

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle

Bureau international



(43) Date de la publication internationale
9 avril 2009 (09.04.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/044018 A9

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 217/24 (2006.01) A61K 31/498 (2006.01)
C07D 239/88 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : EVERS, Michel [BE/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). GENEVOIS-BORELLA, Arielle [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). KARLSSON, Andreas [SE/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). MALLERON, Jean-Luc [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2008/001109

(22) Date de dépôt international :

25 juillet 2008 (25.07.2008)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0705500 27 juillet 2007 (27.07.2007) FR

(74) Mandataire : MOREL-PECHEUX, Muriel; Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

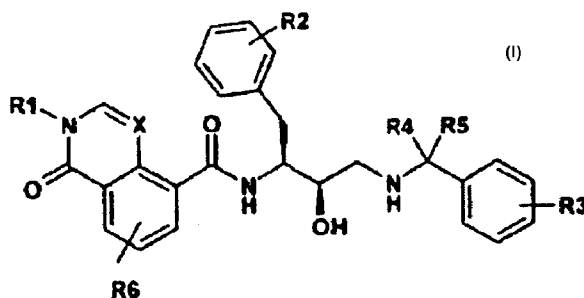
(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : DERIVATIVES OF 1-OXO-1,2-DIHYDROISOQUINOLINE-5-CARBOXAMIDES AND OF 4-OXO-3,4-DIHYDROQUINAZOLINE-8-CARBOXAMIDES, PREPARATION THEREOF AND APPLICATION THEREOF IN THERAPEUTICS

(54) Titre : DÉRIVÉS DE 1-OXO-1,2-DIHYDROISOQUINOLEINE-5-CARBOXAMIDES ET DE 4-OXO-3,4-DIHYDROQUINAZOLINE-8-CARBOXAMIDES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE



(57) Abstract : The invention relates to the derivatives of 1-oxo-1,2-dihydroisoquinoline-5-carboxamides and of 4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-8-carboxamides, of general formula (I) in which: R1 represents a hydrogen atom, a (C₁-C₁₀)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (CH₂)_n-(C₁-C₆)alkenyl, (CH₂)_n-(C₁-C₆)alkynyl or (C₁-C₆)alkyl-Z-(C₁-C₆)alkyl group in which Z represents a heteroatom chosen from O, N and S(O)_m, or else R1 represents a COOR or S(O)_mR group, an aryl or an aralkyl, the (C₁-C₁₀)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (CH₂)_n-(C₁-C₆)alkenyl, (CH₂)_n-(C₁-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkyl-Z-(C₁-C₆)alkyl, aryl or aralkyl groups; R2 represents one or more groups chosen from a hydrogen atom, a halogen atom, a (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₁-C₆)alkenyl, (C₁-C₆)alkynyl or (C₁-C₆)alkyl-Z-(C₁-C₆)alkyl group, in which Z represents a heteroatom chosen from O, N and S(O)_m, or else R2 represents a halo(C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkoxy, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, nitro, cyano or amino group, an NR₇R₈, COOR, CONR₇R₈, OCO(C₁-C₆)alkyl or S(O)_m-NR₇R₈ group, or an aryl group; R4 and R5 represent, independently of one another, a hydrogen atom, or else R4 and R5 form, with the carbon atom which bears them, a saturated ring containing from 3 to 6 carbon atoms and optionally containing from 0 to 1 heteroatoms chosen from O, N or S; R6 represents a group chosen from a hydrogen atom, a halogen atom, a (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl or (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkyl group, a halo(C₁-C₆)alkyl, nitro or amino group, an NR₇R₈ or COOR group, an NR₇(SO₂)R₈ or CONR₇R₈ group, or an aryl group; X represents a carbon atom or a nitrogen atom; m represents an integer between 0 and 2 and n represents an integer between 1 and 6. The invention also relates to the method of producing said derivatives and the application thereof in therapeutics as β-secretase for treating neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]

WO 2009/044018 A9



EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues (règle 48.2.h)

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

18 juin 2009

Date de publication du rapport de recherche internationale révisé :

14 octobre 2010

(15) Renseignements relatifs à la correction :

voir la Notice du 14 octobre 2010

L'invention concerne les dérivés de 1-oxo-1,2-dihydroisoquinoléine-5-carboxamides et de 4-oxo-3,4-dihydroquinazoline-8-carboxamides, de formule générale (I) dans laquelle R1 représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₁₀)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle, (CH₂)_n-(C₁-C₆)alcényle, (CH₂)_n-(C₁-C₆)alcynyle, (C₁-C₆)alkyle-Z-(C₁-C₆)alkyle, dans lequel Z représente un hétéroatome choisi parmi O, N et S(O)_m, ou bien R1 représente un groupe COOR, S(O)_mR, un aryle ou un aralkyle; R2 représente un ou plusieurs groupes 1, choisis parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle, (C₁-C₆)alcényle, (C₁-C₆)alcynyle, (C₁-C₆)alkyle-Z-(C₁-C₆)alkyle, dans lequel Z représente un hétéroatome choisi parmi O, N et S(O)_m, ou bien R2 représente un groupe halo(C₁-C₆)alkyle, halo(C₁-C₆)alcoxy, hydroxy, (C₁-C₆)alcoxy, nitro, cyano, amino, un groupe NR7R8, COOR, CONR7R8, OCO(C₁-C₆)alkyle, S(O)_mNR7R8, un groupe aryle; R3 représente un groupe trifluorométhyle; R4 et R5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, ou bien R4 et R5 forment avec l'atome de carbone qui les porte un cycle saturé contenant de 3 à 6 atomes de carbone et contenant éventuellement de O à 1 hétéroatome choisis parmi O, N ou S; R6 représente un groupe choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle, (C₃-C₇)cycloalkyle(C₁-C₆)alkyle, un groupe halo(C₁-C₆)alkyle, nitro, amino, un groupe NR7R8, COOR, un groupe NR7(SO₂)R8, CONR7R8, un groupe aryle; X représente un atome de carbone ou un atome d'azote; m représente un nombre entier compris entre 0 et 2 et n représente un nombre entier compris entre 1 et 6. L'invention a également trait à leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique comme inhibiteurs de β-sécrétase pour traiter les troubles neurodégénératifs tels qu'Alzheimer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001109

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D217/24 C07D239/88 A61K31/472 A61K31/498 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/040096 A (ELAN PHARM INC [US]; UPJOHN CO [US]; JOHN VARGHESE [US]; MAILLARD MICH) 15 May 2003 (2003-05-15) Revendications; Formule (I); exemples 2054 et 2066	1-11

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 avril 2009

Date of mailing of the international search report

03/08/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Kirsch, Cécile

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2008/001109

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03040096	A	15-05-2003	BR 0214035 A	26-04-2005
			CA 2466284 A1	15-05-2003
			EC SP045100 A	27-06-2006
			EP 1453789 A2	08-09-2004
			HR 20040518 A2	31-08-2007
			IS 7255 A	07-05-2004
			JP 2005520791 T	14-07-2005
			KR 20050044407 A	12-05-2005
			MX PA04004428 A	10-09-2004
			NZ 533107 A	27-04-2007

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001109

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D217/24 C07D239/88 A61K31/472 A61K31/498 A61P25/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 03/040096 A (ELAN PHARM INC [US]; UPJOHN CO [US]; JOHN VARGHESE [US]; MAILLARD MICH) 15 mai 2003 (2003-05-15) Revendications; Formule (I); exemples 2054 et 2066 <p style="text-align: center;">-----</p>	1-11

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 avril 2009

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/08/2010

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Kirsch, Cécile

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001109

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 03040096 A	15-05-2003	BR 0214035 A	26-04-2005
		CA 2466284 A1	15-05-2003
		EC SP045100 A	27-06-2006
		EP 1453789 A2	08-09-2004
		HR 20040518 A2	31-08-2007
		IS 7255 A	07-05-2004
		JP 2005520791 T	14-07-2005
		KR 20050044407 A	12-05-2005
		MX PA04004428 A	10-09-2004
		NZ 533107 A	27-04-2007
