarbamoilo.

También puede hacerse reaccionar una amina de fórmula general (VI) con el cloruro de ácido tricloroacético, luego tratar el intermediario obtenido por una amina, para obtener un compuesto en cuya fórmula R2 representa un grupo N-fenilcarbamoilo, N-metilcarbamoilo o N-(2-metoxietil)carbamoilo.

Finalmente se somete la carboxamida o la sulfonamida así obtenida a una desbencilación catalítica o una desbencilación por acción del cloroformiato de 1-cloroetilo seguida de un tratamiento por el metanol, métodos bien conocidos por el

especialista.

Por supuesto también puede efectuarse cualquier tipo de transformación sobre los compuestos intermediarios, por ejemplo efectuar una reacción de acoplamiento catalizada por el paladio para, por ejemplo, transformar un sustituyente bromo en grupo ciano.

Los ejemplos que siguen ilustran la preparación de algunos compuestos de la invención. Los microanálisis elementales y los espectros I.R. y R.M.N. confirman las estructuras de los compuestos obtenidos.

Los números indicados entre paréntesis en los títulos de los ejemplos corresponden a los de la 1era. columna de la tabla presentada más adelante.

Ejemplo 1 (Compuesto N°12)

N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]fenil]benzamida.

1.1. *N*-[4-(Cianometil)fenil]benzamida.

Se agrega, agitando vigorosamente, una solución de 19,7 (0,14 mol) de cloruro de benzoilo en 50 ml de dicloroetano a una solución de 17 g (0,129 mol) de 4-aminofenilacetonitrilo y de 15,2 g (0,15 mol) de trietilamina en 350 ml de dicloroetano y se calienta la mezcla hasta el reflujo durante 6 hs.

Se la concentra bajo presión reducida, se retoma el residuo con 300 ml de agua y 300 ml de éter etílico, se retoma

el precipitado por filtrado, se lo lava con agua, luego con éter y se lo seca a 60°C bajo presión reducida. Se obtienen 28,5 g (0,121 mol) de sólido que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

Punto de fusión: 180-181°C.

1.2. *N*-[4-(2-Aminoetil)fenil]benzamida.

Se trata a temperatura ambiente bajo una presión de 0,42 Mpa de hidrógeno durante 6 hs. una solución de 28 g (0,118 mol) de N-[4-(cianometil)fenil]benzamida y de 50 g aproximadamente de níquel de Raney en 1 l de etanol absoluto. Se filtra la suspensión, se concentra el filtrado bajo presión reducida, se retoma el residuo con éter etílico, se retoma el precipitado, se lo lava con éter etílico y se lo seca a 60°C bajo presión reducida. Se lo purifica por cromatografía sobre columna de alúmina eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol.

Se obtienen 20 g (0,083 mol) de sólido que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

Punto de fusión: 118-120°C.

1.3. 4-Metilbencensulfonato de (5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo.

Se agregan, manteniendo la temperatura entre 5 y 10°C, 4,95 g (26 mmoles) de cloruro de 4-metilbencensulfonilo a una solución de 4,5 g (24,4 mmoles) de 5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanol en 15 ml de piridina y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 hs. Se la vierte sobre una

solución agitada de 25 ml de ácido clorhídrico, de 50 g de hielo y 50 ml de éter etílico. Se decanta la mezcla, se extrae la fase acuosa con éter etílico, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua y se las seca sobre sulfato de sodio y se evapora el solvente bajo presión reducida.

Se obtienen 7,1 g (21 mmoles) de sólido que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

Punto de fusión: 50-52°C.

1.4. N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil] amino]etil]fenil]benzamida.

Se agrega por goteo una solución de 0,92 g (2,7 mmoles) de 4-metilbencensulfonato de (5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo en 10 ml de acetonitrilo a una solución llevada hasta el reflujo de 2 g (8,3 mmoles) de N-[4-(2-aminoetil)fenil] benzamida en 25 ml de acetonitrilo y se calienta la mezcla hasta el reflujo durante 6 hs. Se agrega 1,38 g (1 mmol) de carbonato de potasio y se continúa el reflujo durante 15 hs.

Se concentra el medio reactivo bajo presión reducida, se retoma el residuo con agua y diclorometano y se elimina luego de 24 hs. de agitación el insoluble por filtrado. Se decanta la mezcla, se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice

eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol y se lo recristaliza en el 2-propanol.

Se obtiene luego del secado 0,55 g (1,35 mmol) de sólido. Punto de fusión: 123-124°C.

Ejemplo 2 (Compuesto N°15)

(E)-2-butendioato de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:2).

2.1. N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]benzamida.

Se agregan bajo agitación 3,6 (17 mmoles) de triacetoxi borohidruro de sodio a una solución de 4,4 g (10,8 mmoles) de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]benzamida y de 1,2 g (11,3 mmoles) de benzaldehído en 50 ml de dicloroetano y se agita la mezcla durante 4 hs.

Se agrega nuevamente 0,1 ml de ácido acético y se continúa la agitación durante 20 hs.

Se vuelve a agregar 0,1 ml de ácido acético y se continúa la agitación durante 7 hs.

Se agrega bajo agitación una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se decanta, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice

eluyendo con una mezcla de diclorometano y de acetona.

Se obtienen luego del secado 5 g (10 mmoles) de aceite que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

2.2. N-[2-(4-Aminofenil)etil]-5-fluoro-N-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanamina.

Se calienta hasta el reflujo durante 8 hs. una solución de 5 g (10 mmoles) de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]benzamida y de 20 ml de sosa al 35% en 100 ml de metoxietanol. Se concentra bajo presión reducida, se retoma el residuo con agua y diclorometano, se decanta, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida.

Se obtienen luego del secado 3,8 g (9,7 mmoles) de aceite que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

2.3. N-[4-[2[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]acetamida.

Se agrega 0,082 g (1 mmol) de cloruro de acetilo en 5 ml de diclorometano a una solución de 0,4 g (1 mmol) de N-[2-(4-aminofenil)etil]-5-fluoro-N-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanamina y de 0,11 g (1,1 mmol) de trietilamina en 10 ml de diclorometano y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 hs. Se agrega agua, se agita durante 15 min. suplementarios, se decanta, se separa la fase orgánica y se

extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida.

Se obtiene luego del secado 0,43 g (0,99 mmol) de aceite que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

2.4. (E)-2-butendioato de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:2).

Se calienta hasta el reflujo durante 8 hs. una suspensión de 0,4 g (0,92 mmol) de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]acetamida, de 0,5 g de formiato de amonio y de 0,1 g de paladio sobre carbón al 10% (50% de humedad) en una mezcla de 15 ml de metanol y de 1,5 ml de agua. Se elimina el insoluble por filtrado sobre tierra de infusorios, se concentra el filtrado bajo presión reducida, se retoma el residuo con una solución de carbonato de sodio al 5% y diclorometano. Se decanta, se separa la fase orgánica, se la lava con agua, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol.

Se obtiene 0,31 g (0,9 mmol) de aceite del cual se prepara el fumarato.

Se aísla finalmente 0,23 g de sólido.

Punto de fusión: 200-205°C.

Ejemplo 3 (Compuesto N°13)

(E)-2-butendioato de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]etansulfonamida (1:2).

3.1. N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil] amino]etil]fenil]etansulfonamida.

Se agrega 0,135 g (1 mmol) de cloruro de etansulfonilo en 2 ml de dicloroetano a una solución de 0,4 g (1 mmol) de N-[2-(4-aminofenil)etil]-5-fluoro-N-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanamina] y de 0,11 g (1,1 mmol) de trietilamina en 10 ml de dicloroetano y se calienta hasta el reflujo durante 6 hs. Se enfría la mezcla, se agrega agua y se agita 15 min. suplementarios. Se decanta, se separa la fase orgánica, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de éter.

Se obtiene luego del secado 0,32 g (0,66 mmol) de aceite que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

3.2. (E)-2-butendioato de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]etansulfonamida (1:2).

Se calienta hasta el reflujo durante 4 hs. una suspensión de 0,3 g (0,62 mmol) de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil] etansulfonamida, de 0,3 g de formiato de amonio y de 0,05 g de paladio sobre carbón al 10% (50% de humedad) en una mezcla de 10 ml de metanol y de 1,5 ml de agua. Se elimina el insoluble

por filtrado sobre tierra de infusorios, se concentra bajo presión reducida, se retoma el residuo con una solución de carbonato de sodio al 5% y diclorometano. Se decanta, se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol.

Se obtiene 0,21 g (0,53 mmol) de aceite del cual se prepara el fumarato. Se aísla 0,21 g de sal.

Punto de fusión: 183-184°C.

Ejemplo 4 (Compuesto N°19).

(E)-2-butendioato de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]-N´-fenilurea (1:1).

4.1. N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]-N´-fenilurea.

Se agita durante 20 hs. a temperatura ambiente una solución de 0,2 g (0,51 mmol) de N-[2-(4-aminofenil)etil]-5-fluoro-N-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanamina] y de 0,065 g (0,55 mmol) de isocianato de fenilo en 10 ml de éter etílico. Se concentra bajo presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de éter etílico. Se obtiene luego del secado 0,25 g (0,49 mmol) de aceite que

se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

4.2. (E)-2-butendioato de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]-N´-fenilurea (1:1).

Se calienta hasta el reflujo durante 6 hs. una solución de 0,24 g (0,47 mmol) de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]-N´-fenilurea, de 0,3 g de formiato de amonio y de 0,05 g de paladio sobre carbón al 10% (50% de humedad) en una mezcla de 15 ml de metanol y de 1 ml de agua. Se elimina el insoluble por filtrado sobre tierra de infusorios, se concentra bajo presión reducida, se retoma el residuo con una solución de carbonato de sodio al 5% y diclorometano. Se decanta, se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol.

Se obtiene 0,15 g (0,36 mmol) de aceite del cual se prepara el fumarato. Se aísla 0,14 g de sólido.

Punto de fusión: 194-195°C.

Ejemplo 5 (Compuesto N°11)

(Z)-2-butendioato de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]-N´-(2-metoxietil)urea (1:1).

5.1. N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-

il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]-tricloroacetamida.

Se agrega por goteo una solución de 0,23 g (1,27 mmol) de cloruro de ácido tricloroacético en 3 ml de diclorometano a una solución de 0,45 g (1,15 mmol) de N-[2-(4-aminofenil)etil]-5-fluoro-N-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanamina y de 0,13 g (1,27 mmol) de trietilamina en 15 ml de diclorometano, previamente enfriada a 0°C y se agita la mezcla durante 4 hs. a temperatura ambiente.

Se agregan 20 ml de agua, se decanta la solución, se separa la fase orgánica, se la seca sobre sulfato de sodio, se la concentra bajo presión reducida y se seca el residuo bajo presión reducida.

Se obtiene 0,6 g (1,11 mmol) de aceite que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

5.2. N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]-N´-(2-metoxietil)urea.

Se calienta durante 2 hs. a 80°C una solución de 0,4 g (0,75 mmol) de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]-tricloroacetamida, de 0,075 g (1 mmol) de 2-metoxietilamina y de 0,32 g (2,3 mmoles) de carbonato de potasio en 2 ml de N,N-dimetilformamida. Se agregan 20 ml de agua, se extrae la mezcla con diclorometano, se lava la fase orgánica con agua, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra bajo presión reducida. Se purifica el

residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de acetona.

Se aísla 0,34 g (0,69 mmol) de aceite que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

5.3. (Z)-2-butendioato de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]-N´-(2-metoxietil)urea (1:1).

Se calienta hasta el reflujo durante 8 hs. una solución de 0,3 g (0,61 mmol) de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]-N´-(2-metoxietil)urea, de 0,5 g de formiato de amonio y de 0,05 g de paladio sobre carbón al 10% (50% de humedad) en una mezcla de 15 ml de metanol y de 1 ml de agua. Se elimina el insoluble por filtrado sobre tierra de infusorios, se concentra bajo presión reducida, se retoma el residuo con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y diclorometano. Se decanta la solución, se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol. Se obtiene 0,16 g (0,4 mmol) de aceite del cual se prepara la sal de ácido maleico. Se aísla 0,165 g de sólido.

Punto de fusión: 198-199°C.

Ejemplo 6 (Compuesto N°20)

N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]-4,5-dihidro-oxazolidin-2-(3H)-ona.

6.1. N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]-N´-etilurea.

Se agrega 0,119 g (1,1 mmol) de cloroformiato de etilo a una solución de 0,126 g (1,5 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio y de 0,4 g (1 mmol) de *N*-[2-(4-aminofenil)etil]-5-fluoro-*N*-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanamina en 10 ml de una mezcla 90/10 de tetrahidrofurano y de agua y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 hs.

Se la concentra bajo presión reducida y se retoma el residuo con una solución de carbonato de sodio al 5% y diclorometano. Se decanta la mezcla, se separa la fase orgánica, se la lava con agua, se la seca sobre sulfato de sodio, se la concentra bajo presión reducida y se seca el residuo bajo presión reducida.

Se obtiene 0,46 g (1 mmol) de aceite que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

6.2. *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]-4,5-dihidro-oxazolidin-2-(3*H*)-ona.

Se calienta durante 1 h. a 140°C una solución de 0,4 g (0,86 mmol) de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]-*N*´-etilurea, de 0,88

g (10 mmoles) de 1,3-dioxolano-2-ona y 13,8 mg (0,1 mmol) de carbonato de potasio previamente triturado en 5 ml de *N,N*-dimetilformamida. Se concentra el medio bajo presión reducida, se retoma el residuo con una solución de carbonato de sodio al 5% y diclorometano, se decanta la solución, se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de éter etílico. Se aísla 0,37 g (0,8 mmol) de aceite que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

6.3. *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]-4,5-dihidro-oxazoilidin-2-(3*H*)-ona.

Se calienta hasta el reflujo durante 6 hs. una solución de 0,35 g (0,76 mmol) de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]-4,5-dihidro-oxazolidin-2-(3*H*)-ona, de 0,3 g de formiato de amonio y de 0,05 g de paladio sobre carbón al 10% (50% de humedad) en una mezcla de 10 ml de metanol y de 1 ml de agua. Se elimina el insoluble por filtrado sobre tierra de infusorios, se concentra bajo presión reducida, se retoma el residuo con una solución de carbonato de potasio al 10% y diclorometano. Se decanta la solución, se separa la fase orgánica, se la lava con agua, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía

sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol. Se obtiene 0,185 g (0,5 mmol) de aceite que se recristaliza en el 2-propanol. Se aísla luego del secado 0,125 g de sólido.

Punto de fusión: 111-112°C.

Ejemplo 7 (Compuesto N°28).

Clorhidrato de N-[4-[2-[[(7-ciano-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:1).

7.1. 2-(Hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-7-carbonitrilo.

Se calienta a 200°C durante 5 hs. una solución de 1 g (4 mmoles) de 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanol y de 0,55 g (2,4 mmoles) de cianuro cuproso en 15 ml de 1-metilpirrolidin-2-ona. Se enfría la solución, se agregan 50 ml de éter dietílico y 50 ml de amoníaco al 15%. Se decanta la solución, se extrae la fase acuosa con éter dietílico, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de acetona. Se obtiene 0,45 g (2,35 mmoles) de sólido que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

7.2. 4-Metilbencensulfonato de (7-ciano-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo.

Se agrega una solución de 0,5 g (2,6 mmoles) de cloruro

de 4-metilbencensulfonilo en 1 ml de piridina a una solución de 0,44 g (2,3 mmoles) de 2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-carbonitrilo en 1 ml de piridina previamente enfriada, se agita la mezcla dejando retomar temperatura y se la deja varias horas a temperatura ambiente.

Se la concentra bajo presión reducida, se agrega agua y acetato de etilo. Se decanta la solución, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con una solución de ácido clorhídrico diluido, luego con agua saturada en cloruro de sodio, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano. Se obtiene luego del secado 0,45 g (1,44 mmol) de sólido que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

7.3. Clorhidrato de *N*-[4-[2-[[(7-ciano-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:1).

Se calienta hasta el reflujo durante 70 hs. una solución de 0,45 g (1,44 mmol) de 4-metilbencenosulfonato de (7-ciano-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo, de 0,55 g (3,1 mmoles) de *N*-[4-(2-aminoetil)fenil]acetamida y de 0,24 g (1,75 mmol) de carbonato de potasio en 17 ml de acetonitrilo. Se concentra bajo presión reducida, se retoma el residuo con agua y diclorometano, se decanta la solución, se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se las lava

con agua, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol. Se obtiene luego del secado 0,4 g (1,14 mmol) de aceite del cual se prepara el clorhidrato.

Punto de fusión: 248-250°C.

Ejemplo 8 (Compuesto N°26).

Clorhidrato de *N*-[4-[2-[[(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]benzamida (1:1).

8.1. 7-Cloro-*N*-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanamina.

Se calienta hasta el reflujo durante 28 hs. una solución de 25,09 g (0,071 mmol) de 4-metilbencensulfonato de (7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo, de 29 g (0,210 mol) de carbonato de potasio y de 25 ml (0,229 mol) de bencilamina en 200 ml de acetonitrilo. Se concentra bajo presión reducida, se agrega agua y acetato de etilo, se decanta la solución, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol. Se obtienen 16,25 g (0,056 mol) de producto que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

8.2. *N*-[(7-Cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]-*N*-(fenilmetil)-4-nitrofenilacetamida.

Se calienta hasta el reflujo durante 3 hs. una solución de 11,02 g (60,2 mmoles) de ácido 4-nitrofenilacético y de 9,94 g (61,3 mmoles) de 1,1´-carbonilbis-1*H*-imidazol en 400 ml de tetrahidrofurano. Se enfría la solución, se agregan 15,91 g (54,9 mmoles) de 2-[(fenilmetil)amino]metil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbonitrilo en 50 ml de tetrahidrofurano, se agita a temperatura ambiente durante 18 hs., se concentra bajo presión reducida, se agrega acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol. Se obtienen 18,19 g (40,2 mmoles) de producto que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

8.3. 4-Amino-*N*-[(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]-*N*-(fenilmetil)fenilacetamida.

Se trata bajo presión de hidrógeno una solución de 17,85 g (39,41 mmoles) de *N*-[(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]-*N*-(fenilmetil)-4-nitrofenilacetamida en 525 ml de etanol absoluto en presencia de 3,37 g de paladio al 5% sobre carbón (húmedo). Se elimina el insoluble por filtrado, se concentra el filtrado bajo presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice

eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol.

Se obtiene luego del secado 12,49 g (29,6 mmoles) de producto que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

8.4. *N*-[2-(4-Aminofenil)etil]-7-cloro-*N*-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanamina.

Se agrega por goteo una solución de 11,95 g (28,3 mmoles) de 4-amino-*N*-[(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]-*N*-(fenilmetil)fenilacetamida en 170 ml de tetrahidrofurano a una suspensión de 2,14 g (51,6 mmoles) de hidruro de litio y de aluminio en 260 ml de tetrahidrofurano y se calienta el medio hacia 50°C durante 7 hs.

Se lo enfría con un baño de hielo, se agrega sucesivamente 12 ml de sosa al 35% y 10 ml de agua, se agita y se separa el insoluble por filtrado, se concentra el filtrado bajo presión reducida, se agrega agua y acetato de etilo, se decanta la solución, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se obtienen 11,61 g (28,3 mmoles) de producto que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

8.5. *N*-[4-[2-[[(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]benzamida.

Se agrega por goteo 0,52 ml (4,43 mmoles) de cloruro de benzoilo a una solución de 1,5 g (3,67 mmoles) de *N*-[2-(4-

aminofenil)etil]-7-cloro-*N*-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanamina y de 0,878 ml (5,54 mmoles) de trietilamina en 16 ml de diclorometano y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 6 hs. 30 min.

Se agrega agua, se decanta la solución, se lava la fase orgánica con agua, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol. Se obtiene 1,23 g de producto impuro que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

8.6. Clorhidrato de *N*-[4-[2-[[(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]benzamida (1:1).

Se agrega bajo agitación a temperatura ambiente 0,36 ml (3,2 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo a una solución de 0,7 g (1,36 mmol) de *N*-[4-[2-[[7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]benzamida en 15 ml de dicloroetano y se calienta hasta el reflujo durante 6 hs. Se concentra la mezcla bajo presión reducida, se retoma el residuo en el metanol y se calienta hasta el reflujo nuevamente durante 6 hs.

Se enfría la suspensión, se retoma el precipitado por filtrado, se agrega acetato de etilo y amoníaco, se decanta la solución, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se las seca sobre

sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol. Se obtiene 0,125 g (0,3 mmol) de producto del cual se prepara el clorhidrato.

Punto de fusión: 292-294°C.

Ejemplo 9 (Compuesto N°6)

(*E*)-2-butendioato de [4-[2-[[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]carbamato de etilo (1:1).

9.1. [4-[2-[[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]carbamato de etilo.

Se agrega bajo agitación a temperatura ambiente 0,43 ml (4,4 mmoles) de cloroformiato de etilo a una solución de 1,5 g (4 mmoles) de *N*-[2-(4-aminofenil)etil]-*N*-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanamina y de 0,68 ml (4,8 mmoles) de trietilamina en 18 ml de diclorometano y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 hs.

Se agrega agua, se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol. Se obtiene 0,80 g (1,8 mmol) de producto que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

9.2 (*E*)-2-butendioato de [4-[2-[[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]carbamato de etilo (1:1).

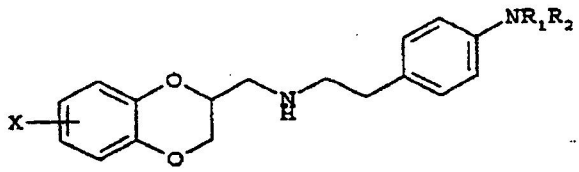
Se trata bajo presión de hidrógeno una solución de 0,72 g (1,6 mmol) de [4-[2-[[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]carbamato de etilo y de 1,7 ml de ácido acético en 20 ml de metanol en presencia de 0,44 g de hidróxido de paladio al 20% sobre carbón (húmedo). Se elimina el insoluble por filtrado, se concentra el filtrado bajo presión reducida, se agrega acetato de etilo y amoníaco, se decanta la solución, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol. Se obtiene 0,29 g (0,8 mmol) de producto del cual se prepara el fumarato.
Punto de fusión: 140-141°C.

La tabla que sigue ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos.

En la columna "Sal", "-" designa un compuesto en estado de base, "mal" designa un maleato, "fum" designa un fumarato y "HCl" designa un clorhidrato; las relaciones molares ácido:base están indicadas enfrente.

En la columna "F (°C)", "(d)" indica un punto de fusión con descomposición.

Tabla



(I)

Nº	X	R_1	R_2		F (°C)
1	H	H	COC_6H_5	-	101-102
2	H	H	$COCH_2C_6H_5$	-	96-97
3	H	H	$COCH_3$	-	90-92
4	H	H	$COC_6H_4CH_2OCH_3$	-	116-118
5	H	H	$COCH_2CH_2C_6H_5$	-	86-88
6	H	H	$CO_2CH_2CH_3$	fum 1:1	140-141
7	H	H	SO_2CH_3	fum 1:2	209-210
8	H	H	$CONHCH_3$	HCl 1:1	203-205
9	H		$-COOCH_2CH_2-$	-	82-83
10	5-F	H	$CONHCH_3$	fum 1:2	189-190
11	5-F	H	$CONHCH_2CH_2OCH_3$	mal 1:1	198-199
12	5-F	H	COC_6H_5	-	123-124
13	5-F	H	$SO_2CH_2CH_3$	fum 1:2	183-184
14	5-F	H	$COCH_2OCH_3$	fum 1:2	161-162
15	5-F	H	$COCH_3$	fum 1:2	200-205
16	5-F	H	$SO_2C_6H_5$	fum 1:2	198-200
17	5-F	H	COC_6H_{11}	-	129-130
18	6-CN	H	$COCH_3$	mal 1:1	195-196
19	8-F	H	$CONHC_6H_5$	fum 1:1	194-195
20	8-F		$-CO_2CH_2CH_2-$	-	111-112
21	5-CH_3	H	$COCH_3$	HCl 1:1	277 (d)
22	6-F	H	COC_6H_5	-	124-125
23	6-F	H	COC_6H_{11}	-	126-127
24	6-Br	H	COC_6H_5	-	135-136

Nº	X	R_1	R_2			F (°C)
25	7-Cl	H	$COCH_3$	HCl	1:1	262-264
26	7-Cl	H	COC_6H_5	HCl	1:1	292-294
27	7-CH_3	H	$COCH_3$	HCl	1:1	263-264
28	7-CN	H	$COCH_3$	HCl	1:1	248-250
29	7-Br	H	$COCH_3$	HCl	1:1	262-263
30	8-OCH_3	H	$COCH_3$	HCl	1:1	225-226
31	8-$OCH_2C_6H_5$	H	$COCH_3$	HCl	1:1	218-219

Los compuestos de la invención fueron sometidos a una serie de pruebas farmacológicas que pusieron en evidencia su interés como sustancias de actividad terapéutica.

Estudio de la afinidad para los receptores dopaminérgicos D3 en el núcleo caudado de bovino.

Los compuestos fueron objeto de una estudio in vitro en cuanto a su afinidad para los receptores dopaminérgicos D3 obtenidos a partir de una preparación de membrana del núcleo caudado de bovino, esencialmente como lo describe Schoemaker H. en *Eur. J. Pharmacol.* (1993) 242 R_1-R_2.

El día del experimento, los núcleos caudados de bovino (Iffa Credo, L´Arbresis, Francia), guardados a -80°C, son descongelados y homogeneizados a 4°C en 10 volúmenes de tampón (Tris 10 mM, EDTA 1 mM, pH 7,5 a 25°C) por medio de un Polytron™ (posición 5, 30 s). El homogenado se centrifuga a

2500 g durante 1 min. (centrifugadora Sorvall™ provista de un rotor SS34). El sobrenadante es recuperado y centrifugado a 35000 g durante 15 min., el fondo es lavado poniendo en suspensión en 10 volúmenes de tampón, homogeneizando y centrifugando, y el fondo final es puesto en suspensión en 10 volúmenes de tampón y preincubado a 37°C durante 10 min.

El homogenado es centrifugado a 35000 durante 15 min., el fondo es vuelto a colocar en suspensión en el tampón de incubación, (HEPES 50mM, EDTA 1mM, 8-hidroxiquinoleína 50 µM, ácido ascórbico 0,005%, pH 7,5 a 25°C), a razón de 100 mh de tejido inicial por ml.

La suspensión de membrana (150 µl) es incubada a 23°C durante 60 min. en tubos, en presencia de 0,8 nM de [3H]7-OH-DPAT (actividad específica 120-160 Ci/mmol, Amersham™) en un volumen final de 1 ml de tampón de incubación que contiene 0,2 µM de clorhidrato de eliprodil y 1 mg de albúmina de suero bovino, en presencia o en ausencia del compuesto a testear. La incubación se detiene con el filtrado sobre Brandel Harvester M-48™, con la utilización de los filtros Whatman GF/C™ previamente tratados con la albúmina de suero bovino (0,1% durante 30 min). Luego de la predilución con 4 ml de tampón (Tris 50mM, NaCl 120 mM, Kcl 5 mM, pH 7,4 a 25°C) de cada medio reactivo, los tubos son enjuagados 2 veces con 4 ml de este tampón.

Los filtros son recortados, luego secados en una estufa

a 120°C durante 10 min. y la radiactividad retenida sobre los filtros se determina por espectrometría de centelleo líquido. El enlace no específico se determina en presencia de 1 µM de dopamina.

Para cada concentración de compuesto estudiado, el porcentaje de inhibición del enlace específico del [3H]7-OH-DPAT es calculado, determinándose luego la CI50, concentración que inhibe el 50% del enlace.

Las CI_{50} de los compuestos de la invención son del orden de 0,001 a 0,8 µM.

Estudio de la afinidad para los receptores dopaminérgicos de tipo D_2.

Los compuestos desplazan el enlace de un ligando específico marcado, la espiperona (designada en adelante "[^{3}H]espiperona" y descripta por Briley y Langer., Eur. J. Pharmacol. (1978) 50 283) sobre los receptores D_2 presentes en el estriato de la rata.

Los animales utilizados son ratas macho Sprague-Dawley con un peso de 150 a 250 g. Luego de decapitarlas, se les extrae el cerebro y se saca cortando el estriato. Se tritura el tejido por medio de un triturador Polytron™ en 50 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM que contiene cloruro de sodio (120 mM), cloruro de potasio (5mM) y cuyo pH es ajustado a 7,4 (o sea 100 mg de tejido fresco por 5 ml). Se lavan los tejidos homogeneizados dos veces a 4°C, se los centrifuga cada vez

durante 10 min a 40000 xg y volviendo a colocar el fondo en suspensión en tampón fresco enfriado. Finalmente se coloca el último fondo en suspensión en el mismo volumen de tampón y se agrega ácido ascórbico (0,1% en concentración final) y pargilina (10 µM en concentración final). Luego se deja incubar a 37°C durante 10 min.

Se determina el enlace de la [^{3}H]espiperona (New England Nuclear, actividad específica 20-40 mCi/mmol) haciendo incubar 100 µl de la suspensión de membrana con el radioligando (0,25 nM) en un volumen final de 1 ml, durante 20 minutos, a 37°C, en presencia o en ausencia del compuesto a estudiar. Se determina el enlace no específico en presencia de haloperidol en la concentración de 10 µM. Luego de incubar, se recuperan las membranas por filtrado sobre filtros Whatman GF/B™ que se lavan con dos volúmenes de 5 ml de tampón helado. Se extraen los filtros en el líquido de centelleo y se mide la radiactividad por centellografía líquida con una eficacia del 50 al 60%. Para cada compuesto testeado, se expresan los resultados por la CI_{50}, es decir por la concentración que inhibe el 50% del enlace de la [^{3}H]espiperona, calculada por un método gráfico o matemático.

Los compuestos de la invención, en este test, poseen una CI_{50} del orden de 0,05 a 10 µM.

<u>Estudio de la afinidad para los receptores serotoninérgicos de tipo 5-HT_{1A}</u>.

Los compuestos desplazan el enlace de un ligando específico marcado, la [^{3}H]-8-hidroxi-2-(dipropilamino) tetralina (designada en adelante como "[^{3}H]-8-OH-DPAT" y descripta por Gozlan y col., Nature (1983) 305 140) sobre los receptores 5-HT_{1A} presentes en el hipocampo de la rata.

Los animales utilizados son ratas machos Sprague-Dawley de 160 a 200 g. Luego de decapitarlas se les extrae el cerebro y se saca cortando el hipocampo. Se tritura el tejido en un aparato Ultra-Turrax PolytronTM durante 30 s a la mitad de la velocidad máxima en 10 volúmenes de tampón Tris 50mM de un pH ajustado a 7,4 con ácido clorhídrico (o sea 100 mg de tejido fresco por ml). Se lavan los tejidos homogeneizados dos veces a 4°C, centrifugándolos cada vez durante 10 min a 48000xg y volviendo a colocar el fondo en suspensión en tampón fresco enfriado. Finalmente se coloca el último fondo en suspensión en el tampón para llegar a una concentración de 50 mg de tejido de partida por ml de tampón a 50mM. Luego se deja incubar a 37°C durante 10 min. Se determina el enlace con la [3H]-8-OH-DPAT (1nM) por incubación de 50 µl de suspensión de membranas en un volumen final de 250 µl de tampón que contiene 10 µM de pargilina y 3 µM de paroxetina. Luego de incubar 15 min a 37°C, se recuperan las membranas por filtrado sobre filtros Whatman GF/B™ que se lavan tres veces con cantidades alícuotas de 5 ml de tampón helado. Se extraen los filtros en el líquido de centelleo y se mide su radiactividad por centellografía

líquida. Se define el enlace específico de la [^{3}H]-8-OH-DPAT como la cantidad de radiactividad retenida sobre los filtros y que puede ser inhibida por coincubación con 5-hidroxitriptamina a 10 µM. A una concentración de 1nM de [^{3}H]-8-OH-DPAT, el enlace específico representa el 90% de la radiactividad total recuperada sobre el filtro.

Para cada concentración de compuesto estudiado se determina el porcentaje de inhibición del enlace con la [^{3}H]-8-OH-DPAT, luego la concentración CI_{50}, concentración que inhibe el 50% del enlace.

Los compuestos de la invención, en este test, poseen una CI_{50} del orden de 0,005 a 10 □M.

Los resultados de los ensayos efectuados sobre los compuestos de la invención demuestran que los mismos presentan una fuerte afinidad para los receptores dopaminérgicos de tipo D3, una afinidad escasa o moderada para los receptores dopaminérgicos de tipo D_2 y una afinidad para los receptores de tipo 5-HT_{1A}.

Las selectividades, representadas por las relaciones CI50 (D2)/CI50(D3), están comprendidas entre 4 y 1000, y las especificidades, representadas por las relaciones CI50(5-HT1A)/CI50 (D3), están comprendidas entre 0,02 y 1000.

Los resultados de los ensayos sugieren que los compuestos de la invención pueden ser utilizados para el tratamiento de las psicosis, en particular de la esquizofrenia (forma

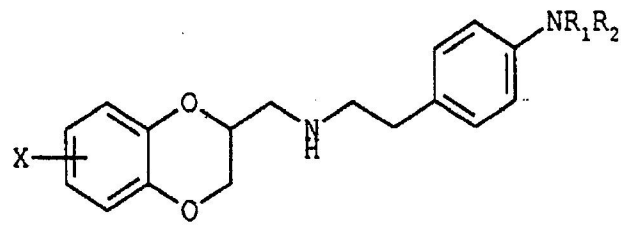
deficitaria y forma productiva) y de los síntomas extrapiramidales agudos o crónicos inducidos por los neurolépticos, para el tratamiento de las diversas formas de ansiedad, de los ataques de pánico, de las fobias, de los trastornos obsesivos compulsivos, para el tratamiento de las diferentes formas de depresión, incluida la depresión psicótica, para el tratamiento de los trastornos causados por el abuso o la dependencia del alcohol, del tabaco o de estupefacientes, trastornos del comportamiento sexual, de los trastornos del comportamiento alimentario y para el tratamiento de la migraña.

También pueden ser utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o de los trastornos cognitivos relacionados con la edad. Finalmente, pueden ser utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y de los trastornos disquinéticos.

Con este fin, pueden presentarse en cualquier forma galénica, asociados con excipientes apropiados, para la administración enteral o parenteral, por ejemplo en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, soluciones o suspensiones bebibles o inyectables, parches transdérmicos, supositorios, etc., dosificados para permitir una posología diaria de 1 a 1000 mg.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto, en forma de enantiómero puro o de mezcla de



(I)

enantiómeros, que responde a la fórmula general (I)

en la cual

X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, metilo, metoxi o fenilmetoxi y, o bien

R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2, tomado aisladamente, representa un grupo (C_1-C_4) alcanoilo, un grupo fenil (C_1-C_4)alcanoilo, un grupo metoxiacetilo, un grupo (C3-C6)cicloalquilcarbonilo, un grupo benzoilo eventualmente sustituido por un átomo de halógeno o un grupo (C1-C4)alquilo, (C1-C4)alcoxi o metoximetilo, un grupo N-fenilcarbamoilo, un grupo N-(C1-C4)alquilcarbamoilo, un grupo N-(2-metoxietil) carbamoilo, un grupo (C1-C4)alcoxicarbonilo, un grupo (C1-C4)alquilsulfonilo o un grupo fenilsulfonilo, o bien

NR1R2 representa un grupo 2-oxo-4,5-dihidrooxazolidin-3-ilo,

en estado de base o de sal de adición a un ácido.

2. Medicamento caracterizado porque consiste en un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

3. Composición farmacéutica caracterizada porque contiene un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, asociado a un excipiente.

JOSE LLOREDA Camacho & Co

R E P U B L I Q U E F R A N Ç A I S E

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 15 FEV. 2000

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

SIEGE
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

ETABLISSEMENT PUBLIC NATIONAL CREE PAR LA LOI N° 51-444 DU 19 AVRIL 1951

DB 267/250298

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIETE INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle-Livre VI

cerfa N° 55-1328

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES 30.03.99

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL 99 03936

DÉPARTEMENT DE DÉPÔT 75

DATE DE DÉPÔT 30 MARS 1999

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Monsieur Jacques LUDWIG
SYNTHELABO
Département Brevets
22 avenue Galilée
92350 LE PLESSIS ROBINSON

n° du pouvoir permanent PG 5811 références du correspondant JL/ct téléphone 0145375839

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention ☐ demande divisionnaire ▷ demande initiale ◁

☐ certificat d'utilité ☐ transformation d'une demande de brevet européen

☐ brevet d'invention ☐ certificat d'utilité n° date

Établissement du rapport de recherche ☐ différé ☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance ☐ oui ☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

Dérivés de N-[2-(4-aminophényl)éthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-2-méthanamine, leur préparation et leur application en thérapeutique

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN . . . . . code APE-NAF . . . .

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

SYNTHELABO

Forme juridique

Société anonyme

Nationalité (s) française

Adresse (s) complète (s)

22 avenue Galilée
92350 LE PLESSIS ROBINSON

Pays

FRANCE

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs ☐ oui ☒ non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES ☐ requise pour la 1ère fois ☐ requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine	numéro	date de dépôt	nature de la demande

7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n° date n° date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (nom et qualité du signataire)

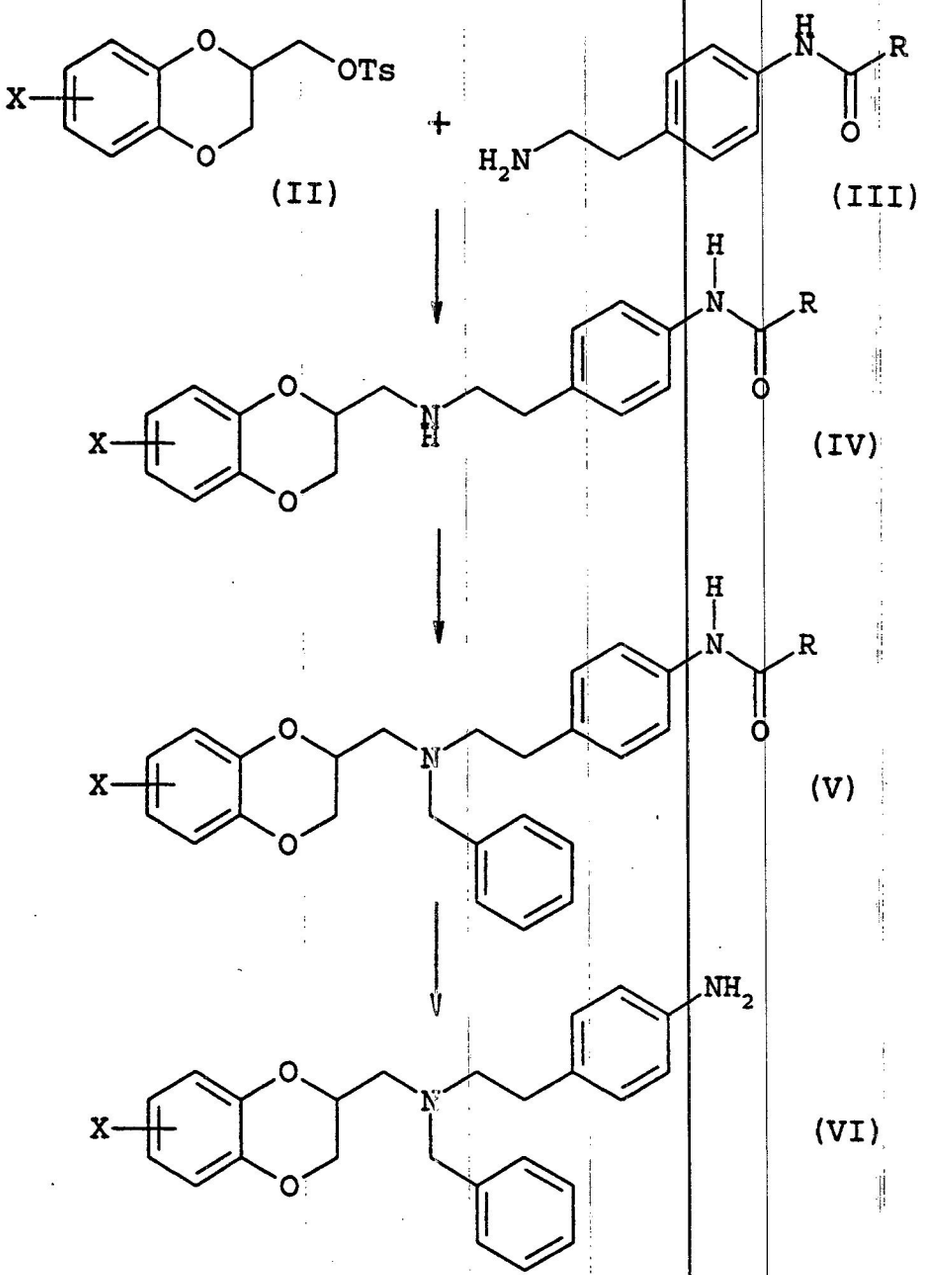
J. LUDWIG

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

BA 540 A/200298

La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

Schéma 1



Selon le schéma 1, on fait réagir un composé de formule générale (II), dans laquelle X est tel que défini ci-dessus et Ts représente un groupe 4-méthylbenzènesulfonyle, avec un amide de formule générale (III), dans laquelle R représente par exemple un groupe méthyle ou phényle, dans un solvant polaire, par exemple l'acétonitrile, à une température de 20 à 80°C, en présence d'une base telle que le carbonate de potassium pour obtenir un amide de formule générale (IV). Les amides de formule générale (IV) constituent un sous ensemble des composés de formule générale (I). Si on le désire on effectue ensuite la

protection de la fonction amine secondaire du composé de formule générale (IV) par amination réductrice pour obtenir un composé de formule générale (V). Une réaction de saponification de ce dernier, par exemple en milieu aqueux alcoolique en présence d'une base telle que l'hydroxyde de sodium à la température de reflux permet d'obtenir une amine de formule générale (VI).

Les tosylates de formule générale (II) peuvent être préparés à partir des alcools correspondants, eux-mêmes disponibles dans le commerce ou accessibles par des méthodes analogues à celle décrite dans *J. Med. Chem.* (1965) **8** 446.

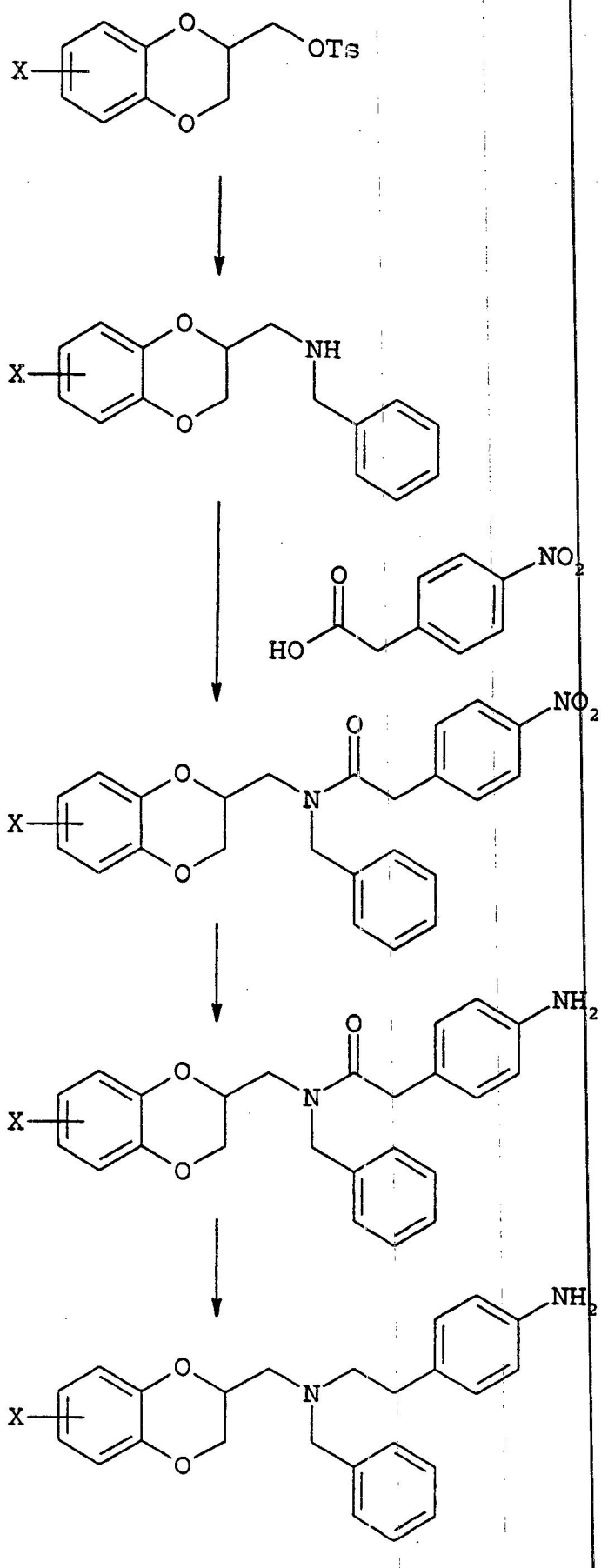
Les amides de formule générale (III) peuvent être préparés à partir du 4-aminophénylacétonitrile, disponible dans le commerce, selon toutes méthodes connues, par exemple par action d'un chlorure d'acide de formule générale RCOCl, dans laquelle R représente par exemple un groupe méthyle ou phényle, dans un solvant chloré tel que le dichloroéthane, en présence d'une base telle que la triéthylamine, à une température de 20 à 80°C, suivie d'une réduction de la fonction nitrile par hydrogénation catalytique.

Les amines de formule générale (VI) peuvent également être préparées selon un procédé illustré par le schéma 2.

Selon ce schéma on fait réagir un tosylate de formule générale (II), tel que défini ci-dessus, avec la benzylamine, dans un solvant polaire, par exemple l'acétonitrile, à une température de 20 à 80°C, en présence d'une base telle que le carbonate de potassium.

On obtient une amine de formule générale (VII), qu'on transforme en amide de formule générale (IX) selon toutes méthodes connues, par exemple par réaction avec l'imidazolide préparé *in situ* au moyen de 1,1'-carbonylbis-1*H*-imidazole et d'acide 4-nitrobenzèneacétique de formule (VIII), dans un solvant éthéré, par exemple le tétrahydrofurane, à une température de 20 à 60°C. On réduit ensuite l'amide de formule générale (IX) en amide de formule

Schéma 2



générale (X) selon toutes méthodes connues, par exemple par hydrogénation en présence de charbon palladié, dans un solvant tel que l'éthanol, à température ambiante, hydrogénation suivie d'une réduction de la fonction amide en amine, par exemple par action d'un hydrure alcalin mixte tel que l'hydrure de lithium et d'aluminium, dans un solvant éthéré, par exemple le tétrahydrofurane, à une température de 0 à 65°C.

Les amines de formule générale (VI), préparées selon le schéma 1 ou le schéma 2, peuvent ensuite être transformées en composés de formule générale (I) selon toutes méthodes connues.

Ainsi, par exemple, lorsque R_1 représente l'hydrogène et R_2, pris isolément, est tel que défini ci-dessus, on peut faire réagir une amine de formule générale (VI) avec un chlorure d'acide carboxylique ou sulfonique de formule générale R_2Cl, dans laquelle R_2 est tel que défini ci-dessus, dans un solvant chloré, par exemple le dichlorométhane, en présence d'une base, par exemple la triéthylamine.
On peut aussi faire réagir une amine de formule générale (VI) avec un isocyanate de (C_1-C_4)alkyle ou de phényle pour obtenir un composé dans la formule duquel R_2 représente un groupe *N*-(C_1-C_4)alkylcarbamoyle ou *N*-phénylcarbamoyle.
On peut encore faire réagir une amine de formule générale (VI) avec le chlorure d'acide trichloroacétique, puis traiter l'intermédiaire obtenu par une amine, pour obtenir un composé dans la formule duquel R_2 représente un groupe *N*-phénylcarbamoyle, *N*-méthylcarbamoyle ou *N*-(2-méthoxyéthyl)carbamoyle.
On soumet enfin le carboxamide ou le sulfonamide ainsi obtenu à une débenzylation catalytique ou une débenzylation par action du chloroformiate de 1-chloroéthyle suivie d'un traitement par le méthanol, méthodes bien connues de l'homme du métier.

On peut, bien entendu, effectuer toute transformation sur les composés intermédiaires, par exemple effectuer une

réaction de couplage catalysée par le palladium pour, par exemple, transformer un substituant bromo en groupe cyano.

Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I.R. et R.M.N. confirment les structures des composés obtenus.
Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau donné plus loin.
Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du mot, et le tiret "_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ; il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1 (Composé N° 12).
N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]benzamide.

1.1. *N*-[4-(Cyanométhyl)phényl]benzamide.
On ajoute, en agitant vigoureusement, une solution de 19,7 g (0,14 mole) de chlorure de benzoyle dans 50 ml de dichloroéthane à une solution de 17 g (0,129 mole) de 4-aminophénylacétonitrile et de de 15,2 g (0,15 mole) de triéthylamine dans 350 ml de dichloroéthane et on chauffe le mélange à reflux pendant 6 h.
On le concentre sous pression réduite, on reprend le résidu par 300 ml d'eau et 300 ml d'éther éthylique, on recueille le précipité par filtration, on le lave à l'eau puis à l'éther et on le sèche à 60°C sous pression réduite.
On obtient 28,5 g (0,121 mole) de solide qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.
Point de fusion : 180-181°C.

1.2. *N*-[4-(2-Aminoéthyl)phényl]benzamide.
On traite à température ambiante sous une pression de 0,42 MPa d'hydrogène pendant 6 h une solution de 28 g (0,118 mole) de *N*-[4-(cyanométhyl)phényl]benzamide et de 50 g environ de nickel de Raney dans 1 l d'éthanol absolu. On

filtre la suspension, on concentre le filtrat sous pression réduite, on reprend le résidu par de l'éther éthylique, on recueille le précipité, on le lave à l'éther éthylique et on le sèche à 60°C sous pression réduite. On le purifie par chromatographie sur colonne d'alumine en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.
On obtient 20 g (0,083 mole) de solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.
Point de fusion : 118-120°C.

1.3. 4-Méthylbenzènesulfonate de (5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle.

On ajoute, en maintenant la température entre 5 et 10°C, 4,95 g (26 mmoles) de chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyle à une solution de 4,5 g (24,4 mmoles) de 5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanol dans 15 ml de pyridine et on agite le mélange à température ambiante pendant 20 h. On le verse sur une solution agitée de 25 ml d'acide chlorhydrique, de 50 g de glace et 50 ml d'éther éthylique. On décante le mélange, on extrait la phase aqueuse par de l'éther éthylique, on rassemble les phases organiques, on les lave à l'eau et on les sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite.
On obtient 7,1 g (21 mmoles) de solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.
Point de fusion : 50-52°C.

1.4. *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]benzamide.

On ajoute, goutte à goutte, une solution de 0,92 g (2,7 mmoles) de 4-méthylbenzènesulfonate de (5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle dans 10 ml d'acétonitrile à une solution portée à reflux de 2 g (8,3 mmoles) de *N*-[4-(2-aminoéthyl)phényl]benzamide dans 25 ml d'acétonitrile et on chauffe le mélange au reflux pendant 6 h.
On ajoute 1,38 g (1 mmole) de carbonate de potassium et on poursuit le reflux pendant 15 h.
On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite, on reprend le résidu par de l'eau et du dichlorométhane et

on élimine après 24 h d'agitation l'insoluble par filtration. On décante le mélange, on extrait la phase aqueuse par du dichlorométhane, on rassemble les phases organiques, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol et on le recristallise dans le 2-propanol.
On obtient après séchage 0,55 g (1,35 mmole) de solide.
Point de fusion : 123-124°C.

Exemple 2 (Composé N° 15).
(*E*)-2-butènedioate de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]acétamide (1:2).

2.1. N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]benzamide.
On ajoute sous agitation 3,6 g (17 mmoles) de triacétoxyborohydrure de sodium à une solution de 4,4 g (10,8 mmoles) de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]benzamide et de 1,2 g (11,3 mmoles) de benzaldéhyde dans 50 ml de dichloroéthane et on agite le mélange pendant 4 h.
On ajoute 0,1 ml d'acide acétique et on poursuit l'agitation pendant 20 h.
On ajoute à nouveau 0,1 ml d'acide acétique et on poursuit l'agitation pendant 7 h.
On ajoute sous agitation une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, on décante, on sépare la phase organique et on extrait la phase aqueuse par du dichlorométhane. On rassemble les phases organiques, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétone.
On obtient après séchage 5 g (10 mmoles) d'huile que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

2.2. *N*-[2-(4-Aminophényl)éthyl]-5-fluoro-*N*-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanamine.

On chauffe à reflux pendant 8 h une solution de 5 g (10 mmoles) de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]benzamide et de 20 ml de soude à 35% dans 100 ml de méthoxyéthanol. On concentre sous pression réduite, on reprend le résidu par de l'eau et du dichlorométhane, on décante, on sépare la phase organique et on extrait la phase aqueuse par du dichlorométhane. On rassemble les phases organiques, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite.

On obtient après séchage 3,8 g (9,7 mmoles) d'huile que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

2.3. *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]acétamide.

On ajoute 0,082 g (1 mmole) de chlorure d'acétyle dans 5 ml de dichlorométhane à une solution de 0,4 g (1 mmole) de *N*-[2-(4-aminophényl)éthyl]-5-fluoro-*N*-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanamine et de 0,11 g (1,1 mmole) de triéthylamine dans 10 ml de dichlorométhane et on agite le mélange à température ambiante pendant 4 h.

On ajoute de l'eau, on agite pendant 15 min supplémentaires, on décante, on sépare la phase organique et on extrait la phase aqueuse par du dichlorométhane. On rassemble les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite.

On obtient après séchage 0,43 g (0,99 mmole) d'huile que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

2.4. (*E*)-2-butènedioate de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]acétamide (1:2).

On chauffe à reflux pendant 8 h une suspension de 0,4 g (0,92 mmole) de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]acétamide, de 0,5 g de formiate d'ammonium et de 0,1 g de

palladium sur charbon à 10% (50% d'humidité) dans un mélange de 15 ml de méthanol et de 1,5 ml d'eau. On élimine l'insoluble par filtration sur terre d'infusoires, on concentre le filtrat sous pression réduite, on reprend le résidu par une solution de carbonate de sodium à 5% et du dichlorométhane. On décante, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.
On obtient 0,31 g (0,9 mmole) d'huile dont on prépare le fumarate.
On isole finalement 0,23 g de solide.
Point de fusion : 200-205°C.

Exemple 3 (Composé N° 13).
(*E*)-2-butènedioate de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]éthanesulfonamide (1:2).

3.1. *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]éthanesulfonamide.

On ajoute 0,135 g (1 mmole) de chlorure d'éthanesulfonyle dans 2 ml de dichloroéthane à une solution de 0,4 g (1 mmole) de *N*-[2-(4-aminophényl)éthyl]-5-fluoro-*N*-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanamine et de 0,11 g (1,1 mmole) de triéthylamine dans 10 ml de dichloroéthane et on chauffe à reflux pendant 6 h.
On refroidit le mélange, on ajoute de l'eau et on agite 15 min supplémentaires. On décante, on sépare la phase organique, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éther.
On obtient après séchage 0,32 g (0,66 mmole) d'huile que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

3.2. (*E*)-2-butènedioate de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]-phényl]éthanesulfonamide (1:2).

On chauffe à reflux pendant 4 h une suspension de 0,3 g (0,62 mmole) de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]éthanesulfonamide, de 0,3 g de formiate d'ammonium et de 0,05 g de palladium sur charbon à 10% (50% d'humidité) dans un mélange de 10 ml de méthanol et de 1,5 ml d'eau. On élimine l'insoluble par filtration sur terre d'infusoires, on concentre sous pression réduite, on reprend le résidu par une solution de carbonate de sodium à 5% et du dichlorométhane. On décante, on sépare la phase organique, on extrait la phase aqueuse par du dichlorométhane, on rassemble les phases sorganiques, on les lave à l'eau, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 0,21 g (0,53 mmole) d'huile dont on prépare le fumarate. On isole 0,21 g de sel.

Point de fusion : 183-184°C.

Exemple 4 (Composé N° 19).

(*E*)-2-butènedioate de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]-*N'*-phénylurée (1:1).

4.1. *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]-*N'*-phénylurée.

On agite pendant 20 h à température ambiante une solution de 0,2 g (0,51 mmole) de *N*-[2-(4-aminophényl)éthyl]-5-fluoro-*N*-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanamine et de 0,065 g (0,55 mmole) d'isocyanate de phényle dans 10 ml d'éther éthylique. On concentre sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un

mélange de dichlorométhane et d'éther éthylique.
On obtient après séchage 0,25 g (0,49 mmole) d'huile que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

4.2. (*E*)-2-butènedioate de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]-*N'*-phénylurée (1:1).

On chauffe à reflux pendant 6 h une solution de 0,24 g (0,47 mmole) de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]-*N'*-phénylurée, de 0,3 g de formiate d'ammonium et de 0,05 g de palladium sur charbon à 10% (50% d'humidité) dans un mélange de 15 ml de méthanol et de 1 ml d'eau. On élimine l'insoluble par filtration sur terre d'infusoires, on concentre sous pression réduite, on reprend le résidu par une solution de carbonate de sodium à 5% et du dichlorométhane. On décante, on sépare la phase organique, on extrait la phase aqueuse par du dichlorométhane, on rassemble les phase sorganiques, on les lave à l'eau, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.
On obtient 0,15 g (0,36 mmole) d'huile dont on prépare le fumarate. On isole 0,14 g de solide.
Point de fusion : 194-195°C.

Exemple 5 (Composé N° 11).

(*Z*)-2-butènedioate de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]-*N'*-(2-méthoxyéthyl)urée (1:1).

5.1. *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]-trichloroacétamide.

On ajoute goutte à goutte une solution de 0,23 g (1,27 mmole) de chlorure d'acide trichloroacétique dans 3 ml de dichlorométhane à une solution de 0,45 g (1,15 mmole) de *N*-[2-(4-aminophényl)éthyl]-5-fluoro-*N*-(phénylméthyl)-2,3-

dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanamine et de 0,13 g (1,27 mmole) de triéthylamine dans 15 ml de dichlorométhane, préalablement refroidie à 0°C et on agite le mélange pendant 4 h à température ambiante.
On ajoute 20 ml d'eau, on décante la solution, on sépare la phase organique, on la sèche sur sulfate de sodium, on la concentre sous pression réduite et on sèche le résidu sous pression réduite.
On obtient 0,6 g (1,11 mmole) d'huile que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

5.2. *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]-*N'*-(2-méthoxyéthyl)urée.

On chauffe pendant 2 h à 80°C une solution de 0,4 g (0,75 mmole) de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]-trichloroacétamide, de 0,075 g (1 mmole) de 2-méthoxyéthylamine et de 0,32 g (2,3 mmoles) de carbonate de potassium dans 2 ml de *N*,*N*-diméthylformamide. On ajoute 20 ml d'eau, on extrait le mélange par du dichlorométhane, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétone.
On isole 0,34 g (0,69 mmole) d'huile que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

5.3. (*Z*)-2-butènedioate de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]-*N'*-(2-méthoxyéthyl)urée (1:1).

On chauffe à reflux pendant 8 h une solution de 0,3 g (0,61 mmole) de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]-*N'*-(2-méthoxyéthyl)urée, de 0,5 g de formiate d'ammonium et de 0,05 g de palladium sur charbon à 10% (50% d'humidité) dans un mélange de 15 ml de méthanol et de 1 ml d'eau. On élimine l'insoluble par filtration sur terre d'infusoires, on concentre sous pression réduite, on reprend le résidu

par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et du dichlorométhane. On décante la solution, on sépare la phase organique, on extrait la phase aqueuse par du dichlorométhane, on rassemble les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On obtient 0,16 g (0,4 mmole) d'huile dont on prépare le sel d'acide maléique. On isole 0,165 g de solide.
Point de fusion : 198-199°C.

Exemple 6 (Composé N°20).
N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]-4,5-dihydro-oxazolidin-2-(3*H*)-one.

6.1. *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]-*N'*-éthylurée.

On ajoute 0,119 g (1,1 mmole) de chloroformiate d'éthyle à une solution de 0,126 g (1,5 mmole) d'hydrogénocarbonate de sodium et de 0,4 g (1 mmole) de *N*-[2-(4-aminophényl)éthyl]-5-fluoro-*N*-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanamine dans 10 ml d'un mélange 90/10 de tétrahydrofurane et d'eau et on agite le mélange à température ambiante pendant 2 h.
On le concentre sous pression réduite et on reprend le résidu par une solution de carbonate de sodium à 5% et du dichlorométhane. On décante le mélange, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la concentre sous pression réduite et on sèche le résidu sous pression réduite.
On obtient 0,46 g (1 mmole) d'huile que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

6.2. *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]-4,5-dihydro-oxazolidin-2-(3*H*)-one.

On chauffe pendant 1 h à 140°C une solution de 0,4 g (0,86 mmole) de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]-*N'*-éthylurée, de 0,88 g (10 mmoles) de 1,3-dioxolane-2-one et 13,8 mg (0,1 mmole) de carbonate de potassium préalablement broyé dans 5 ml de *N*,*N*-diméthylformamide. On concentre le milieu sous pression réduite, on reprend le résidu par une solution de carbonate de sodium à 5% et du dichlorométhane, on décante la solution, on extrait la phase aqueuse par du diclorométhane, on rassemble les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'éther éthylique. On isole 0,37 g (0,8 mmole) d'huile qu'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

6.3. *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]-4,5-dihydro-oxazolidin-2-(3*H*)-one.

On chauffe à reflux pendant 6 h une solution de 0,35 g (0,76 mmole) de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]-4,5-dihydro-oxazolidin-2-(3*H*)-one, de 0,3 g de formiate d'ammonium et de 0,05 g de palladium sur charbon à 10% (50% d'humidité) dans un mélange de 10 ml de méthanol et de 1 ml d'eau. On élimine l'insoluble par filtration sur terre d'infusoires, on concentre sous pression réduite, on reprend le résidu par une solution de carbonate de potassium à 10% et du dichlorométhane. On décante la solution, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On obtient 0,185 g (0,5 mmole) d'huile que l'on recristallise dans le 2-propanol.

On isole après séchage 0,125 g de solide.
Point de fusion : 111-112°C.

Exemple 7 (Composé N°28).

Chlorhydrate de *N*-[4-[2-[[(7-cyano-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]acétamide (1:1).

7.1. 2-(Hydroxyméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-7-carbonitrile.

On chauffe à 200°C pendant 5 h une solution de 1 g (4 mmoles) de 7-bromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanol et de 0,55 g (2,4 mmoles) de cyanure cuivreux dans 15 ml de 1-méthylpyrrolidin-2-one. On refroidit la solution, on ajoute 50 ml d'éther diéthylique et 50 ml d'ammoniaque à 15%. On décante la solution, on extrait la phase aqueuse par de l'éther diéthylique, on rassemble les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétone. On obtient 0,45 g (2,35 mmoles) de solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

7.2. 4-Méthylbenzènesulfonate de (7-cyano-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle.

On ajoute une solution de 0,5 g (2,6 mmoles) de chlorure de 4-méthylbenzènesulfonyle dans 1 ml de pyridine à une solution de 0,44 g (2,3 mmoles) de 2-(hydroxyméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-7-carbonitrile dans 1 ml de pyridine préalablement refroidie, on agite le mélange en laissant remonter la température et on l'abandonne plusieurs heures à température ambiante.
On le concentre sous pression réduite, on ajoute de l'eau et de l'acétate d'éthyle. On décante la solution, on extrait la phase aqueuse par de l'acétate d'éthyle, on rassemble les phases organiques, on les lave par une solution d'acide chlorhydrique diluée puis à l'eau saturée en chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le

132
136

résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane.
On obtient après séchage 0,45 g (1,44 mmole) de solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

7.3. Chlorhydrate de *N*-[4-[2-[[(7-cyano-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]acétamide (1:1).

On chauffe à reflux pendant 70 h une solution de 0,45 g (1,44 mmole) de 4-méthylbenzènesulfonate de (7-cyano-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle, de 0,55 g (3,1 mmoles) de *N*-[4-(2-aminoéthyl)phényl]acétamide et de 0,24 g (1,75 mmole) de carbonate de potassium dans 17 ml d'acétonitrile. On concentre sous pression réduite, on reprend le résidu par de l'eau et du dichlorométhane, on décante la solution, on extrait la phase aqueuse par du dichlorométhane, on rassemble les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.
On obtient après séchage 0,4 g (1,14 mmole) d'huile dont on prépare le chlorhydrate.
Pont de fusion : 248-250°C.

Exemple 8 (Composé N°26).
Chlorhydrate de *N*-[4-[2-[[(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]benzamide (1:1).

8.1. 7-Chloro-*N*-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanamine.

On chauffe au reflux pendant 28 h une solution de 25,09 g (0,071 mole) de 4-méthylbenzènesulfonate de (7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyle, de 29 g (0,210 mole) de carbonate de potassium et de 25 ml (0,229 mole) de benzylamine dans 200 ml d'acétonitrile. On concentre sous pression réduite, on ajoute de l'eau et de l'acétate d'éthyle, on décante la solution, on extrait la phase aqueuse par de l'acétate d'éthyle, on rassemble les phases

organiques, on les lave à l'eau et par une solution saturée de chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On obtient 16,25 g (0,056 mole) de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

8.2. *N*-[(7-Chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]-*N*-(phénylméthyl)-4-nitrophénylacétamide.

On chauffe à reflux pendant 3 h une solution de 11,02 g (60,2 mmoles) d'acide 4-nitrophénylacétique et de 9,94 g (61,3 mmoles) de 1,1'-carbonylbis-1*H*-imidazole dans 400 ml de tétrahydrofurane. On refroidit la solution, on ajoute 15,91 g (54,9 mmoles) de 2-[(phénylméthyl)amino]méthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-6-carbonitrile dans 50 ml de tétrahydrofurane, on agite à température ambiante pendant 18 h, on concentre sous pression réduite, on ajoute de l'acétate d'éthyle, on lave la phase organique à l'eau et par une solution saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.
On obtient 18,19 g (40,2 mmoles) de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

8.3. 4-Amino-*N*-[(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]-*N*-(phénylméthyl)phénylacétamide.

On traite sous pression d'hydrogène une solution de 17,85 g (39,41 mmoles) de *N*-[(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]-*N*-(phénylméthyl)-4-nitrophénylacétamide dans 525 ml d'éthanol absolu en présence de 3,37 g de palladium à 5% sur charbon (humide). On élimine l'insoluble par filtration, on concentre le filtrat sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.
On obtient après séchage 12,49 g (29,6 mmoles) de produit

que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

8.4. *N*-[2-(4-Aminophényl)éthyl]-7-chloro-*N*-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanamine.

On ajoute goutte à goutte une solution de 11,95 g (28,3 mmoles) de 4-amino-*N*-[(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]-*N*-(phénylméthyl)phénylacétamide dans 170 ml de tétrahydrofurane à une suspension de 2,14 g (51,6 mmoles) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 260 ml de tétrahydrofurane et on chauffe le milieu vers 50°C pendant 7 h.

On le refoidit par un bain de glace, on ajoute successivement 12 ml soude à 35% et 10 ml d'eau, on agite et on sépare l'insoluble par filtration, on concentre le filtrat sous pression réduite, on ajoute de l'eau et de l'acétate d'éthyle, on décante la solution, on extrait la phase aqueuse par de l'acétate d'éthyle, on rassemble les phases organiques, on les lave à l'eau et par une solution saturée de chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite.

On obtient 11,61 g (28,3 mmoles) de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

8.5. *N*-[4-[2-[[(7-Chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]benzamide.

On ajoute goutte à goutte 0,52 ml (4,43 mmoles) de chlorure de benzoyle à une solution de 1,5 g (3,67 mmoles) de *N*-[2-(4-aminophényl)éthyl]-7-chloro-*N*-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanamine et de 0,878 ml (5,54 mmoles) de triéthylamine dans 16 ml de dichlorométhane, et on agite le mélange à température ambiante pendant 6 h 30 min.

On ajoute de l'eau, on décante la solution, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 1,23 g de produit impur que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

8.6. Chlorhydrate de *N*-[4-[2-[[(7-Chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]benzamide (1:1).

On ajoute sous agitation à température ambiante 0,36 ml (3,2 mmoles) de chloroformiate de 1-chloroéthyle à une solution de 0,7 g (1,36 mmole) de *N*-[4-[2-[[(7-chloro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]benzamide dans 15 ml de dichloroéthane et on chauffe à reflux pendant 6 h.

On concentre le mélange sous pression réduite, on reprend le résidu dans le méthanol, et on chauffe au reflux à nouveau pendant 6 h.

On refroidit la suspension, on recueille le précipité par filtration, on ajoute de l'acétate d'éthyle et de l'ammoniaque, on décante la solution, on extrait la phase aqueuse par de l'acétate d'éthyle, on rassemble les phases organiques, on les lave à l'eau et par une solution saturée de chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On obtient 0,125 g (0,3 mmole) de produit dont on prépare le chlorhydrate.

Point de fusion : 292-294°C.

Exemple 9 (Composé N°6).

(*E*)-2-butènedioate de [4-[2-[[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]carbamate d'éthyle (1:1).

9.1. [4-[2-[[(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]carbamate d'éthyle.

On ajoute sous agitation à température ambiante 0,43 ml (4,4 mmoles) de chloroformiate d'éthyle à une solution de 1,5 g (4 mmoles) de *N*-[2-(4-aminophényl)éthyl]-*N*-(phénylméthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-méthanamine et de 0,68 ml (4,8 mmoles) de triéthylamine dans 18 ml de dichlorométhane et on agite le mélange à température ambiante pendant environ 30 h.

On ajoute de l'eau, on extrait la phase aqueuse par du

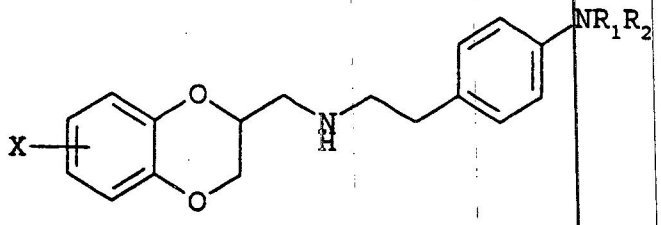
dichlorométhane, on rassemble les phases organiques, on les lave à l'eau et par une solution saturée de chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.
On obtient 0,80 g (1,8 mmole) de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

9.2. (*E*)-2-butènedioate de [4-[2-[[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]amino]éthyl]phényl]carbamate d'éthyle (1:1).

On traite sous pression d'hydrogène une solution de 0,72 g (1,6 mmole) de [4-[2-[[(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl](phénylméthyl)amino]éthyl]phényl]carbamate d'éthyle et de 1,7 ml d'acide acétique dans 20 ml de méthanol en présence de 0,44 g d'hydroxyde de palladium à 20% sur charbon (humide). On élimine l'insoluble par filtration, on concentre le filtrat sous pression réduite, on ajoute de l'acétate d'éthyle et de l'ammoniaque, on décante la solution, on extrait la phase aqueuse par de l'acétate d'éthyle, on rassemble les phases organiques, on les lave à l'eau et par une solution saturée de chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.
On obtient 0,29 g (0,8 mmole) de produit dont on prépare le fumarate.
Point de fusion : 140-141°C.

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés.
Dans la colonne "Sel", "-"désigne un composé à l'état de base, "mal" désigne un maléate, "fum" désigne un fumarate et "HCl" désigne un chlorhydrate ; les rapports molaires acide:base sont indiqués en regard.
Dans la colonne "F (°C)", "(d)" indique un point de fusion avec décomposition.

Tableau



(I)

N°	X	R_1	R_2	Sel		F (°C)
1	H	H	COC_6H_5	-		101-102
2	H	H	$COCH_2C_6H_5$	-		96-97
3	H	H	$COCH_3$	-		90-92
4	H	H	$COC_6H_4CH_2OCH_3$	-		116-118
5	H	H	$COCH_2CH_2C_6H_5$	-		86-88
6	H	H	$CO_2CH_2CH_3$	fum	1:1	140-141
7	H	H	SO_2CH_3	fum	1:2	209-210
8	H	H	$CONHCH_3$	HCl	1:1	203-205
9	H		$-COOCH_2CH_2-$	-		82-83
10	5-F	H	$CONHCH_3$	fum	1:2	189-190
11	5-F	H	$CONHCH_2CH_2OCH_3$	mal	1:1	198-199
12	5-F	H	COC_6H_5	-		123-124
13	5-F	H	$SO_2CH_2CH_3$	fum	1:2	183-184
14	5-F	H	$COCH_2OCH_3$	fum	1:2	161-162
15	5-F	H	$COCH_3$	fum	1:2	200-205
16	5-F	H	$SO_2C_6H_5$	fum	1:2	198-200
17	5-F	H	COC_6H_{11}	-		129-130
18	6-CN	H	$COCH_3$	mal	1:1	195-196
19	5-F	H	$CONHC_6H_5$	fum	1:1	194-195
20	5-F		$-CO_2CH_2CH_2-$	-		111-112
21	$5-CH_3$	H	$COCH_3$	HCl	1:1	277 (d)
22	6-F	H	COC_6H_5	-		124-125
23	6-F	H	COC_6H_{11}	-		126-127
24	6-Br	H	COC_6H_5	-		135-136

N°	X	R_1	R_2	Sel	F (°C)
25	7-Cl	H	$COCH_3$	HCl 1:1	262-264
26	7-Cl	H	COC_6H_5	HCl 1:1	292-294
27	7-CH_3	H	$COCH_3$	HCl 1:1	263-264
28	7-CN	H	$COCH_3$	HCl 1:1	248-250
29	7-Br	H	$COCH_3$	HCl 1:1	262-263
30	8-OCH_3	H	$COCH_3$	HCl 1:1	225-226
31	8-$OCH_2C_6H_5$	H	$COCH_3$	HCl 1:1	218-219

Les composés de l'invention ont été soumis à une série d'essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques.

Etude de l'affinité pour les récepteurs dopaminergiques D_3 dans le noyau caudé de bovin.

Les composés ont fait l'objet d'une étude *in vitro* quant à leur affinité pour les récepteurs dopaminergiques D_3 obtenus à partir d'une préparation membranaire du noyau caudé bovin essentiellement comme décrit par Schoemaker H. dans *Eur. J. Pharmacol.* (1993) **242** R1-R2.

Le jour de l'expérience, les noyaux caudés de bovin (Iffa Credo, L'Arbresle, France), entreposés à -80°C, sont décongelés et homogénéisés à 4°C dans 10 volumes de tampon (Tris 10 mM, EDTA 1 mM, pH 7,5 à 25°C) à l'aide d'un Polytron™ (position 5, 30 s). L'homogénat est centrifugé à 2500 g pendant 1 min (centrifugeuse Sorvall™ munie d'un rotor SS34). Le surnageant est récupéré et centrifugé à 35000 g pendant 15 min, le culot est lavé par remise en suspension dans 10 volumes de tampon, homogénéisation et centrifugation, et le culot final est mis en suspension dans 10 volumes de tampon et préincubé à 37°C pendant 10 min.

L'homogénat est centrifugé à 35000 g pendant 15 min, le culot est remis en suspension dans le tampon d'incubation, (HEPES 50 mM, EDTA 1 mM, 8-hydroxyquinoléine 50 µM, acide ascorbique 0,005%, pH 7,5 à 25°C), à raison de 100 mh de tissu initial par ml.

La suspension membranaire (150 µl) est incubée à 23°C pendant 60 min dans des tubes, en présence de 0,8 nM de [^{3}H] 7-OH-DPAT (activité spécifique 120-160 Ci/mmole, Amersham™) dans un volume final de 1 ml de tampon d'incubation contenant 0,2 µM de chlorhydrate d'eliprodil et 1 mg d'albumine de sérum bovin, en présence ou en l'absence de composé à tester. L'incubation est arrêtée par filtration sur Brandel Harvester M-48™, avec utilisation de filtres Whatman GF/C™ préalablement traités avec de l'albumine de serum bovin (0,1% pendant 30 min. Après prédilution avec 4 ml de tampon (Tris 50 mM, NaCl 120 mM,

KCl 5 mM, pH 7,4 à 25°C) de chaque milieu réactionnel, les tubes sont rincés 2 fois avec 4 ml de ce tampon.
Les filtres sont découpés puis séchés dans une étuve à 120°C pendant 10 min et la radioactivité retenue sur les filtres est déterminée par spectrométrie à scintillation liquide. La liaison non spécifique est déterminée en présence de 1 μM de dopamine.
Pour chaque concentration de composé étudié, le pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique du [^{3}H]7-OH-DPAT est calculée, puis la CI_{50}, concentration qui inhibe 50% de la liaison, est déterminée.
Les CI_{50} des composés de l'invention sont de l'ordre de 0,001 à 0,8 μM.

<u>Etude de l'affinité pour les récepteurs dopaminergiques du type D_2.</u>

Les composés déplacent la liaison d'un ligand spécifique marqué, la spipérone (désignée ci-après par "[^{3}H]spipérone" et décrite par Briley et Langer., *Eur. J. Pharmacol.* (1978) 50 283) sur les récepteurs D_2 présents dans le striatum du rat.
Les animaux utilisés sont des rats mâles Sprague-Dawley de 150 à 250 g. Après décapitation on en prélève le cerveau et on excise le striatum. On broie le tissu à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 50 volumes de tampon Tris-HCl 50 mM contenant du chlorure de sodium (120 mM), du chlorure de potassium (5 mM) et dont le pH est ajusté à 7,4 (soit 100 mg de tissu frais par 5 ml). On lave les tissus homogénéisés deux fois à 4°C, en les centrifugeant à chaque fois pendant 10 mn à 40000×g et en remettant le culot en suspension dans du tampon frais refroidi. Finalement on met le dernier culot en suspension dans le même volume de tampon et on ajoute de l'acide ascorbique (0,1% en concentration finale) et de la pargyline (10 μM en concentration finale). On laisse ensuite incuber à 37°C pendant 10 mn.
On détermine la liaison de la [^{3}H]spipérone (New England Nuclear, activité spécifique 20-40 mCi/mmole) en faisant incuber 100 μl de la suspension membranaire avec le radio-

.54

ligand (0,25 nM) dans un volume final de 1 ml, pendant 20 minutes, à 37°C, en présence ou en l'absence du composé à étudier. On détermine la liaison non spécifique en présence d'halopéridol à la concentration de 10 μM. Après incubation, on récupère les membranes par filtration sur filtres Whatman GF/B™ qu'on lave avec deux volumes de 5 ml de tampon glacé. On extrait les filtres dans le liquide de scintillation et on en mesure la radioactivité par scintigraphie liquide avec une efficacité de 50 à 60%. Pour chaque composé testé, on exprime les résultats par la CI_{50}, c'est à dire par la concentration qui inhibe 50% de la liaison de la [^{3}H]spipérone, calculée par une méthode graphique ou mathématique.

Les composés de l'invention, dans ce test, ont une CI_{50} de l'ordre de 0,05 à 10 μM.

<u>Etude de l'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques du type 5-HT_{1A}</u>.

Les composés déplacent la liaison d'un ligand spécifique marqué, la [^{3}H]-8-hydroxy-2-(dipropylamino)tétraline (désignée ci-après par "[^{3}H]-8-OH-DPAT" et décrite par Gozlan et coll., *Nature* (1983) **305** 140) sur les récepteurs 5-HT_{1A} présents dans l'hippocampe du rat.

Les animaux utilisés sont des rats mâles Sprague-Dawley de 160 à 200 g. Après décapitation on en prélève le cerveau et on excise l'hippocampe. On broie le tissu dans un appareil Ultra-Turrax Polytron™ pendant 30 s à la moitié de la vitesse maximale dans 10 volumes de tampon Tris 50 mM d'un pH ajusté à 7,4 avec de l'acide chlorhydrique (soit 100 mg de tissu frais par ml). On lave les tissus homogénéisés deux fois à 4°C, en les centrifugeant à chaque fois pendant 10 mn à 48000xg et en remettant le culot en suspension dans du tampon frais refroidi. Finalement on met le dernier culot en suspension dans le tampon pour arriver à une concentration de 50 mg de tissu de départ par ml de tampon à 50 mM. On laisse ensuite incuber à 37°C pendant 10 mn. On détermine la liaison avec la [^{3}H]8-OH-DPAT (1 nM) par incubation de 50 μl de suspension de membranes dans un volume final de 250 μl de tampon contenant 10 μM de

pargyline et 3 μM de paroxétine. Après une incubation de 15 mn à 37°C on récupère les membranes par filtration sur filtres Whatman GF/B™ qu'on lave trois fois avec des quantités aliquotes de 5 ml de tampon glacé. On extrait les filtres dans le liquide de scintillation et on en mesure la radioactivité par scintigraphie liquide. On définit la liaison spécifique de la [^{3}H]8-OH-DPAT comme la quantité de radioactivité retenue sur les filtres et pouvant être inhibée par co-incubation avec de la 5-hydroxytryptamine à 10 μM. A une concentration de 1 nM de [^{3}H]8-OH-DPAT la liaison spécifique représente 90% de la radioactivité totale récupérée sur le filtre.

Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison avec la [^{3}H]8-OH-DPAT, puis la concentration CI_{50}, concentration qui inhibe 50% de la liaison.

Les composés de l'invention, dans ce test, ont une CI_{50} de l'ordre de 0,005 à 10 μM.

Les résultats des essais effectués sur les composés de l'invention montrent qu'ils possèdent une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques de type D_3, une affinité faible ou modérée pour les récepteurs dopaminergiques de type D_2 et une affinité pour les récepteurs de type 5-HT_{1A}.

Les sélectivités, représentées par les rapports $CI_{50}(D_2)/CI_{50}(D_3)$, sont comprises entre 4 et 1000, et les spécificités, représentées par les rapports CI_{50}(5-HT_{1A})/$CI_{50}(D_3)$, sont comprises entre 0,02 et 1000.

Les résultats des essais suggèrent que les composés de l'invention peuvent être utilisés pour le traitement des psychoses, en particulier de la schizophrénie (forme déficitaire et forme productive) et des symptômes extrapyramidaux aigus ou chroniques induits par les neuroleptiques, pour le traitement des diverses formes d'anxiété, des attaques de panique, des phobies, des troubles obsessionnels compulsifs, pour le traitement des différentes formes de dépression, y compris la dépression

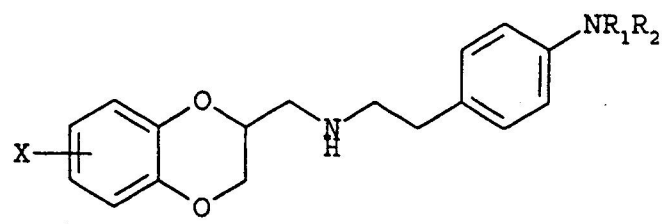
psychotique, pour le traitement des troubles dus à l'abus ou au sevrage d'alcool, de tabac ou de stupéfiants, des troubles du comportement sexuel, des troubles du comportement alimentaire, et pour le traitement de la migraine.

Ils peuvent aussi être utilisés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ou des troubles cognitifs liés à l'âge. Enfin, ils peuvent être utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson et des troubles dyskinétiques.

A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes galéniques, associés à des excipients appropriés, pour l'administration entérale ou parentérale, par exemple sous forme de comprimés, dragées, gélules, capsules, solutions ou suspensions buvables ou injectables, timbres transdermiques, suppositoires, etc, dosés pour permettre une posologie journalière de 1 à 1000 mg.

Revendications

1. Composé, sous forme d'énantiomère pur ou de mélange d'énantiomères, répondant à la formule générale (I)



(I)

dans laquelle
X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe cyano, méthyle, méthoxy ou phénylméthoxy, et
ou bien
R_1 représente un atome d'hydrogène et R_2, pris isolément, représente un groupe $(C_1\text{-}C_4)$alcanoyle, un groupe phényl-$(C_1\text{-}C_4)$alcanoyle, un groupe méthoxyacétyle, un groupe $(C_3\text{-}C_5)$cycloalkylcarbonyle, un groupe benzoyle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe $(C_1\text{-}C_4)$alkyle, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxy ou méthoxyméthyle, un groupe *N*-phénylcarbamoyle, un groupe *N*-$(C_1\text{-}C_4)$alkylcarbamoyle, un groupe *N*-(2-méthoxyéthyl)carbamoyle, un groupe $(C_1\text{-}C_4)$alcoxycarbonyle, un groupe $(C_1\text{-}C_4)$alkylsulfonyle ou un groupe phénylsulfonyle, ou bien
NR_1R_2 représente un groupe 2-oxo-4,5-dihydrooxazolidin-3-yle,
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

2. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé selon la revendication 1.

3. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1, associé à un excipient.

SANOFI
00022433
39

TRADUCCION OFICIAL No. 090

TRADUCCION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES. LEGALIZACION TRASPASO INVENCION "DERIVADOS DE N-[2-(4-AMINOFENIL)ETIL]-2,3-DIHIDRO-1,4-BENZODIOXINA-2-METANAMINA,SU PREPARACION Y SU USO TERAPEUTICO " A ***SANOFI-SYNTHELABO.***

TRASPASO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, REPUBLICA FRANCESA
Número: **040747**
Fecha: Abril 25, 2000

Firmado: ALMARIO GARCIA Antonio
Firmado: DE PERETTI Danièle
Firmado: EVANNO Yannick
Firmado: GIBERT Jean-François
Firmado: PEYNOT Michel
Firmado: RENONES María-Carmen
Firmado: ROY Jocelyne

Sello: La Sra. Dominique PERINNE, Notario de París (8º), 4 rue de Berri, certifica las firmas de las señoras **De Peretti, Renones, Roy** y de los señores **Almario García, Evanno, Peynot y Gibert** , que aparecen en el presente documento.

Firmado: (firma ilegible)

Sello: Dominique PERINNE, Notario Asociado en París, Corte de Apelación.

Sello: EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES hace constar que la presente certificación de firma ha sido efectuada de conformidad con la ley francesa.

JUAN SALABARRIA DE TORRO
TRADUCTOR
DEL MINISTERIO

140

Por el Ministro y por delegación

Firmado: **Christophe MANESSE**

Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores

CONSULADO DE COLOMBIA

No. 1589

CERTIFICA la firma, sello y funciones del señor **Christophe MANESSE,** como Delegado del Ministerio de Relaciones Exteriores de París.

Fecha: abril 26, 2000.

Firmado: **ALEJANDRO BORDA ROJAS**
Cónsul General de Colombia

Hay sello del Consulado General de Colombia en París.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular **Alejandro Borda** bajo el número **262516**, el día mayo 12 del 2000.

Firmado: (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones

Santafé de Bogotá

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

2000 MAY 17

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD SOBRE EL TEXTO

040747

ASSIGNMENT

The undersigned
1) ALMARIO GARCIA Antonio
2) DE PERETTI Danièle
3) EVANNO Yannick
4) GIBERT Jean-Fráncois
5) PEYNOT Michel
6) RENONES Maria-Carmen
7) ROY Jocelyne

Domiciled in
1) 26 Avenue R. Salengro- FR.92290 Chatenay Malabry
2) 42, Avenue de Verdun - FR. 92160 ANTONY
3) 5, Domaines des Aulnes - FR 78830 BULLION
4) Résidence Rochebrune Bât. B10
10, Impasse Rochebrune- FR 91220 Bretigny sur Orge
5) 2, rue des Marguerites - FR 94240 L'Hay-Les-Roses
6) 14 rue Gambetta - FR. 95880 Enghien-Les-Bains
7) 6, rue l'Hôtel de Ville - FR 91130 Ris-Orangis

Hereby state under oath to be the sole and true inventor of
N-[2-(4-aminophenyl)ethyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxine-2-methanamine derivatives, their preparation and their therapeutic use

State as well that they assign without reservation or limitation, in favor of
SANOFI-SYNTHELABO

A corporation organized and existing under the laws of
France

Domiciled in
174, Avenue de France
75013 Paris
France

All rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia

TRAPASO

Abajo firmado
25 AUR 2000
1) Almario Garcia Antonio
2) De peretti Danièle
3) Evanno Yannick
4) Gibert Jean-François
5) Peynot Michel
6) Renones Maria-Carmen
7) Roy Jocelyne

Domiciliado en
1) 26 Avenue R. Salengro - FR. 92290 Chatenay Malabry
2) 42, Avenue de Verdun - FR. 92160 ANTONY.
3) 5, Domaines des Aulnes - FR. 78830 BULLION
4) Résidence Rochebrune Bât. B10
10, Impasse Rochebrune - FR. 91220 Bretigny sur Orge
5) 2, rue des Marguerites - FR 94240 L'Hay-Les-Roses
6) 14 rue Gambetta - FR 95880 Enghien-Les-Bains
7) 6, rue l'Hôtel de Ville - FR 91130 Ris-Orangis

Decla bajo juramento ser unico y verdadero inventor de
Derivados de N-[2-(4-aminofenil)etil]-2,3-Dihidro-1,4-Benzodioxin-2-metanamina, su preparación y su aplicación en terapeutica

Declar asimismoo que ced y transf sin reserva ni limitacion, a favor de la sociedad
SANOFI-SYNTHELABO
Organizada y existente de confomidad con las leyes de
Francia

Domiciliada en
174, Avenue de France
75013 Paris
Francia

Todos los derechos inherentes a dicha invencion y que la citatda sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la Republica de Colombia

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES
Constate que la présente certification de signature a été effectuée conformément à la loi française.
Pour le Ministre et par délégation
Christophe MANESSE

Me Dominique PERINNE,
Notaire à PARIS (8e),
4, rue de Berri,
Certifie la. signature. apposée. ci contre de Mr. Mmes. DE PERETTI - RENONES - ROY et Hemeurs ALMARIO GARCIA - EVANNO PEYNOT et GIBERT

ALMARIO GARCIA Antonio
PEYNOT Michel
DE PERETTI Danièle
RENONES Maria-Carmen
EVANNO Yannick
ROY Jocelyne
GIBERT Jean-François

Dominique PERINNE, Notaire associé à Paris
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
COUR D'APPEL

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO) NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

A los días del mes de On this day of

de 19 , compareci personalmente ante mi, 19 personally appeared before me, a Notary Public,

Notario Publico,

CONSULADO DE COLOMBIA

26 AVR. 2000 No. 1589

El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA

Que el senor Christophe MANESSE

quien autoriza el presente documento, (pericia legalmente) en la fecha allí expresada, las funciones de Delegado del Ministerio Relaciones Exteriores y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que fisa acostumbra en sus actos oficiales.

El Consul no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
VALOR US $ 22

quien doy fé de conocer y me consta que to me known and known to me to be the person

la persona descrita y firmante described in and who executed the foregoing document,

el documento que precede, declarando ante mi que otor- and duly acknowledged to me that

:a el mismo para los fines y propósitos que en él se executed the same for the uses and purposes

xpresan. therein expressed.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS

ALEJANDRO BORDA ROJAS
Cónsul General de Colombie

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD EL TEXTO
2000 MAY 12 PM 5

JEFE DE LEGALIZACIONES CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA SANTAFE DE BOGOTA D.C.

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO) NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

A los días del mes de On this day of

de 19 , compareci personalmente ante mí, 19 personally appeared before me, a Notary Public,

Notario Público,

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
ALEJANDRO
26251b
BORDA
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

a quien doy fé de conocer y me consta que to me known, and known to me to be the person

la persona descrita y firmante described in and who executed the foregoing document,

del documento que precede, declarando ante mi que otor- and duly acknowledged to me that

;a el mismo para los fines y propósitos que en él se executed the same for the uses and purposes

:xpresan. therein expressed.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

142
JA6

TRADUCCION OFICIAL No.235/99 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACION SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCION OFICIAL EFECTUADA EL DIA 8 DE OCTUBRE DE 1999 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTA, TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL SEGUN RESOLUCION No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

SECRETARIADO DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1, QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923/ 33

CERTIFICADO DEL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

(Modelo K B I S)

MATRICULA EN EL REGISTO DE COMERCIO Y SOCIEDADES
CON FECHA DEL 18 DE MAYO DE 1994

NUMERO DEL REGISTRO DEL COMERCIO
R.C.S.: PARIS B 395 030 844 - (1999B00375)

CERTIFICADO DADO EL
6 DE JULIO DE 1999

INFORMACION RELATIVA A LA PERSONA

RAZON SOCIAL (DENOMINACION) - SIGLA
SANOFI-SYNTHELABO

FORMA JURIDICA
SOCIEDAD ANONIMA
CON UN CAPITAL DE 1. 461.174.016 EUROS

DIRECCION DE LA SEDE SOCIAL
174, AVENUE DE FRANCE 75013 PARIS

DURACION DE LA SOCIEDAD
HASTA EL 18 DE MAYO DE 2093
FECHA DE CIERRE DEL ESTADO DE CUENTAS: 31 DE DICIEMBRE

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 24 FEB. 2000
JUAN MANUEL ROJERO MEDINA
NOTARIO

...ARIO DEL CIRCULO DE SANTAFE ...
...HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO... COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE ...
14 DIC 1999
JUAN MANUEL ROJERO MEDINA

193

R.C.S. PARIS B 395 030 844
1999B00375 REFERENCIA 0000187923 33
CERTIFICADO DEL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

CONSTITUCIÓN:

INSCRIPCIÓN DEL ACTA: 17 DE MAYO DE 1994 NÚMERO 011745 EN EL SECRETARIADO DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE NANTERRE

PUBLICACION: PERIODICO "LA GAZETTE DU PALAIS" DEL 12 DE MAYO DE 1994.

ADMINISTRACIÓN

PRESIDENTE DE LA JUNTA DIRECTIVA - SEÑOR DEHECQ JEAN-FRANÇOIS
NACIDO EL 1 DE ENERO DE 1940 EN NANTES 44000 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
28, RUE ADRIEN MOISANT 78400 CHATOU

DIRECTOR GENERAL Y ADMINISTRADOR - SEÑOR GUERIN HERVE BERNARD LUCIEN
NACIDO EL 4 DE JULIO DE 1941 EN RABAT - MARRUECOS
NACIONALIDAD FRANCESA
DOMICILIADO EN 17, AVENUE DE MADRID 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRADOR - L'OREAL
14, RUE ROYALE 75008 PARIS
NO. R.C.S. PARIS B632012100
REPRESENTADA POR
SEÑOR CHOUQUARI GERARD GEORGES
NACIDO EL 7 DE JUNIO 1932 EN PARIS 75015 SECTOR 15 FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
58, BOULEVARD DU GENERAL LECLERC 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRADOR - SEÑOR BARBIER DE LA SERRE RENÉ PAUL
NACIDO EL 3 DE JULIO DE 1940 EN LANCIEUX 22770 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
26, RUE BARBET DE JOUY 75007 PARIS

ADMINISTRADOR - SEÑORA MOREAU DE BONREPOS NOMBRE DE CASADA: BAINVILLE BERNADETTE CLEMENCE
NACIDO EL 17 DE ENERO DE 1951 EN WASHINGTON ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
NACIONALIDAD FRANCESA
26, RUE DE FRANQUEVILLE 75116 PARIS

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
DE FECHA 9 DIC 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE SANTAFE
HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO... COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

144 148

R.C.S. PARIS B 395 030 844
1999B00375 REFERENCIA 0000187923 33
CERTIFICADO DEL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

ADMINISTRADOR - SEÑOR CASTRES SAINT MARTIN PIERRE HENRI JOSEPH GUY
NACIDO EL 12 DE ABRIL DE 1936 EN BOULOGNE BILLANCOURT 92100 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
11, RUE DE PORTO RICHE 92190 MEUDON

ADMINISTRADOR - ELF AQUITAINE - SA
TOUR ELF - 2, PLACE DE LA COUPOLE LA DEFENSE 6 - 92400 COURBEVOIE
NO. R.C.S. NANTERRE B552120784
REPRESENTADA POR
SEÑOR LEON JEAN PAUL EMMANUEL
NACIDO EL 27 DE JULIO DE 1937 EN PARIS 75016 SECTOR 16 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
10, BIS AVENUE DES GOBELINS 75005 PARIS

ADMINISTRADOR - SEÑOR DE GENNES PIERRE GILLES ROBERT YVES
NACIDO EL 24 DE OCTUBRE DE 1932 EN PARIS 75016 - SECTOR 16 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
10, RUE VAUQUELIN 75005 PARIS

ADMINISTRADOR - SEÑOR JAFFRE PHILIPPE SERGE YVES
NACIDO EL 2 DE MARZO DE 1945 EN CHARENTON LE PONT 94220 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
9, RUE DE VALOIS 75001 PARIS

ADMINISTRADOR - SEÑOR JOLY PIERRE ALBERT
NACIDO EL 2 DE ENERO DE 1930 EN PARIS 75009 - SECTOR 9 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
27, RUE CHAUVEAU 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRADOR - SEÑOR OWEN JONES LINDSAY HARWOOD
NACIDO EL 17 DE MARZO DE 1946 EN WALLASEY REINO UNIDO
NACIONALIDAD REINO UNIDO
14, RUE ROYALE 75008 PARIS

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
22 FEB. 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

ADMINISTRADOR - SEÑOR WEYMULLER STANISLAS BRUNO HENRI ERNEST
NACIDO EL 5 DE SEPTIEMBRE DE 1948 EN MULHOUSE 68100 - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
12, RUE PAUL VALERY 75116 PARIS

14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

R.C.S. PARIS B 395 030 844
1999B00375 REFERENCIA 0000187923 33
CERTIFICADO DEL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

REVISOR FISCAL TITULAR - ERNST ET YOUNG AUDIT SA
TOUR MANHATTAN CEDEX 21 92095 PARIS LA DEFENSE CEDEX

REVISOR FISCAL TITULAR - BEFEC - PRICE WATERHOUSE
11, RUE MARGUERITTE 75017 PARIS
No. RCS PARIS B672006483

REVISOR FISCAL SUPLENTE - SEÑOR PERRIN BRUNO
NACIDO EL 3 DE DICIEMBRE DE 1955, EN NUEVA YORK - ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
NACIONALIDAD FRANCESA
100, RUE RAYMOND LOSSERAND 75014 PARIS

REVISOR FISCAL SUPLENTE - SEÑOR DENIZEAU JACQUES
NACIDO EL 23 DE OCTUBRE DE 1949 EN ANGERS - FRANCIA
NACIONALIDAD FRANCESA
11, RUE MARGUERITTE 75017 PARIS

INFORMACIÓN RELATIVA A LA ACTIVIDAD COMERCIAL:

ORIGEN DE LA SOCIEDAD:

DICHA SOCIEDAD YA CONSTITUIDA TRASLADA SU SEDE DEL 2, PLACE DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE A PARTIR DEL 18 DE DICIEMBRE DE 1998

ANTIGUO NO. DE R.C.S. 94B02598

ORIGEN DEL FONDO

CREACION DE UN FONDO DE COMERCIO

ACTIVIDAD:

ACTIVIDAD DE TOMAS DE INTERESES Y PARTICIPACIONES EN CUALQUIER EMPRESA O COMPAÑÍA ESPECIALMENTE EN EL SECTOR DE LA SALUD Y DE LA QUÍMICA ELABORADA, DE LA TERAPEÚTICA HUMANA Y ANIMAL, DE LA NUTRICIÓN Y BIOINDUSTRIAS.

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 14 FEB 2000

14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

146
150

R.C.S. PARIS B 395 030 844
1999B00375 REFERENCIA 0000187923 33
CERTIFICADO DEL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

DIRECCION DEL ESTABLECIMIENTO PRINCIPAL

174, AVENUE DE FRANCE 75013 PARIS

FECHA DE INICIO DE EXPLOTACIÓN

11 DE MAYO DE 1994

MODO DE EXPLOTACIÓN

EXPLOTACIÓN DIRECTA

OBSERVACIONES

FECHA: 11 DE ENERO DE 1999

NUMERO DE LA OBSERVACIÓN: 81033

LA SOCIEDAD NO CONSERVA NINGUNA ACTIVIDAD EN SU ANTIGUA SEDE.

FECHA: 16 DE JUNIO DE 1999

NUMERO DE LA OBSERVACIÓN: 16154

SOCIEDAD QUE PARTICIPÓ EN LA OPERACIÓN DE FUSIÓN: DENOMINACIÓN: SANOFI; FORMA JURÍDICA: SOCIEDAD ANÓNIMA; SEDE SOCIAL: 174 AVENUE DE FRANCE 75013 PARIS; R.C.S. 732 059 332 R.C.S. PARIS

FECHA: 29 DE JUNIO DE 1999

NUMERO DE LA OBSERVACIÓN: 18854

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 22 FEB. 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

NOTARIA SEXTA DE SANTAFE DE BOGOTA
HASTA DONDE ANTECEDE ES COPIA FOTOSTATICA CONFORME CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

147

R.C.S. PARIS B 395 030 844
1999B00375 REFERENCIA 0000187923 33
CERTIFICADO DEL REGISTRO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

SOCIEDAD QUE PARTICIPÓ EN LA OPERACIÓN DE FUSIÓN: DENOMINACIÓN: SYNTHELABO; FORMA JURÍDICA: SOCIEDAD ANÓNIMA; SEDE SOCIAL: 22 AVENUE GALILEE 92350 LE PLESSIS ROBINSON; R.C.S. NANTERRE B 572 140 945.

CERTIFICADO DADO EN PARIS EL 7 DE JULIO DE 1999 EN 4 PÁGINAS.

FIRMA ILEGIBLE DEL SECRETARIO DEL TRIBUNAL.

DERECHOS DE SECRETARIADO (DECRETO 86.1098 DEL 10 DE OCTUBRE DE 1986):

SIN IMPUESTOS : 13.20 F.

IVA: 20,60% 2.72.F. O SEA IMPUESTOS INCLUIDOS : 15.92 F.

==========

CUALQUIER REPRODUCCION DEL PRESENTE CERTIFICADO, AÚN CERTIFICADA NO TIENE VALIDEZ ALGUNA.

==========

CERTIFICADO DADO EN PAPEL SELLADO DEL SECRETARIADO DE TRIBUNAL DE COMERCIO - REPUBLICA FRANCESA.

========== FIN DEL CERTIFICADO ==========

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 22 FEB 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

148
152

SECRETARIADO DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1, QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923

ANEXO 1

LISTA DE LOS ESTABLECIMIENTOS DENTRO DE LA INCUMBENCIA DEL SECRETARIADO

MATRICULA EN EL REGISTO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

CON FECHA DEL **18 DE MAYO DE 1994**

NUMERO DEL REGISTRO DEL COMERCIO

R.C.S.: PARIS (1999B00375)

32/34 RUE MARBOEUF 75008 PARIS

ACTIVIDAD: EJERCICIO DE CUALQUIER ACTIVIDAD DE ASESORÍA Y GESTIÓN EN EL SECTOR DE LA SALUD Y PRODUCTOS COSMÉTICOS.

INICIO DE EXPLOTACION: 18 DE MAYO DE 1999

ORIGEN DEL FONDO DE COMERCIO: ADQUIRIDO MEDIANTE FUSIÓN

ANTIGUO PROPIETARIO: SANOFI

NO. R.C.S. B732059332

MODO DE EXPLOTACION: EXPLOTACIÓN DIRECTA

ANEXO DADO EN PARIS EL 7 DE JULIO DE 1999 EN 1 PAGINA

FIRMA ILEGIBLE DEL SECRETARIO DEL TRIBUNAL

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 22 FEB. 2000
JUAN MANUEL GUTIERREZ MEDINA
NOTARIO

========== FIN DEL ANEXO DADO EN 1 PAGINA ==========

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL GUTIERREZ MEDINA

SECRETARIADO DEL TRIBUNAL DE COMERCIO DE PARIS
1, QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923

ANEXO 2

LISTA DE LOS ESTABLECIMIENTOS FUERA DE LA INCUMBENCIA DEL SECRETARIADO

MATRICULA EN EL REGISTO DE COMERCIO Y SOCIEDADES

CON FECHA DEL **18 DE MAYO DE 1994**

NUMERO DE REGISTRO DEL COMERCIO

R.C.S.: PARIS (1999B00375)

9201 NANTERRE

NÚMERO DE GESTIÓN 99B03037

ANEXO DADO EN PARIS EL 7 DE JULIO DE 1999 EN UNA PAGINA.

FIRMA DEL SECRETARIO DEL TRIBUNAL

========== FIN DEL ANEXO DADO EN 1 PÁGINA ==========

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 22 FEB 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

150
151

Sello en tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores. Hace constar que la presente certificación se ha efectuado de conformidad con la ley francesa. Por el Ministro y por delegación. Firmado (ilegible): Jocelyne SAINT-ELIE TOLASSY.

Otro sello del Ministerio de Relaciones Exteriores del 12 de Agosto de 1999, bajo el No.044269 - República Francesa 010.

EN ESPAÑOL. Legalización de la firma de Jocelyne SAINT-ELIE TOLASSY por el Consulado General de Colombia en Paris, el 20 de Septiembre de 1999 bajo el No.3864. Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (U.S.$22.00). Sello del Consulado General de Colombia en Paris. Sello y firma del Cónsul General de Colombia, Alejandro Borda Rojas.

Legalización de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá No. 198047 del 7 de Octubre de 1999. Firma y sello del Jefe de legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No.235/99.

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Santafé de Bogotá, D.C., 8 de Octubre de 1999.

235/99

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 22 FEB 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

73

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 OCT 12 11:53

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

400844

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESCRIPCION
LAS FORMALIDADES LEGALES

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 2 FEB. 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO-
TOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA

14 DIC 1999

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

151

GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

D.281

REFERENCE 0000187923/ 33

EXTRAIT KBIS
****

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
EN DATE DU : 18 MAI 1994
NUMERO DE REGISTRE DU COMMERCE : R.C.S. PARIS B 395 030 844 (1999B00375)
EXTRAIT AU : 06 JUILLET 1999

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A LA PERSONNE

RAISON SOCIALE (DENOMINATION) - SIGLE
SANOFI-SYNTHELABO

FORME JURIDIQUE : SOCIETE ANONYME
AU CAPITAL DE 1.461.174.016 EUR

ADRESSE DU SIEGE :
174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

DUREE DE LA SOCIETE : JUSQU'AU 18 MAI 2093
DATE D'ARRETE DES COMPTES LE 31 DECEMBRE

CONSTITUTION :
DEPOT DE L'ACTE : LE 17 MAI 1994 NUMERO 011745 AU GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE NANTERRE
PUBLICATION : JOURNAL LA GAZETTE DU PALAIS DU 12 MAI 1994

TRANSFERT DE NANTERRE

DEPOT D'ACTE AU GREFFE DE PARIS LE 11 JANVIER 1999 NUMERO 000450
PUBLICATION AU GREFFE DU NOUVEAU SIEGE : JOURNAL LE PUBLICATEUR LEGAL DU 24 DECEMBRE 1998

ADMINISTRATION

PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION MONSIEUR DEHECQ JEAN-FRANCOIS
NE(E) LE 01 JANVIER 1940 COMMUNE DE NAISSANCE NANTES 44000 PAYS
FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
28 R ADRIEN MOISANT 78400 CHATOU

DIRECTEUR GENERAL ET ADMINISTRATEUR MONSIEUR GUERIN HERVE BERNARD LUCIEN
NE(E) LE 04 JUILLET 1941 COMMUNE DE NAISSANCE RABAT PAYS MAROC
NATIONALITE FRANCAISE
17 AV DE MADRID 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRATEUR L'OREAL
14 R ROYALE 75008 PARIS
NO RCS PARIS B632012100
REPRESENTEE PAR
MONSIEUR CHOURAQUI GERARD GEORGES NE(E) LE 07 06 1932 A PARIS

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 22 FEB. 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

EDITION : 07.07.1999/13.29.34 - LU75P521

152/10

R.C.S. PARIS B 395 030 844
1999B00375 REFERENCE 0000187923 33
EXTRAIT KBIS

75015 ARRONDISSEMENT 15 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
DEMEURANT 58 BOULEVARD DU GENERAL LECLERC 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRATEUR MONSIEUR BARBIER DE LA SERRE RENE PAUL
NE(E) LE 03 JUILLET 1940 COMMUNE DE NAISSANCE LANCIEUX 22770 PAYS
FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
26 R BARBET DE JOUY 75007 PARIS

ADMINISTRATEUR MADAME MOREAU DE BONREPOS EPOUSE BAINVILLE BERNADETTE
CLEMENCE
NE(E) LE 17 JANVIER 1951 COMMUNE DE NAISSANCE WASHINGTON PAYS
ETATS-UNIS D'AMERIQUE NATIONALITE FRANCAISE
26 R DE FRANQUEVILLE 75116 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR CASTRES SAINT MARTIN PIERRE HENRI JOSEPH GUY
NE(E) LE 12 AVRIL 1936 COMMUNE DE NAISSANCE BOULOGNE BILLANCOURT
92100 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
11 R DE PORTO RICHE 92190 MEUDON

ADMINISTRATEUR ELF AQUITAINE - SA
TOUR ELF - 2 PCE DE LA COUPOLE LA DEFENSE 6 92400 COURBEVOIE
NO RCS NANTERRE B552120784
REPRESENTEE PAR
MONSIEUR LEON JEAN PAUL EMMANUEL NE(E) LE 27 07 1937 A PARIS 75016
ARRONDISSEMENT 16 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE DEMEURANT 10
BIS AVENUE DES GOBELINS 75005 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR DE GENNES PIERRE GILLES ROBERT YVES
NE(E) LE 24 OCTOBRE 1932 COMMUNE DE NAISSANCE PARIS 75016
ARRONDISSEMENT 16 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
10 R VAUQUELIN 75005 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR JAFFRE PHILIPPE SERGE YVES
NE(E) LE 02 MARS 1945 COMMUNE DE NAISSANCE CHARENTON LE PONT 94220
PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
9 R DE VALOIS 75001 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR JOLY PIERRE ALBERT
NE(E) LE 02 JANVIER 1930 COMMUNE DE NAISSANCE PARIS 75009
ARRONDISSEMENT 09 PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
27 R CHAUVEAU 92200 NEUILLY SUR SEINE

ADMINISTRATEUR MONSIEUR OWEN JONES LINDSAY HARWOOD
NE(E) LE 17 MARS 1946 COMMUNE DE NAISSANCE WALLASEY PAYS
ROYAUME-UNI NATIONALITE ROYAUME UNI
14 R ROYALE 75008 PARIS

ADMINISTRATEUR MONSIEUR WEYMULLER STANISLAS BRUNO HENRI ERNEST
NE(E) LE 05 SEPTEMBRE 1948 COMMUNE DE NAISSANCE MULHOUSE 68100
PAYS FRANCE NATIONALITE FRANCAISE
12 R PAUL VALERY 75116 PARIS

COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE ERNST ET YOUNG AUDIT SA
TOUR MANHATTAN CEDEX 21 92095 PARIS LA DEFENSE CEDEX

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
SANTAFE DE BOGOTA 24 FEB. 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
14 DIC. 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

EDITION : 07.07.1999/13.29.34 - LU75P521

153

R.C.S. PARIS B 395 030 844
1999B00375 REFERENCE 0000187923 33
EXTRAIT KBIS

COMMISSAIRE AUX COMPTES TITULAIRE BEFEC - PRICE WATERHOUSE
11 RUE MARGUERITTE 75017 PARIS
NO RCS PARIS B672006483

COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT MONSIEUR PERRIN BRUNO
NE(E) LE 03 DECEMBRE 1955 COMMUNE DE NAISSANCE NEW YORK PAYS
ETATS-UNIS D'AMERIQUE NATIONALITE FRANCAISE
100 R RAYMOND LOSSERAND 75014 PARIS

COMMISSAIRE AUX COMPTES SUPPLEANT MONSIEUR DENIZEAU JACQUES
NE(E) LE 23 OCTOBRE 1949 COMMUNE DE NAISSANCE ANGERS PAYS FRANCE
NATIONALITE FRANCAISE
11 R MARGUERITTE 75017 PARIS

RENSEIGNEMENTS RELATIFS A L'ACTIVITE COMMERCIALE :

ORIGINE DE LA SOCIETE : CETTE SOCIETE ,DEJA CONSTITUEE, TRANSFERE
SON SIEGE DE 2 PL DE LA COUPOLE 92400 COURBEVOIE
A COMPTER DU 18 DECEMBRE 1998 ANCIEN N° RCS 94B02598

ORIGINE DU FONDS : CREATION D'UN FONDS DE COMMERCE

ACTIVITE : ACTIVITE DE PRISES D'INTERETS ET DE PARTICIPATIONS DANS
TOUTES ENTREPRISES OU SOCIETES NOTAMMENT DES SECTEURS DE LA SANTE
ET DE LA CHIMIE FINE, DE LA THERAPEUTIQUE HUMAINE ET ANIMALE, DE
LA NUTRITION ET DES BIOS INDUSTRIES -

ADRESSE DU PRINCIPAL ETABLISSEMENT : 174 AVE DE FRANCE 75013 PARIS

DEBUT D'EXPLOITATION LE 11 MAI 1994

MODE D'EXPLOITATION : EXPLOITATION DIRECTE

OBSERVATIONS

DATE : 11 JANVIER 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 81033

LA SOCIETE NE CONSERVE AUCUNE ACTIVITE A SON ANCIEN SIEGE

DATE : 16 JUIN 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 16154

SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION
SANOFI FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 174 AVENUE DE
FRANCE 75013 PARIS RCS 732 059 332 RCS PARIS

DATE : 29 JUIN 1999
NUMERO DE L'OBSERVATION : 18854

SOCIETE AYANT PARTICIPE A L'OPERATION DE FUSION : DENOMINATION
SYNTHELABO FORME JURIDIQUE SOCIETE ANONYME SIEGE SOCIAL 22 AVENUE
GALILEE 92350 LE PLESSIS ROBINSON RCS NANTERRE : B 572 140 945

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
22 FEB. 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 FEB 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

MOD 07.07.1999/13.29.34 - LU75P521

154/158

R.C.S. PARIS B 395 030 844
1999B00375 REFERENCE 0000187923 33
EXTRAIT KBIS

*019

EXTRAIT DELIVRE A PARIS LE 07 JUILLET 1999 SUR 04 PAGES.

LE GREFFIER ,

DROITS DE ~~GREFFE~~ (DECRET 86.1098 DU 10 OCTOBRE 1986) : H.T 13,20 F

T.V.A. 20,60% : 2,72 F -SOIT TTC 15,92 F

TOUTE REPRODUCTION MEME CERTIFIEE CONFORME, DU PRESENT EXTRAIT, EST SANS VALEUR.

========== FIN DE L'EXTRAIT (SAUF ANNEXE) ==========

PAGE 04

Traducción Oficial No. 235/99
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91

Le Ministre des Affaires Etrangères certifie que le présent acte public est établi dans les formes prévues par la loi française.
Pour le Ministre et par délégation.

Jocelyne SAINT-ELIE TOLASSY

CONSULADO DE COLOMBIA
20 SEP. 1999 No. 3864

El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA

que el señor SAINT ELIE TOLASSY quien autoriza el presente documento, ejercía legalmente en la fecha allí expresada, las funciones de Delegado del Ministerio Relaciones Exteriores y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

El Cónsul no asume responsabilidad alguna sobre el contenido del documento.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
VALOR US $ 22

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS

ALEJANDRO BORDA ROJAS
Cónsul General de Colombia

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACIONES
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO NO ES NUESTRA
1999 OCT -7 AM 12:02

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 22 FEB. 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

07.07.1999/13.29.34 - LU75PS21

155
15a

GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923

A N N E X E - 1

LISTE DES ETABLISSEMENTS DANS LE RESSORT DU GREFFE

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
EN DATE DU : 18 MAI 1994
NUMERO DE REGISTRE DU COMMERCE : R.C.S. PARIS (1999B00375)

32/34 R MARBEUF 75008 PARIS
ACTIVITE : EXERCICE DE TOUTE ACTIVITES DE CONSEIL ET DE GESTION DANS LE SECTEUR DE LA SANTE ET DES COSMETIQUES
DEBUT D'EXPLOITATION : 18 MAI 1999
ORIGINE DU FONDS DE COMMERCE : ACQUIS PAR FUSION
ANCIEN PROPRIETAIRE : SANOFI
NO RCS B732059332
MODE D'EXPLOITATION : EXPLOITATION DIRECTE

ANNEXE DELIVREE A PARIS LE 07 JUILLET 1999 SUR 01 PAGE.

LE GREFFIER ,

========== FIN DE L'ANNEXE ==========

ANNEXE PAGE 01

COMO NOTARIO SEXTO DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 22 FEB 2000
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

EDITION : 07.07.1999/13.29.34 - LU75P521

156
T&

GREFFE DU TRIBUNAL DE COMMERCE DE PARIS
1 QUAI DE CORSE
75181 PARIS CEDEX 04

REFERENCE 0000187923

A N N E X E - 2

LISTE DES ETABLISSEMENTS HORS LE RESSORT DU GREFFE

IMMATRICULATION AU REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES
EN DATE DU : 18 MAI 1994
NUMERO DE REGISTRE DU COMMERCE : R.C.S. PARIS (1999B00375)

9201 NANTERRE
NUMERO DE GESTION 99B03037

ANNEXE DELIVREE A PARIS LE 07 JUILLET 1999 SUR 01 PAGE.

LE GREFFIER ,

========== FIN DE L'ANNEXE ==========

ANNEXE PAGE 01

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA 22 FEB. 2000
JUAN MANUEL ROTERO MEDINA
NOTARIO

NOTARIA SEXTA DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO-
TOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
TENIDO A LA VISTA
14 DIC 1999
JUAN MANUEL ROTERO MEDINA
NOTARIO

EDITION : 07.07.1999/13.29.34 - LU75P521