(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
12 août 2004 (12.08.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/067498 A3

(51) Classification internationale des brevets[7] :
C07C 271/10, 269/06, 269/00, C07D 263/44, A61K 31/27, 31/33

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/000139

(22) Date de dépôt international :
22 janvier 2004 (22.01.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
03/00704 23 janvier 2003 (23.01.2003) FR

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **ABOUAB-DELLAH, Ahmed** [FR/FR]; 2, rue des Eglantiers, F-94320 Thiais (FR). **ALMARIO GARCIA, Antonio** [ES/FR]; 26, avenue Roger Salengro, F-92290 Chatenay Malabry (FR). **HOORNAERT, Christian** [BE/FR]; 49, avenue Aristide Briand, F-92160 Antony (FR). **RAVET, Antoine** [FR/FR]; 9, rue J.Margottin, F-92340 Bourg la Reine (FR).

(74) Mandataire : **LUDWIG, Jacques**; Sanofi-Aventis, 174, avenue de France, F-75013 paris (FR).

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

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

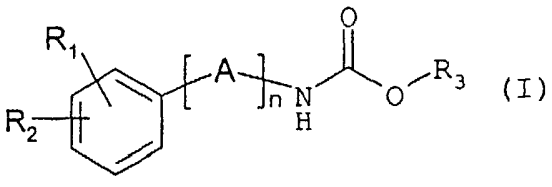
Publiée :
— *avec rapport de recherche internationale*
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 4 novembre 2004

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

(54) **Title:** ARYL ALKYL CARBAMATE DERIVATIVES PRODUCTION AND USE THEREOF IN THERAPY

(54) **Titre :** DERIVES D' ARYLALKYLCARBAMATES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) **Abstract:** The invention relates to compounds of general formula (I), where n = a whole number from 1 to 7, A is selected from one or several groups X, Y and/or Z, X = C_{1-2} alkylene, optionally substituted by one or more C_{1-12} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl or C_{3-7} cycloalkyl-C_{1-6} alkylene groups, Y = C_2 alkenylene, optionally substituted by one or several C_{1-12} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl or C_{3-7}cycloalkyl-C_{1-6} alkylene groups, Z = a C_{3-7} cycloalkyl group of formula, (II), (III), m = a whole number from 1 to 5, p and q are whole numbers defined such that p+q is a number from 1 to 5, R_1 = H, halogen, hydroxyl, cyano, nitro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy·C_{1-4} thioalkyl, C_{1-4}fluoroalkyl, C_{1-4} fluoroalkoxy, C_{1-4} fluorothioalkyl, R_2 = H, halogen, cyano, nitro, hydroxyl, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} thioalkyl, C_{1-4} fluoroalkyl, C_{1-4} fluoroalkoxy, C_{1-4}-fluorothioalkyl, or an aryl or heteroaryl group, optionally substituted by one or several substituents, R_3 is a group of general formula CHR_4CONHR_5, where R_4 = H, or C_{1-3} alkyl and R_5 = H, or C_{1-3} alkyl, C_{3-5} cycloalkyl, C_{3-7}-cycloalkyl-C_{1-6} alkylene, the base, the acid addition salt, the hydrate or the solvate thereof. For application in therapy.

(57) **Abrégé :** Composé répondant à la formule générale (I) ayant un effet inhibiteur de l'enzyme FAAH (Fatly Acid Amido hydrolase).

WO 2004/067498 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2004/000139

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C271/10 C07C269/06 C07C269/00 C07D263/44 A61K31/27 A61K31/33

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)
IPC 7 C07C 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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 73, no. 3, 20 July 1970 (1970-07-20), Columbus, Ohio, US; abstract no.: 14748u, DOVLATYAN, V. V. ET AL.: "Synthesis of pesticides." page 358 column 1 XP002257138 abstract & ARM. KHIM. ZH., vol. 23, no. 2, 1970, pages 173-179,	1
A	WO 02/087569 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ;SIT SING-YUEN (US); XIE KAI (US)) 7 November 2002 (2002-11-07) claims 1,45-49	1,11-14

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in 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	Date of mailing of the international search report
5 July 2004	14 09. 2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Rufet, J

2

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/000139

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 462 054 B1 (BOGER DALE L) 8 October 2002 (2002-10-08) abstract; claims 1-3; figures 1-19	1,11-14
A,P	WO 03/065989 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ;DENG HONGFENG (US); SIT SING-YUEN (US); X) 14 August 2003 (2003-08-14) claims 1,16,20-32	1,11-14
L	GIORGIO TARZIA ET AL.: "Design, synthesis, and structure-activity relationships of alkylcarbamic acid aryl esters, a new class of Fatty Acid Amide Hydrolase inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 46, no. 12, 2003, pages 2352-2360, XP002257137 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 the whole document	1,11-14

2

International application No.
FR 04/00139

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-6, 11-14

Compounds of formula (I), pharmaceutical compositions containing same and the use thereof as a FAAH enzyme inhibitor.

2. claims: 7, 9

Alternative method for preparing a compound of formula (I) from a compound of general formula (1a) and synthetic intermediates of formula (Ia).

3. claims: 8, 10

Alternative method for preparing a compound of formula (I) from a compound of general formula (V) and synthetic intermediates of formula (V).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2004/000139

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02087569 A	07-11-2002	CA 2445294 A1	07-11-2002
		EP 1389107 A1	18-02-2004
		WO 02087569 A1	07-11-2002
		US 2002188009 A1	12-12-2002
US 6462054 B1	08-10-2002	US 2003092734 A1	15-05-2003
WO 03065989 A	14-08-2003	WO 03065989 A2	14-08-2003
		US 2003195226 A1	16-10-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PC[redacted]FR2004/000139

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07C271/10 C07C269/06 C07C269/00 C07D263/44 A61K31/27 A61K31/33

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)
CIB 7 C07C 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 réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, CHEM ABS 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	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 73, no. 3, 20 juillet 1970 (1970-07-20), Columbus, Ohio, US; abstract no.: 14748u, DOVLATYAN, V. V. ET AL.: "Synthesis of pesticides." page 358 colonne 1 XP002257138 abrégé & ARM. KHIM. ZH., vol. 23, no. 2, 1970, pages 173-179, -----	1
A	WO 02/087569 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ;SIT SING-YUEN (US); XIE KAI (US)) 7 novembre 2002 (2002-11-07) revendications 1,45-49 ----- -/--	1,11-14

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

[X] 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'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion 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

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
5 juillet 2004	14 09. 2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Rufet, J

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (Janvier 2004)

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 6 462 054 B1 (BOGER DALE L) 8 octobre 2002 (2002-10-08) abrégé; revendications 1-3; figures 1-19	1,11-14
A,P	WO 03/065989 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ;DENG HONGFENG (US); SIT SING-YUEN (US); X) 14 août 2003 (2003-08-14) revendications 1,16,20-32	1,11-14
L	GIORGIO TARZIA ET AL.: "Design, synthesis, and structure-activity relationships of alkylcarbamic acid aryl esters, a new class of Fatty Acid Amide Hydrolase inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 46, no. 12, 2003, pages 2352-2360, XP002257137 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 le document en entier	1,11-14

2

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2004/000139

Cadre II Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os}
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

2. ☐ Les revendications n^{os}
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:

3. ☐ Les revendications n^{os}
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre III Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}

4. ☒ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}
1-6, 11-14

Remarque quant à la réserve

☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.

☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1-6,11-14

   composés selon la formule (I), compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation comme agent inhibiteur de l'enzyme FAAH

   ---

2. revendications: 7,9

   Procédé alternative pour la préparation d'un composé de formule (I) à partir d'un composé de formule générale (Ia) et intermédiaires de synthèse de formule (Ia)

   ---

3. revendications: 8,10

   Procédé alternative pour la préparation d'un composé de formule (I) à partir d'un composé de formule générale (V) et intermédiaires de synthèse de formule (V)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2004/000139

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 02087569	A	07-11-2002	CA	2445294 A1	07-11-2002
			EP	1389107 A1	18-02-2004
			WO	02087569 A1	07-11-2002
			US	2002188009 A1	12-12-2002
US 6462054	B1	08-10-2002	US	2003092734 A1	15-05-2003
WO 03065989	A	14-08-2003	WO	03065989 A2	14-08-2003
			US	2003195226 A1	16-10-2003