

170
119

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S _____

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00448530 00000001

Folios: 160

Fecha (AMD): 2000-08-23 16:26:52

Trasite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAR/ 329 COMPLETEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: PI.-SANOFI-SYNTHELABO.- Solicitud de Patente de Invención para
"NUEVOS DERIVADOS DE BENZENO, UN PROCEDIMIENTO PARA SU
PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS
CONTIENEN".- Clase A61.-Expediente número 00-048.530.-

1. Me refiero a mi solicitud arriba nombrada de fecha 28 de Junio de 2000.
2. Anexos me permito presentar a usted:
 - (1) Copia autentica de la primera solicitud de patente presentadas para el invento arriba nombrado, a saber la solicitud francesa número 9908532 de 2 de Julio de 1999, junto con su correspondiente traducción al Español;
 - (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 299664 de 18 de Julio de 2000; y
 - (3) Traducción Oficial No. 384/2000, debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 402059 de 24 de Julio de 2000, correspondiente a las legalizaciones de dicho documento de traspaso.
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

174
120

TRADUCCION No. 220

**TRADUCCION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN FRANCES. SOLICITUD
PATENTE INVENCION, NUEVOS DERIVADOS DEL BENCENO, UN
PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES
FARMACEUTICAS QUE LAS CONTIENEN.**

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 copia legalizada de una solicitud de título de propiedad industrial presentada ante el Instituto.

Dado en París, el 29 de junio, 2000.


ANITA SALASAROLA DE AUBREY
TRADUCTORA OFICIAL
SES. MINISTRIA DE JUSTICIA

17A
121

Por el Director general del Instituto
Nacional de la propiedad industrial
El Jefe del Departamento de patentes

Firmado: Martine PLANCHE


Anton SALAZAR de ABBEN
TRADUCTORA OFICIAL
SES. MINJUSTICIA 1223

173
/22

PATENTE DE INVENCION
CERTIFICADO DE UTILIDAD
SOLICITUD DE CONCESION

Fecha de presentación de documentos: Julio 2, 1999
No. de Registro Nacional: 9908532
Departamento de Depósito: 31 INPI TOULOUSE
Fecha de Depósito: Julio 2, 1999

1. Nombre y dirección del solicitante o del mandatario a quien debe dirigirse la correspondencia

SANOFI-SYNTHELABO
Département Brevets
195, Route d'Espagne
31036 TOULOUSE Cedex

N. del poder permanente: PG-06744
Referencias del Corresponsal: 1137D/JM// LS/CVE
Teléfono: 0561162296

2. Solicitud

Naturaleza del título de propiedad Industrial

☒ **Patente de Invención**

Establecimiento de referencia de investigación

☒ **Diferido**

Título de la Invención

Nuevos derivados del benceno, un procedimiento para su preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen

3. Solicitante(s)

SANOFI-SYNTHELABO


ANITA SALASMANCA DE ABUELO
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MIN. JUSTICIA 298

17/A 123

Código APE-NAF:

I.N.P.I. PARIS
DB
05/07/1999
234 149
9908532

Forma Jurídica:

S.A.

Nacionalidad:

Francesa

Dirección(es) completa(s)

174, Avenue de France
75013 PARIS

País: FRANCIA

4. Inventor(es) Los Inventores son los solicitantes:

X No

5. Reducción de tasa de derechos

(en blanco)

6. Declaración de prioridad o solicitud de beneficio de la fecha de presentación de una solicitud anterior

(en blanco)

7. Divisiones

(en blanco)

8. Firma del Solicitante o del Mandatario

Firmado: MERLIER Josiane

Firma del encargado de la Recepción: (firma ilegible)


JOSIA SALABARRIA DE AUSEN
TRADUCTORA OFICIAL
RES. MINISTERIO 1200

174 124

PATENTE DE INVENCION, CERTIFICADO DE UTILIDAD

DESIGNACION DEL INVENTOR

(si el solicitante no es el inventor o el único inventor)

No. de Registro Nacional: **9908532**

TITULO DE LA INVENCION:

Nuevos derivados del benceno, un procedimiento para su preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Los suscritos

SANOFI-SYNTHELABO

Designan como inventor(es):

- 1- **BOIGEGRAIN Robert**
Chemin de Péret
34820 ASSAS
FRANCE
- 2- **LAIR Pierre**
15, Impasse de Chevreuils
31120 GOYRANS
FRANCE
- 3- **PAUL Raymond**
75, rue des Chanterelles
34980 SAINT GELY DU FESC
FRANCE
- 4- **PONCELET Martine**
Le Rey
34270 VALFLAUNES
FRANCE


ASISTENTE DE TRADUCCION DE LA
TRANSDUCCION DE LA
DE MINISTROS DE LA

176 125

5- VERNIERES Jean-Claude
rue Sabatier Garat
31600 MURET
FRANCE

Nota: Excepcionalmente, el nombre del inventor puede ir seguido del de la sociedad a la cual pertenece (sociedad de pertenencia) cuando ésta es diferente de la sociedad declarante o titular.

Fecha y firma(s) del solicitante(s) o del mandatario:

Firmado: MERLIER Joslane julio 13 1999

ANITA SALAMANCA DE ADELL
TRADUCTORA OFICIAL
REG. MINISTRO 234

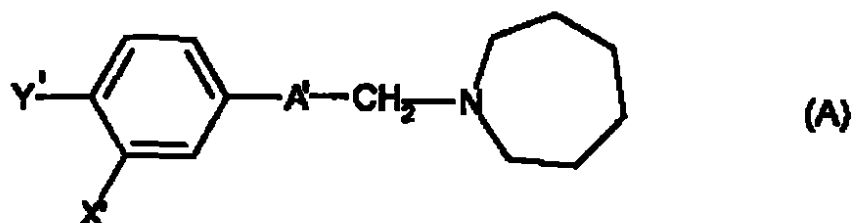
TRADUCCIÓN DEL FRANCÉS AL ESPAÑOL DE LA PATENTE DE INVENCION PROCEDENTE DEL INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL (INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE - FRANCIA), NÚMERO DE REGISTRO 99 08532, CON FECHA 2 DE JULIO DE 1999.

La presente invención se refiere a derivados de benceno que comprenden una amina cíclica que se enlaza específicamente con los receptores sigma, en especial con los del sistema nervioso central, se refiere también a un procedimiento para la preparación de esos compuestos y a su utilización en composiciones farmacéuticas y más particularmente como antipsicóticos.

Los receptores sigma se han evidenciado con la ayuda de varios ligandos. En primer lugar, se pueden citar los compuestos opiáceos, los 6,7-benzomorfanos o SKF-10,047, más particularmente el compuesto quiral (+) SKF-10,047 (W. R. Martin et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1976, 197, 517-532; B. R. Martin et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1984, 231, 539-544). Entre esos compuestos, los más utilizados son la (+) N-alilnormetazocina o (+) NANM y la (+) pentazocina. Un neuroléptico, el haloperidol, es también un ligando de los receptores sigma, así como la (+) 3-(3-hidroxifenil)-1-propilpiperidina o (+) 3-PPP (B. L. Largent et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1984, 81, 4983-4987).

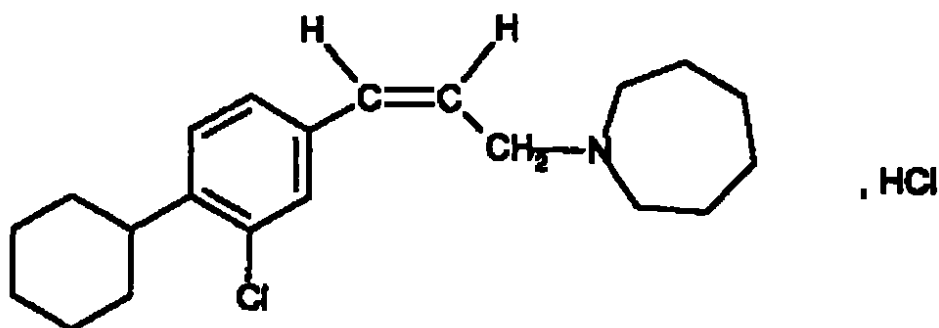
La patente US 4.709.094 describe derivados de guanidina muy activos como ligandos específicos de los receptores sigma, más particularmente se puede citar la di-(o-tolil) guanidina o DTG. La distribución anatómica de los receptores sigma en el cerebro ha sido estudiada por autoradiografía, luego del marcado de esos receptores por DTG de acuerdo con E. Weber et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1986, 83, 8784-8788, así como por los ligandos (+) SKF-10,047 y (+) 3-PPP de acuerdo con B. L. Largent et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. USA 1986, 238, 739-748. El estudio por autoradiografía ha permitido identificar netamente los receptores sigma del cerebro y distinguirlos de los otros receptores de opiáceos, como los de la fenciclidina. Los receptores sigma son particularmente abundantes en el sistema nervioso central y se concentran en el tronco cerebral, el sistema límbico y las regiones implicadas en la regulación de las emociones. También se encuentran receptores sigma en diferentes tejidos periféricos. Por lo tanto, se distinguen dos clases de receptores sigma. Los ligandos de tipo (+) SKF-10,047 se fijan selectivamente sobre los receptores sigma-1 mientras que otros ligandos como la DTG, el haloperidol o la (+) 3-PPP presentan una gran afinidad tanto para con los receptores sigma-1 como para con los receptores sigma-2.

La patente EP 461.986 describe compuestos de fórmula:



que se enlazan selectivamente con los receptores sigma y poseen una actividad antipsicótica.

Entre esta serie de compuestos, el clorhidrato de 1-[3-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)alil]azepane, (Z) de fórmula:



también llamado SR 31742A, ha sido particularmente estudiado. Se podrá remitir por ejemplo a *Neuropharmacology* 1993, 32 (6), 605-615 et *Eur. J. Pharmacol.* 1993, 231 (3), 465-467.

El SR 31742A, así como todos los compuestos de fórmula (A) tienen sin embargo una propiedad específica que podría ser considerada como un inconveniente. Se trata de una propiedad que aparece durante la metabolización: la dependencia al citocromo denominado CYP 2D6.

En 1957, por primera vez, se vio que diferencias hereditarias podían ser responsables de las variaciones de respuesta frente a los medicamentos.

El metabolismo oxidativo muestra variaciones importantes según los individuos y las razas. Las investigaciones efectuadas estos 15 últimos años, han mostrado que las variaciones de la expresión funcional de la familia del citocromo P450 (CYP) multigénico origina esas diferencias. Solamente algunas isoformas del citocromo P450 entre las ya caracterizadas en el hombre tienen un papel en el metabolismo oxidativo de los medicamentos. Se puede remitir a Xenobiotica 1986, 16, 367-378. Hasta el presente los CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 2C19, CYP 2E1 y CYP 3A4 han sido identificados por su importancia clínica. Actualmente, se estima que los CYP 3A4, CYP 2D6 y CYP 2C9 son los únicos responsables (y en grados variables) del 90% del metabolismo de oxidación de los medicamentos. Si bien la expresión funcional de esas isoformas se ve regulada e influenciada por un importante número de factores ambientales, fisiológicos, los factores genéticos tienen la influencia más marcada, lo que resalta el importante papel que desempeña el polimorfismo en la oxidación de los medicamentos. Un cierto número de esos polimorfismos han sido estudiados (particularmente aquellos del CYP 2C19 y del CYP 2D6). Más particularmente, se ha demostrado la

importancia clínica del polimorfismo del CYP 2D6 en la 4-hidroxilación de la debrisoquina (Clin. Pharmacol. Ther. 1991, 50, 233-238). El polimorfismo genético del CYP 2D6 es responsable del metabolismo problemático de más de 30 medicamentos importantes y afecta hasta el 10% de la población caucásica (metabolizadores lentos). Ahora se ha demostrado que esta isoforma controla la biotransformación de medicamentos como los antiarrítmicos, los β -bloqueantes, los antihipertensivos, los antianginosos, los neurolépticos y los antidepresivos. Fuera de algunas excepciones, esos medicamentos se utilizan en medicina psiquiátrica y cardiovascular para el tratamiento a largo plazo.

Las consecuencias farmacocinéticas son sobre todo de orden cuantitativo: los sujetos metabolizadores lentos tienen un porcentaje de producto sin cambios más elevado que los otros. Esas diferencias cuantitativas tienen un impacto clínico considerable sobre las moléculas que tienen un índice terapéutico reducido.

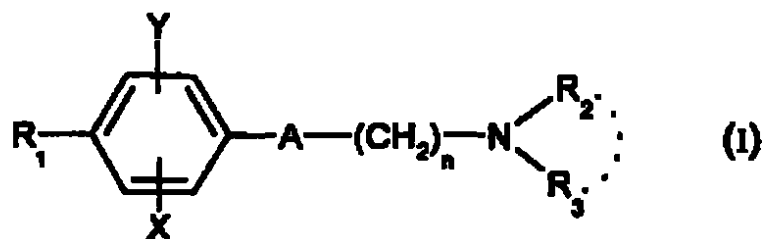
La genética influencia por lo tanto fuertemente las diferencias de eficacia y de efectos secundarios observados según los individuos. Por lo tanto, es importante determinar si el metabolismo de un medicamento puede ser modificado en caso de deficiencia genética de una enzima.

El SR 31742 es ampliamente metabolizado tanto por fracciones microsomales hepáticas humanas como por

hepatocitos humanos. La principal reacción de oxidación es la 3-hidroxilación del grupo ciclohexilo, catalizado por CYP 2D6. *In vivo*, los estudios clínicos llevados sobre "metabolizadores lentos y rápidos" han permitido conformar el papel determinante del CYP 2D6 en la eliminación del SR 31742 y las consecuencias del estado genético del CYP 2D6 sobre la tolerancia del SR31742 en enfermos voluntarios que siguen un tratamiento por vía oral, único o repetido.

Ahora se han descubierto, conforme a la presente invención, nuevos derivados del benceno afines para con los receptores sigma en especial para con aquellos del sistema nervioso central, provistos de una actividad antipsicótica, pero que tienen un porcentaje de metabolización mucho más bajo y una implicación nula o muy baja del CYP 2D6 en el proceso de oxidación.

Por lo tanto, de acuerdo con uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I):



en la cual:

- A representa un grupo elegido entre los siguientes:
- $C\equiv C-$; $-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-$
- n est igual a 1 o 2;
- X representa un átomo de hidrógeno, de cloro o de flúor o un grupo metilo o metoxi;
- Y representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro o de flúor;
- R_1 representa un grupo ciclohexilo monosustituido, disustituido, trisustituido o tetrasustituido por un grupo metilo; un grupo fenilo monosustituido o disustituido por un átomo de flúor o de cloro o por un grupo metoxi o trifluorometilo; un grupo cicloheptilo, terbutilo, diciclopropilmetilo, biciclo[3.2.1]octanilo, 4-tetrahidropiraniilo, 4-tetrahidrotiopiraniilo o adamantilo 1 o 2; o R_1 representa un grupo fenilo entendiéndose que en ese caso X o Y es diferente del hidrógeno; o bien R_1 representa un grupo ciclohexilo entendiéndose que en ese caso X e Y son diferentes del hidrógeno;
- R_2 y R_3 forman con el átomo de nitrógeno al cual están unidos una amina cíclica que comprende de 5 a 7 eslabones; un grupo morfolinilo eventualmente sustituido en posición 3 y 5 por un metilo; o un grupo 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo eventualmente sustituido en

el fenilo por un halógeno o un grupo trifluorometilo, (C₁-C₄)alquilo o (C₁-C₄)alcoxi; y las sales de adición de esos compuestos con ácidos, así como sus solvatos e hidratos.

Por alquilo, se entiende un radical monovalente hidrocarbonado, saturado, lineal o ramificado.

Por (C₁-C₄)alquilo, se entiende un radical alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono.

Por alcoxi, se entiende un radical O-alquilo.

Entre esos compuestos de fórmula (I), se prefieren aquellos en los cuales:

- A representa un grupo elegido entre los siguientes:

-C=C-; -CH=CH-; -CH₂-CH₂-

- n es igual a 1;

- X representa un átomo de hidrógeno, de cloro o un grupo metilo;

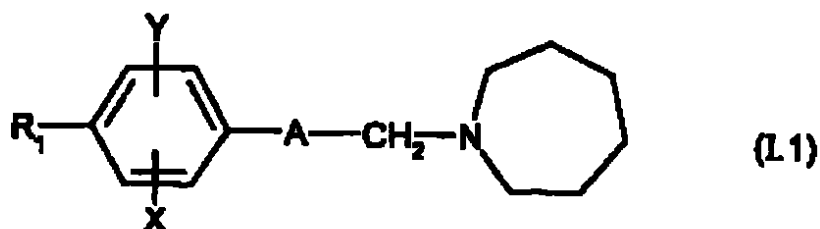
- Y representa un átomo de hidrógeno o de cloro;

- R₁ representa un grupo ciclohexilo monosustituido, disustituido, trisustituido o tetrasustituido por un grupo metilo; un grupo fenilo monosustituido o disustituido por un átomo de flúor o de cloro o por un grupo metoxi o trifluorometilo; un grupo terbutilo o adamantilo 1 o 2; o R₁ representa un grupo fenilo entendiéndose que en ese caso X o Y son diferentes del hidrógeno; o bien R₁ representa un grupo ciclohexilo

entendiéndose que en ese caso X e Y son diferentes del hidrógeno;

- R_2 y R_3 forman con el átomo de nitrógeno al cual están unidos una amina cíclica que comprende de 5 a 7 eslabones; y las sales de adición de esos compuestos con ácidos farmacéuticamente aceptables así como sus solvatos e hidratos.

Entre esos últimos compuestos de fórmula (I), se prefieren particularmente los compuestos de fórmula:



en la cual:

- A representa un grupo elegido entre los siguientes:

- $C \equiv C$ -; $-CH=CH-$; $-CH_2-CH_2-$

- X representa un átomo de hidrógeno o de cloro;

- Y representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro;

- R_1 representa un ciclohexilo monosustituido, disustituido, trisustituido o tetrasustituido por un grupo metilo; un grupo fenilo sustituido por un átomo de cloro, un grupo metoxi o uno o dos átomos de flúor; un grupo terbutilo o adamantilo 1 o 2; R_1 representa un grupo

ciclohexilo o fenilo entendiéndose que en ese caso X e Y son diferentes del hidrógeno;

y las sales de adición de esos compuestos con ácidos farmacéuticamente aceptables, así como sus solvatos e hidratos.

Entre esos últimos compuestos (I.1), se prefieren los compuestos en los cuales A representa el grupo $-CH=CH-$ en particular de configuración (Z).

También se prefieren los compuestos de fórmula (I.1) en los cuales X representa un átomo de cloro, de preferencia en posición 3 del fenilo e Y representa un átomo de hidrógeno y las sales de adición de esos compuestos con ácidos farmacéuticamente aceptables, así como sus solvatos e hidratos.

Particularmente, se prefieren los compuestos de fórmula (I.1) en los cuales R_1 representa un grupo 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo o 4,4-dimetilciclohexilo, un grupo fenilo monosustituido o disustituido por un átomo de flúor o sustituido en posición 4 por un átomo de cloro; o un grupo adamant-2-ilo; o cuando X e Y son diferentes del hidrógeno, un grupo ciclohexilo; y las sales de adición de esos compuestos con ácidos farmacéuticamente aceptables, así como sus solvatos e hidratos.

Son particularmente preferidos los siguientes compuestos:

- 1-[(Z)-3-(2-Cloro-3'-fluorobifenil-4-il)propen-2-il]azepane;

- 1-[(Z)-3-(2-Cloro-3'-5'-difluorobifenil-4-il)propen-2-inil]azepane;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables, sus solvatos e hidratos.

Las sales de los compuestos conformes a la invención se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas por el hombre del arte.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) conforme a la presente invención, comprenden aquellas con ácidos minerales u orgánicos que permiten una separación o una cristalización conveniente de los compuestos de fórmula (I), así como sales farmacéuticamente aceptables. Como ácido apropiado se puede citar: el ácido pícrico, el ácido oxálico o un ácido ópticamente activo, por ejemplo un ácido tártrico, un ácido dibenzoiltártrico, un ácido mandélico o un ácido canfosulfónico, y aquellos que forman sales fisiológicamente aceptables, tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, hidrogenosulfato, dihidrogenofosfato, maleato, fumarato, 2-naftalensulfonato, paratoluensulfonato. Entre las sales de los compuestos de fórmula (I), se prefieren muy particularmente los clorhidratos.

137

Cuando un compuesto conforme a la invención presenta uno o varios carbonos asimétricos, los isómeros ópticos de ese compuesto forman parte integrante de la invención.

Cuando un compuesto conforme a la invención presenta una estereoisomería por ejemplo de tipo axial-ecuatorial o de tipo Z-E, la invención comprende todos los estereoisómeros de ese compuesto.

La presente invención comprende los compuestos de fórmula (I) en forma de isómeros puros pero también en forma de mezcla de isómeros en cualquier proporción. Los compuestos (I) se aíslan en forma de isómeros puros por técnicas clásicas de separación: se podrá utilizar por ejemplo recristalizaciones fraccionadas de una sal del racémico con un ácido o una base ópticamente activa cuyo principio es bien conocido o las técnicas clásicas de cromatografía sobre fase quiral o no quiral, por ejemplo, se podrá utilizar la separación sobre gel de sílice o sílice modificada C₁₈ procediendo a la elución con mezclas tales como solvente clorado/alcohol. Los compuestos de fórmula (I) antes mencionados comprenden también aquellos en los cuales uno o varios átomos de hidrógeno, de carbono o de halógeno, en especial de cloro o de flúor han sido reemplazados por su isótopo radioactivo por ejemplo tritio o carbono-14. Dichos compuestos marcados son útiles en trabajos de investigación,

de metabolismo o de farmacocinética, en pruebas bioquímicas como ligando de receptores.

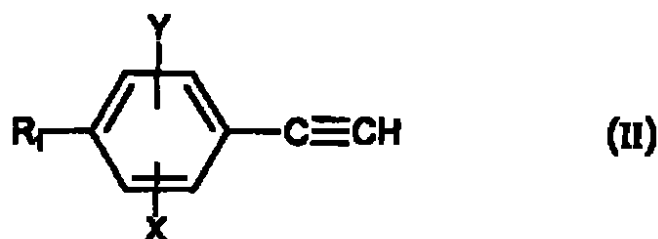
Los grupos funcionales eventualmente presentes en la molécula de los compuestos de fórmula (I) y en los intermediarios de reacción pueden ser protegidos, o bien en forma permanente o bien en forma temporaria, por grupos protectores que aseguren una síntesis unívoca de los compuestos esperados. Las reacciones de protección y desprotección se efectúan de acuerdo con técnicas bien conocidas por el hombre del arte. Por grupo protector temporario de aminas, alcoholes, fenoltioles o de ácidos carboxílicos se entienden los grupos protectores tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene T.W. et Wuts P.G.M., ed. John Wiley et Sons, 1991 et dans Protecting Groups, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag.

El hombre del arte estará en condiciones de elegir los grupos protectores apropiados. Los compuestos de fórmula (I) pueden presentar grupos precursores de otras funciones que se generan ulteriormente en una o varias etapas.

La presente invención tiene también por objeto un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula(I) caracterizado porque:

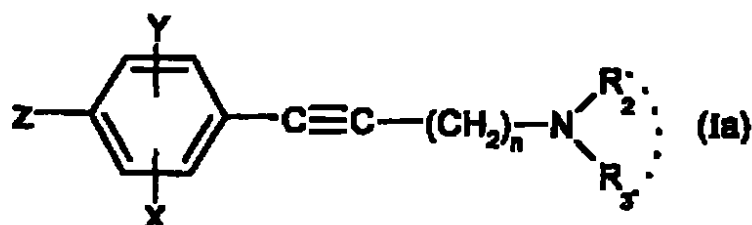
1) en el caso en que A representa el grupo $-C\equiv C-$:

- a) o bien, si $n = 1$, se efectúa una reacción de Mannich entre el derivado fenilacetilénico de fórmula:



en la cual R_1 , X e Y son tal como se los ha definido para (I), siendo el formaldehído y la amina (1) HNR_2R_3 , R_2 y R_3 tal como se los ha definido para (I);

- b) o bien se efectúa un acoplamiento de Suzuki entre el compuesto de fórmula:

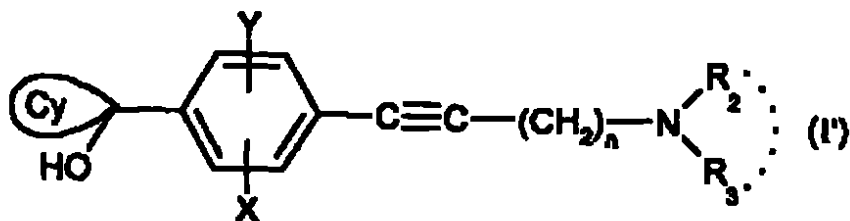


en la cual X , Y , n , R_2 y R_3 son tal como se los ha definido para (I) y Z representa un bromo, un yodo o el grupo trifluorometansulfonato (OTf) y un derivado borónico (2) de fórmula $R_1\text{-B(OR)}_2$ en el cual R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o arilo en presencia de una base y de un catalizador metálico;

- c) o bien cuando R_1 representa un grupo ciclohexilo monosustituido, disustituido, trisustituido o tetrasustituido por un grupo metilo; un grupo cicloheptilo, 4-tetrahidropiraniilo, 4-tetrahidrotiopiraniilo o adamantiilo, se efectúa un acoplamiento entre el compuesto (Ia) en el cual Z representa un átomo de yodo o de bromo con la cetona (3) correspondiente a R_1 representada por

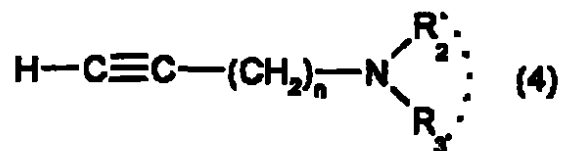


en presencia de una base para obtener intermediariamente el compuesto de fórmula:

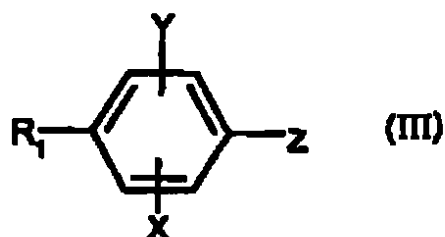


en la cual X, Y, n, R_2 y R_3 son tal como se los ha definido para (I); siendo dicho compuesto (I') reducido en condiciones selectivas;

- d) o bien se efectúa una reacción de acoplamiento entre la amina de fórmula:



en la cual n , R_2 y R_3 son tal como se los ha definido para (I) y el compuesto de fórmula:



en la cual R_1 , X e Y son tal como se los ha definido para (I) y Z representa un átomo de bromo, yodo o un grupo trifluorometilsulfonato (triflato o OTf);

- 2) en el caso en que A representa el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$, se efectúa una hidrogenación por hidrógeno nascente en presencia de ciclohexeno del compuesto (I) en el cual A representa el grupo acetilénico $-\text{C}\equiv\text{C}-$ para preparar el compuesto etilénico (I) en forma de una mezcla de los isómeros Z y E o se efectúa esta hidrogenación en presencia de un catalizador metálico sobre soporte para preparar el compuesto etilénico (I) en forma Z , o también se hace reaccionar sobre el compuesto (I) en el cual A representa el grupo acetilénico $-\text{C}\equiv\text{C}-$ un hidruro metálico para preparar el compuesto etilénico (I) en forma E ;

3) en el caso en que A representa el grupo $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, se efectúa una hidrogenación del compuesto (I) en el cual A representa un grupo -CH=CH- o $\text{-C}\equiv\text{C-}$.

En la etapa 1a del procedimiento conforme a la invención, se procede en caliente, preferentemente a una temperatura comprendida entre 80 y 90°C, en un solvente polar tal como 1,2-dimetoxietano o el 1,4-dioxano. Para facilitar la reacción de condensación, se puede utilizar un catalizador, por ejemplo, una sal metálica tal como cloruro de cobre II o cloruro de cobre III.

En la etapa 1b del procedimiento, el acoplamiento de Suzuki se efectúa preferentemente entre un compuesto (Ia) en el cual Z representa OTf y el derivado borónico (2) de fórmula $\text{R}_1\text{-B(OH)}_2$. La reacción se efectúa en presencia de una base, como hidróxidos, alcóxidos, fosfatos o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos más particularmente fosfato de potasio o carbonato de sodio. La reacción se efectúa en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo un catalizador de cobre, de estaño o preferentemente de paladio tal como el tetrakis(trifenilfosfina)paladio eventualmente con un halogenuro de tipo cloruro de litio que desempeña el papel de cocatalizador. Se opera en caliente, a una temperatura comprendida entre 60 y 80°C en un solvente inerte como tolueno o 1,2-dimetoxietano o preferentemente en

medio bifásico tolueno/solución acuosa eventualmente con una parte de alcohol como por ejemplo etanol.

El acoplamiento de Suzuki ha sido estudiado en numerosas publicaciones como por ejemplo Synth. Commun. 1981, 11 (7), 513-519 y J. Org. Chem. 1993, 58 (8), 2201-2208. Los ácidos borónicos (2) $R_1-B(OH)_2$ son productos comerciales o sintetizados de forma clásica partiendo de los derivados halogenados correspondientes, preferentemente bromados R_1Br por acción por ejemplo de trimetilborato en presencia de una base tal como *ter*butil litio.

En la etapa 1c, el acoplamiento se efectúa preferentemente sobre un compuesto (Ia) en el cual Z representa un átomo de bromo, en presencia de una base tal como *n*-butil litio en un solvente inerte preferentemente éter dietílico a baja temperatura, siendo -80 a -70°C el rango de temperatura preferido. La reducción de (I') a (I) se efectúa en condiciones selectivas por ejemplo de acuerdo con el método descrito en Tetrahedron, 1995, 51, 11043-11062 por acción de clorotrimetilsilano y de yoduro de sodio en una mezcla acetonitrilo/solvente clorado como diclorometano seguido de un tratamiento con ácido acético en presencia de zinc o también por acción de ácido yodhídrico o por hidrogenación iónica por acción de tetraborohidruro de sodio en ácido trifílico.

En la etapa 1d del procedimiento, el acoplamiento se

efectúa en presencia de un catalizador de paladio, de una o varias aminas terciarias y eventualmente de cloruro de litio. Se preferirá utilizar un compuesto (III) en el cual Z represente un triflato y se operará en presencia de un catalizador de paladio de tipo tetrakis(trifenil fosfina)paladio o diclorodi(trifenilfosfina)palladio y eventualmente de un cocatalizador como yoduro de cobre. En el caso en que Z representa un triflato, también se utilizará cloruro de litio. Ese acoplamiento se efectúa preferentemente en presencia de trietilamina y de piridina a reflujo de la mezcla reaccionante. Para ese tipo de acoplamiento, llamado acoplamiento de Sonogashira, se podrá remitir a J. Org. Chem. 1993, 58, 7368-7376 y 1998, 63, 1109-1118 ; Syn. Lett. 1995, 1115-1116 y Synthesis, 1987, 981.

Para preparar los compuestos (I) en los cuales A representa el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ en forma Z, se efectúa en general la hidrogenación en presencia de ciclohexeno y de un catalizador metálico sobre soporte, tal como paladio sobre sulfato de bario o carbonato de calcio o níquel de Raney o preferentemente el catalizador de Lindlar, en un solvente inerte para la reacción, como el éter de petróleo o un solvente alcohólico. Para preparar los compuestos (I) en forma E, se prefiere utilizar como hidruro metálico el

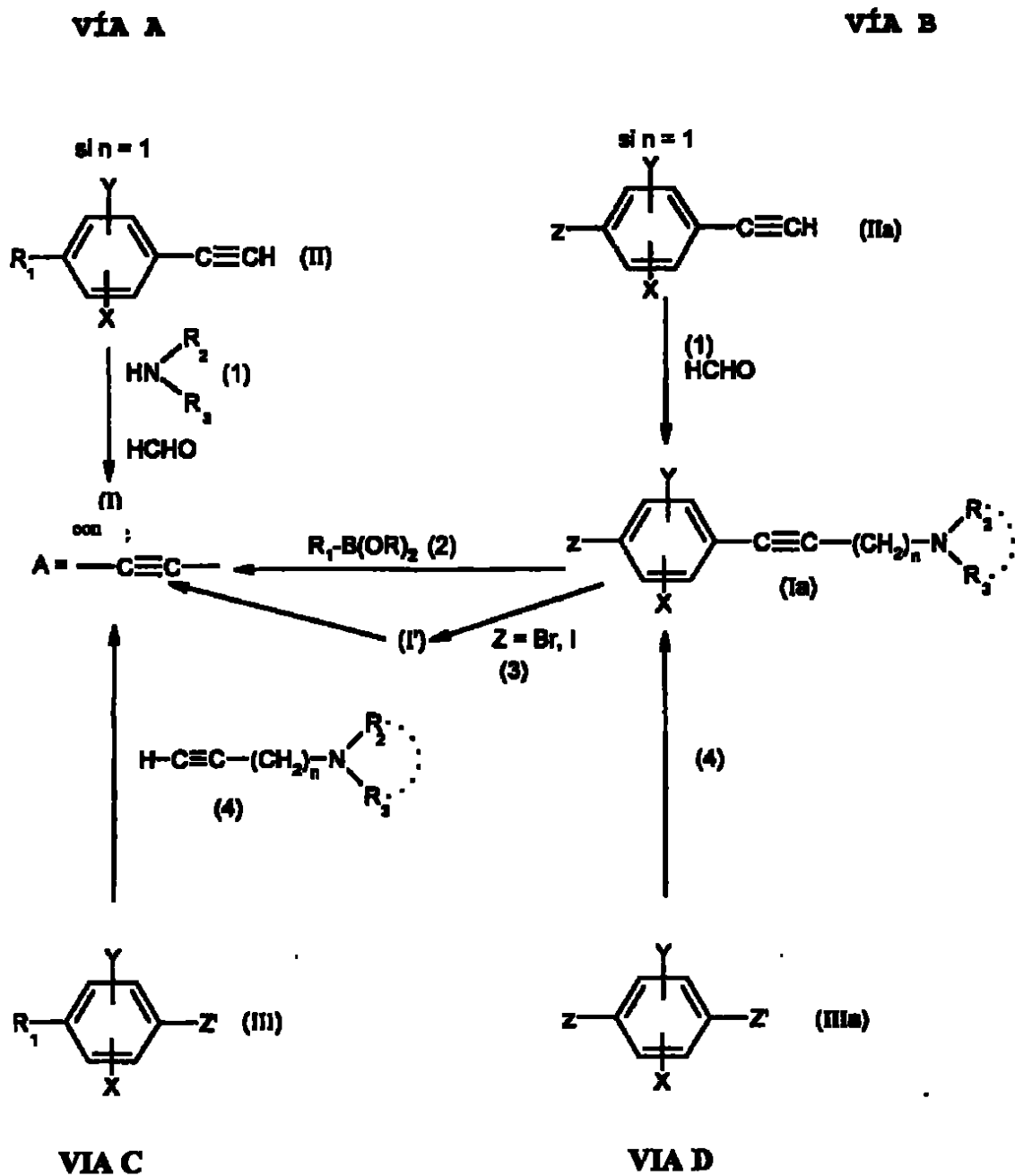
hidruro de diisobutilamonio (DIBALH) en un solvente inerte como tolueno.

Para preparar los compuestos (I) en los cuales A representa el grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ la hidrogenación se realiza por lo general en un alcohol por ejemplo etanol, en presencia de un catalizador como el óxido de platino o preferentemente paladio sobre carbón.

Para las técnicas de reducción de los alquenos y alquinas utilizados anteriormente, se podrá remitir a "Catalytic Hydrogenation. Techniques and Applications in Organic Chemistry", Robert L. Augustine, 1965, Marcel Dekker, Inc. New-York.

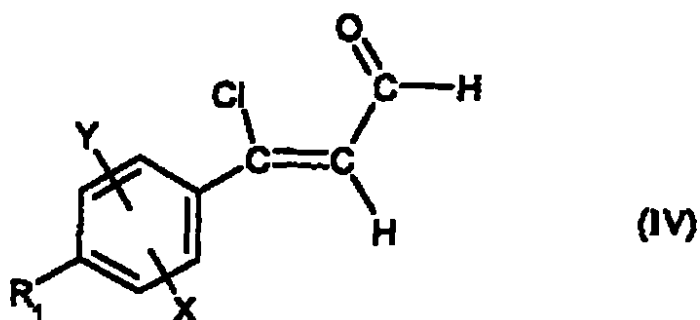
El procedimiento general de preparación de los compuestos (I) en los cuales A representa el grupo acetilénico $-\text{C}\equiv\text{C}-$ se describe en el siguiente ESQUEMA 1:

ESQUEMA 1



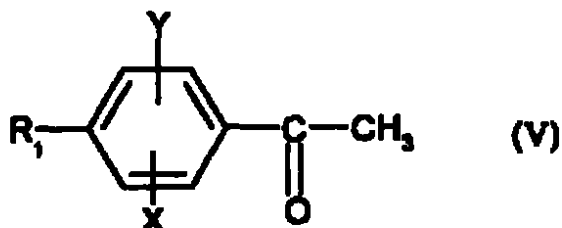
En el ESQUEMA 1, $A = -C \equiv C-$, y X , Y , n , R_1 , R_2 y R_3 son tal como se los ha definido para (I), R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o arilo, Z representa un átomo de bromo, de yodo o un triflato y Z' representa un triflato cuando Z representa un bromo o un yodo sino Z' representa un átomo de bromo o de yodo. La importancia de la naturaleza de los sustituyentes Z y Z' en la reacción de acoplamiento descrita en VÍA D se detallará más adelante.

El compuesto (II) se obtiene por tratamiento en medio básico de la cloroacroleína de fórmula:



en la cual X , Y y R_1 son tal como se los ha definido para (I), preferentemente por acción del hidróxido de sodio en un solvente como tetrahidrofurano o preferentemente 1,4-dioxano a temperatura de reflujo del solvente.

La cloroacroleína (IV) se prepara partiendo de la acetofenona de fórmula:



en la cual X, Y y R₁ son tal como se los ha definido para (I), por acción de un complejo de Vilsmeier. Se utiliza por ejemplo cloruro de (clorometilen)dimetilamonio, reactivo de Vilsmeier comercial o un reactivo de Vilsmeier obtenido partiendo de una formamida disustituida combinada con cloruro de oxalilo, oxiclорuro de fósforo o fosgeno. Se opera en general en un solvente clorado o un éter a una temperatura comprendida entre -20 y 40°C. Más particularmente, se utiliza un reactivo de Vilsmeier obtenido partiendo de dimetilformamida y de cloruro de oxalilo en un solvente tal como diclorometano o 1,2-dimetoxietano a temperaturas comprendidas entre -10 y 10°C.

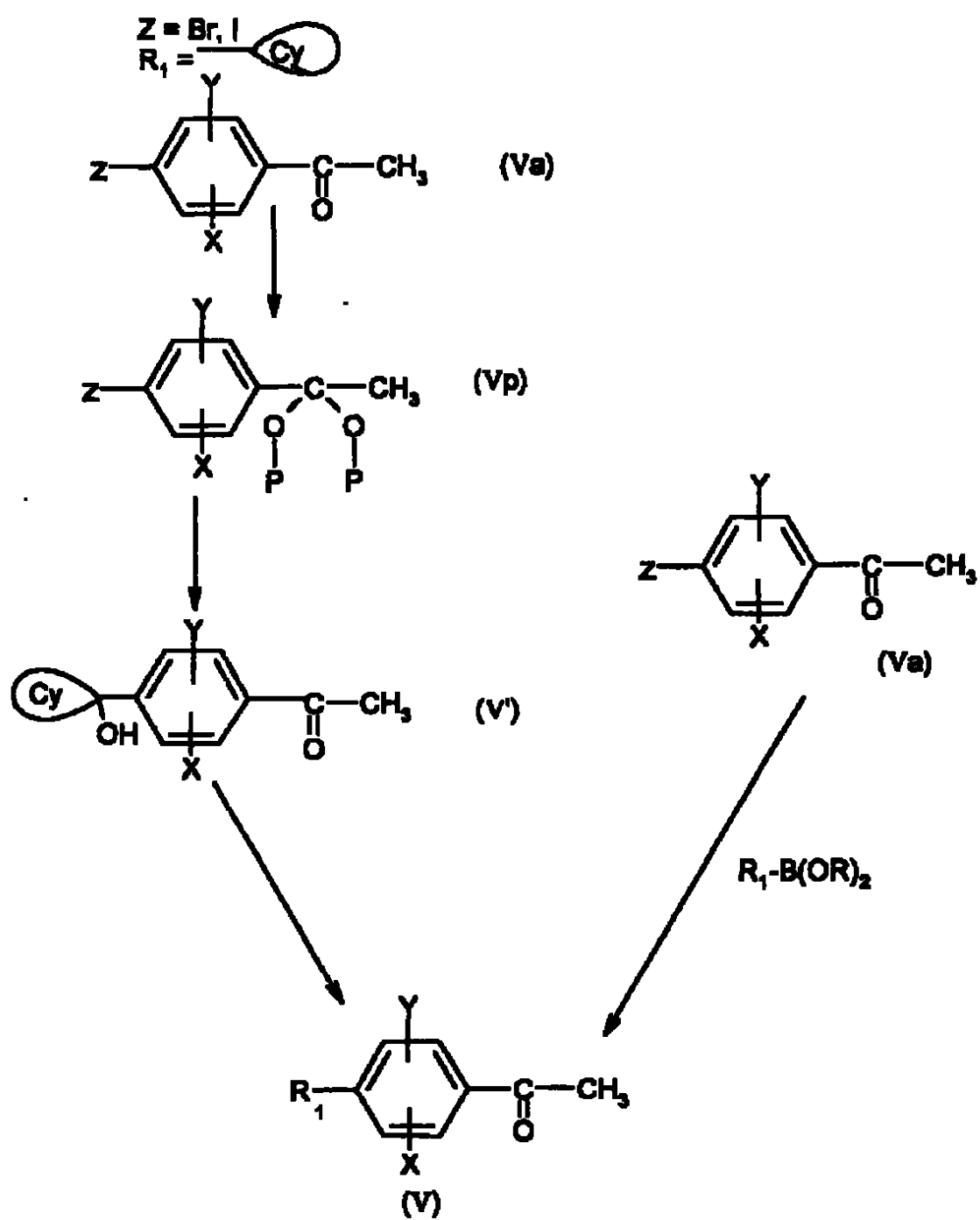
Para ese tipo de reacción, se podrá remitir por ejemplo a J. Chem. Soc. (C) 1970, 2484-2488 et Angew. Chem. Internat. Ed. 1963, 2, 98-99.

Las acetofenonas (V) son conocidas o se preparan de acuerdo con métodos conocidos tales como aquellos que se

describen en Gazz. Chim. Ital. 1949, **79**, 453-457 y J. Am. Chem. Soc. 1947, **69**, 1651-1652.

El ESQUEMA 2 ilustra los métodos utilizados para la preparación de los compuestos (V).

ESQUEMA 2



151

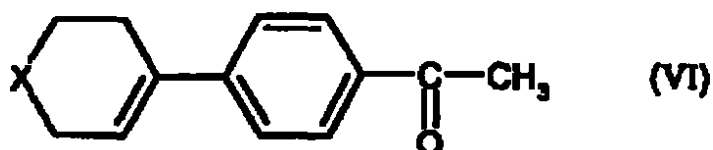
En el ESQUEMA 2, X, Y y R₁ son tal como se los ha definido para (I), Cy es tal como se ha definido precedentemente para (I'), Z representa un átomo de bromo, de yodo o OTf, R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o arilo y P representa un grupo protector de la función cetona como un metilo.

Los compuestos (V) pueden obtenerse directamente a partir de los compuestos (Va) por acción del compuesto borónico R₁-B(OR)₂ (2) como se ha descripto para el paso de (Ia) a (I). También se puede proteger la función cetona del compuesto (Va) en forma clásica, por ejemplo por acción de ortoformato de trialquilo en el alcohol correspondiente en presencia de un ácido como el ácido paratoluensulfónico. Se obtiene así el compuesto (Vp) que se hace reaccionar sobre la cetona



en las condiciones descriptas para el paso de (Ia) a (I'). Se desprotege la función cetona por hidrólisis en medio ácido para obtener el compuesto (V'). Dicho compuesto (V') es entonces reducido en las condiciones suaves descriptas para el paso de (I') a (I).

En algunos casos, por ejemplo cuando R_1 representa el grupo 4,4-dimetilciclohexilo o 4-tetrahidropiraniilo, se podrá formar en forma intermediaria el compuesto de fórmula:



en la cual $X = O$ ó $-C(CH_3)_2$ que conducirá, luego de la protección previa de la función cetona, hidrogenación por ejemplo en presencia de paladio sobre carbón en metanol, seguida de la desprotección de la función cetona, al compuesto (V) deseado.

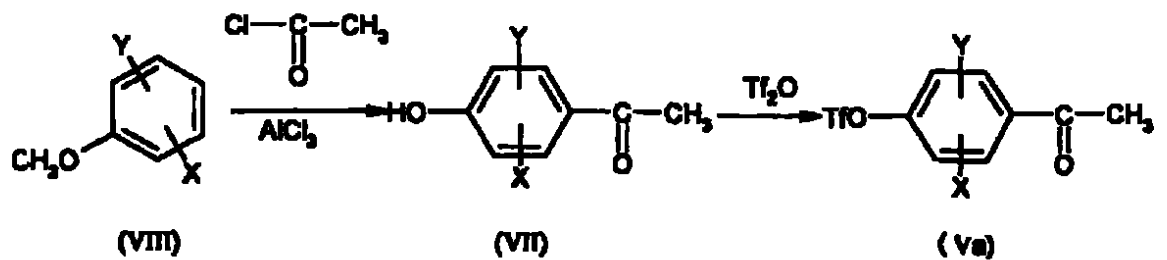
Los compuestos (V) en los cuales X y/o Y es diferente del hidrógeno pueden obtenerse partiendo de los compuestos (V) en los cuales $X = Y = H$ por métodos conocidos por el hombre del arte. Por ejemplo, en el caso en que X y/o Y representa un átomo de cloro, se efectúa la cloración del núcleo aromático por acción de cloro gaseoso en presencia de un ácido de Lewis preferentemente tricloruro de aluminio, en un solvente clorado como diclorometano, preferentemente a $0^\circ C$.

Los compuestos (Va) son comerciales o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por el hombre de oficio.

Por ejemplo, en el caso en que Z representa un triflato, el compuesto (Va) puede prepararse tal como se presenta en el ESQUEMA 3:

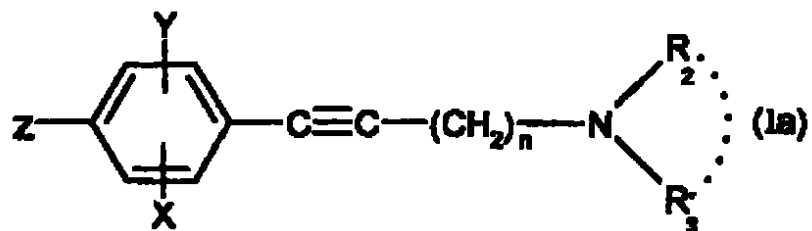
17/154

ESQUEMA 3



En el ESQUEMA 3, X e Y son tal como se los ha definido para (I). Los compuestos (VIII) son comerciales o se preparan en la forma habitual.

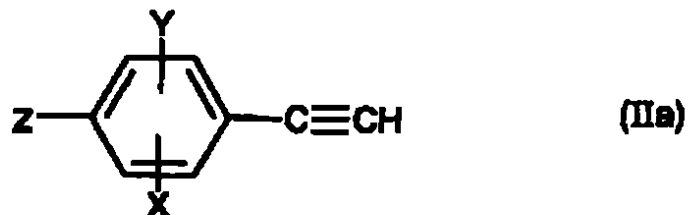
De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención también tiene por objeto los compuestos de fórmula (Ia):



en la cual X, Y, n, R₂ y R₃ son tal como se los ha definido para (I) y Z representa un átomo de bromo, de yodo o OTf. Esos compuestos son nuevos y son intermediarios claves en la síntesis de los compuestos (I).

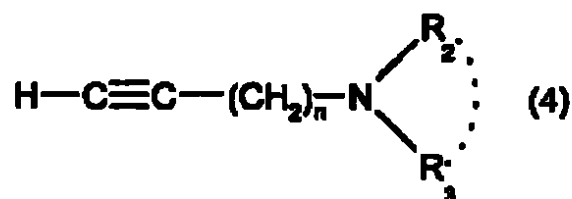
La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de los derivados (Ia) caracterizado porque:

- ó bien, cuando $n = 1$, se efectúa una reacción de Mannich entre el derivado fenilacetilénico de fórmula:

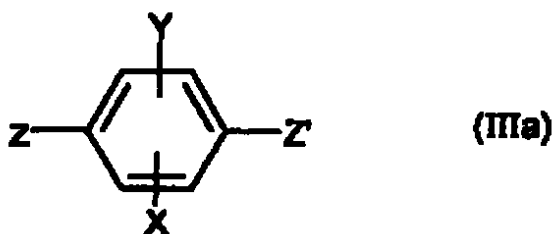


en la cual X e Y son tal como se los ha definido para (I) y Z representa un átomo de bromo, de yodo o OTf, el formaldehído y la amina (1) HNR_2R_3 ;

- ó bien se efectúa una reacción de acoplamiento entre la amina de fórmula:



en la cual R_2 , R_3 y n son tal como se ha definido para (I) y el derivado de fórmula:



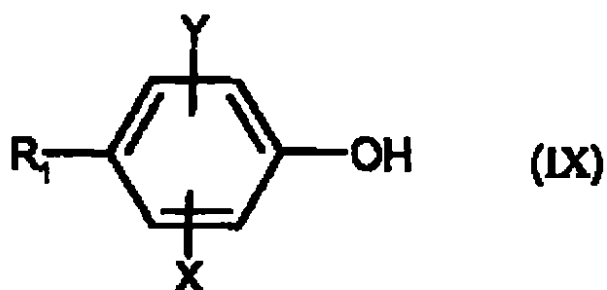
en la cual X e Y son tal como se los ha definido para (I), Z representa un átomo de bromo, de yodo o un triflato y Z' representa un átomo de bromo o de yodo si Z representa un triflato sino Z' representa un triflato, en presencia de un catalizador de paladio, de una o varias aminas terciarias y eventualmente de cloruro de litio.

La reacción de Mannich se efectúa en las mismas condiciones que las descritas para el paso de (II) a (I).

Para el acoplamiento entre los compuestos (IIIa) y (4) se utiliza una reacción de Sonogashira descrita para el acoplamiento de los compuestos (III) y (4). Cuando Z representa un triflato y Z' un átomo de bromo o de yodo, se opera en ausencia de cloruro de litio. Por el contrario, cuando Z representa un átomo de bromo o de yodo y Z' un triflato, se opera en presencia de cloruro de litio. La utilización de cloruro de litio permite orientar la reacción de acoplamiento.

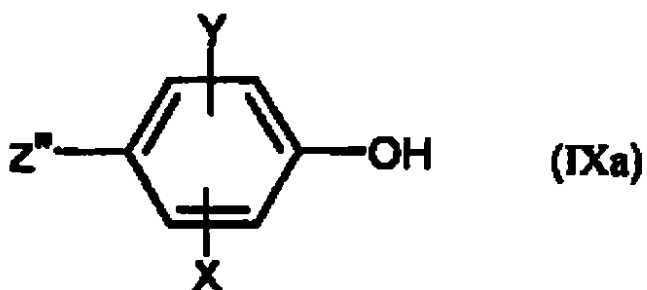
Las propargilaminas (4) (caso donde $n = 1$), se preparan en forma clásica, por ejemplo de acuerdo con Tetrah. Lett. 1989, 30 (13), 1679-1682 partiendo de la amina (1) HNR_2R_3 y de 3-bromopropina por acción de carbonato de potasio en acetonitrilo a una temperatura comprendida entre 50 y 80°C.

Los compuestos (III) en los cuales $Z = \text{OTf}$ se obtienen clásicamente a partir de los alcoholes correspondientes de fórmula:



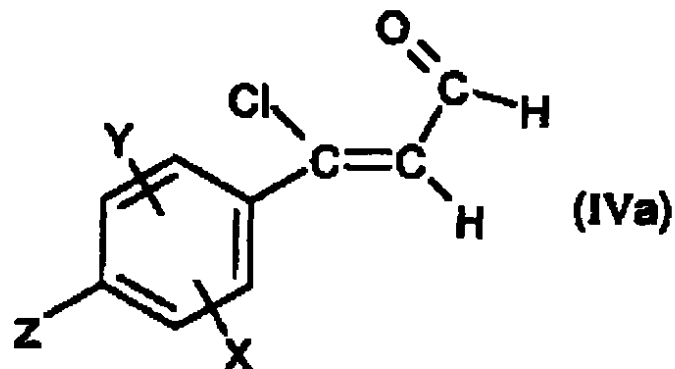
en la cual X, Y y R₁ son tal como se los ha definido para (I), por acción del anhídrido trifluorometansulfónico (anhídrido triflico) en piridina.

Los alcoholes (IX) son obtenidos a su vez partiendo de los compuestos de fórmula:

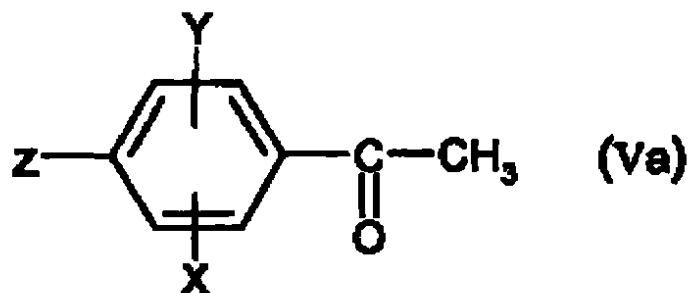


en la cual Z'' representa un átomo de bromo o de yodo de acuerdo con los métodos descriptos precedentemente para el paso de (Ia) a (I) o de (Va) a (V). Los compuestos (IXa) son productos comerciales o preparados de acuerdo con técnicas bien conocidas por el hombre del arte.

El compuesto (IIa) se prepara partiendo de la cloroacroleína de fórmula:



en la cual X, Y son tal como se los ha definido para (I) y Z representa un átomo de bromo, de yodo o OTf, obtenida a su vez a partir de la acetofenona de fórmula:



en la cual X, Y y Z son tal como se los ha descripto precedentemente para (IVa) de acuerdo con los métodos descriptos para el paso de (IV) a (II) y de (V) a (IV).

Los compuestos conformes a la invención han sido objeto de estudios bioquímicos y farmacológicos. Los compuestos de fórmula (I) así como sus sales, hidratos y solvatos,

farmacéuticamente aceptables, se unen específicamente a los receptores sigma, en especial a aquellos del sistema nervioso central.

La afinidad para los receptores sigma-1 ha sido estudiada *in vitro* en membranas de cerebro de cobayo, utilizando 3H-(+)-pentazocina como ligando de acuerdo con De Haven-Hudkins et al., Life Science 1993, 53, 41-48. La (+)-pentazocina se fija específicamente en los receptores sigma-1. Se prepara un fragmento de membrana de cerebro de cobayo de acuerdo con los métodos usuales. La preparación membranaria (0,3 mg de proteína/ml) se incuba durante 150 minutos a 37°C en presencia de 0,5 nM de [3H]-(+)-pentazocina. El enlace no específico se determina en presencia de 10 µM de (+)-pentazocina. Luego se filtran y enjuagan 3 veces las membranas. Se analiza la materia filtrada para determinar la fracción [3H]-pentazocina específicamente enlazada. En esas condiciones los compuestos de la invención, cuyos ejemplos siguen a continuación, tienen CI₅₀ comprendidos entre 0,1 nM y 100 nM.

La capacidad de interacción de los compuestos conformes a la invención con los receptores sigma-2 ha sido probada *in vitro* sobre membranas de vaso de rata, utilizando como ligando [3H]-DTG de acuerdo con R. Paul et al, Journal of Neuroimmunology 1994, 52, 183-192. La preparación membranaria (1 ml) se incuba con 2 nM de [3H]-DTG durante 90

minutos a 20°C. La cantidad de enlaces no específicos se estima en presencia de 10 μ M de DTG o de haloperidol. Las membranas se filtran, lavan 2 veces y la materia filtrada se analiza para determinar la cantidad de [3H]-DTG específicamente enlazada. Los compuestos conformes a la invención presentan una actividad sigma-2 comprendida entre 1 nM y 500 nM.

La actividad sigma-1 también ha sido estudiada *in vivo* en el ratón con el modelo de rotaciones inducidas por el ligando (+)-3PPP (0,05 μ g/ml) de acuerdo con P. Worms et al., Life Science 1986, 39, 2199-2208. Los compuestos conformes a la invención han sido administrados por vía intraperitoneal en dosis de 0,25 mg/kg y por vía oral en dosis de 1 mg/kg.

La actividad antipsicótica potencial de los compuestos de la invención ha sido estudiada tal como sigue de acuerdo con diferentes pruebas descritas en Neuropharmacology 1993, 32 (6), 605-615. Los compuestos conformes a la invención han sido estudiados según el modelo de hiperactividad inducida en el ratón por anfetamina (por vía intraperitoneal en dosis de 2,5 mg/kg) y por cocaína (por vía intraperitoneal en dosis de 16 mg/kg). También ha sido utilizada la prueba de evitación en la rata. Esas pruebas han mostrado la actividad antipsicótica de los compuestos conformes a la invención cuyos ejemplos figuran a continuación. Los compuestos de la

invención también han sido objeto de estudios electrofisiológicos que muestran que existe una similitud entre los compuestos conformes a la invención y los neurolépticos clásicos, tanto después de una administración única como después de una administración repetida.

Los compuestos conformes a la invención presentan, de acuerdo con los resultados observados durante esas pruebas bioquímicas y de comportamiento, una actividad antipsicótica.

La implicación de CYP 2D6 puede evidenciarse por estudios de metabolismo *in vitro* en fracciones microsomales hepáticas humanas. El concepto más utilizado es la inhibición de la enzima por su inhibidor específico: la quinidina utilizada en 20 veces su K_i siendo K_i el valor absoluto de la constante de afinidad de un principio activo. - aquí la quinidina - para un receptor y se define tal como sigue:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{L}{K_d}}$$

con { IC_{50} = concentración que inhibe 50% del enlace del ligando con su receptor.
 L = concentración del ligando en la prueba.
 K_d = constante de afinidad del ligando para con el receptor considerado.

Diferentes modelos permiten evidenciar en una reacción metabólica específica, la implicación del CYP 2D6.

- se pueden utilizar fracciones microsomales hepáticas humanas que permiten metabolizar específicamente algunas isoformas del citocromo P450. Se podrá remitir a Biochem. Pharmacol. 1988, 37, 4389-4397, que estudia el porcentaje de O-desmetilación del dextometorfan, reacción metabólica específica catalizada por CYP 2D6.
- también se pueden utilizar células provenientes de una isoforma del citocromo P-450 (proveniente de GENTEST Corp.). Esas células expresan únicamente la isoforma CYP 2D6.
- se colocan en cultivo primario hepatocitos humanos capaces de efectuar reacciones metabólicas de fase I y II (se utiliza 7-metoxicumarina como sustrato). Los hepatocitos se incuban con el producto conforme a la invención durante 24 horas en presencia o no de quinidina, inhibidor poderoso y específico de CYP 2D6. Se podrá remitir a J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 321-332.

Los compuestos conformes a la invención han sido estudiados tal como sigue: dicho compuesto se incubaba con fracciones microsomales hepáticas humanas, y NADPH (cofactor de reacciones dependientes del citocromo P450) en presencia o no de quinidina. En presencia de quinidina (utilizada en 20 veces su K_i de acuerdo con Biochem. Pharmacol. 1988, 37,

4389-4397) la disminución del número de metabolitos formados puede estar asociada a la inhibición de la isoforma CYP 2D6, lo que prueba su implicación en la formación específica del metabolito. Esas diferentes pruebas han mostrado que el CYP 2D6 tiene una implicación nula o muy baja en el proceso de oxidación de los compuestos conformes a la invención.

No se ha observado ningún signo de toxicidad con esos compuestos en dosis farmacológicamente activas y su toxicidad es entonces compatible con su utilización como medicamentos.

Los compuestos de la presente invención son por lo tanto particularmente interesantes y podrán ser utilizados ventajosamente como medicamentos, en especial como antipsicóticos, para el tratamiento de los trastornos relacionados con la isquemia cerebral y los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

Los compuestos de la invención también son muy interesantes por su actividad neuroprotectora, más particularmente en lo concerniente a la apoptosis.

Por otra parte, los compuestos conformes a la invención también tienen una actividad en el campo cardiovascular más particularmente para la regulación de los trastornos del ritmo cardíaco.

La presente invención tiene por lo tanto también por objeto composiciones farmacéuticas que contienen una dosis

164

eficaz de un compuesto conforme a la invención o de una sal, de un solvato o de un hidrato farmacéuticamente aceptable de este, y excipientes convenientes.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica, rectal o intraocular, los principios activos de fórmula (I) antes mencionados, o sus sales, solvatos e hidratos eventuales, pueden ser administrados en formas unitarias de administración, en mezcla con soportes farmacéuticos clásicos, a animales y a seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o de las enfermedades antes mencionadas. Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas blandas, los polvos, los gránulos y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intranasal, las formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa y las formas de administración rectal. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos conformes a la invención en cremas, pomadas, lociones o colirios.

Hb
165

Con el objeto de obtener el efecto profiláctico o terapéutico deseado, la dosis de principio activo puede variar entre 0,02 y 1 mg por kg de peso corporal y por día.

Cada dosis unitaria puede contener de 1 a 25 mg, preferentemente de 5 a 12 mg, de ingredientes activos en combinación con un soporte farmacéutico. Esta dosis unitaria puede ser administrada de 1 a 5 veces por día, de manera de administrar una dosificación diaria de 1 a 100 mg, preferentemente de 5 a 60 mg.

Cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un vehículo farmacéutico, tal como la gelatina, el almidón, la lactosa, el estearato de magnesio, el talco, la goma arábiga o análogos. Los comprimidos se pueden recubrir con sacarosa, con un derivado celulósico, u otras materias apropiadas o también se pueden tratar de forma tal que tengan una actividad prolongada o retardada y que liberen en forma continua una cantidad predeterminada de principio activo.

Una preparación en cápsulas se obtiene mezclando el ingrediente activo con un diluyente y vertiendo la mezcla obtenida en cápsulas blandas o duras.

Una preparación en forma de jarabe o de elixir o para la administración en forma de gotas pueden contener el ingrediente activo conjuntamente con un edulcorante,

preferentemente acalórico, metilparaben y propilparaben como antiséptico, así como un agente saborizante y un colorante apropiado.

Los polvos o los gránulos dispersables en agua pueden contener el ingrediente activo mezclado con agentes de dispersión o agentes humectantes, o agentes de puesta en suspensión, tales como la polivinilpirrolidona, así como con edulcorantes o correctores del sabor.

Para una administración rectal, se recurre a supositorios que se preparan con aglutinantes que funden a temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles.

Para una administración parenteral, se utilizan suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles e inyectables que contienen agentes de dispersión y/o humectantes farmacológicamente compatibles, por ejemplo propilenglicol o butilenglicol.

El principio activo también puede ser formulado en forma de microcápsulas, eventualmente con uno o varios soportes o aditivos, o bien con matrices tales como un polímero o una ciclodextrina (parche, formas de liberación prolongada).

Las composiciones de la presente invención pueden contener además de los productos de fórmula (I) antes mencionados o de sus sales, solvatos e hidratos

16/67

farmacéuticamente aceptables, otros principios activos que pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos o enfermedades indicadas anteriormente.

Por lo tanto, la presente también tiene por objeto composiciones farmacéuticas que contienen varios principios activos en asociación uno de los cuales es un compuesto conforme a la invención.

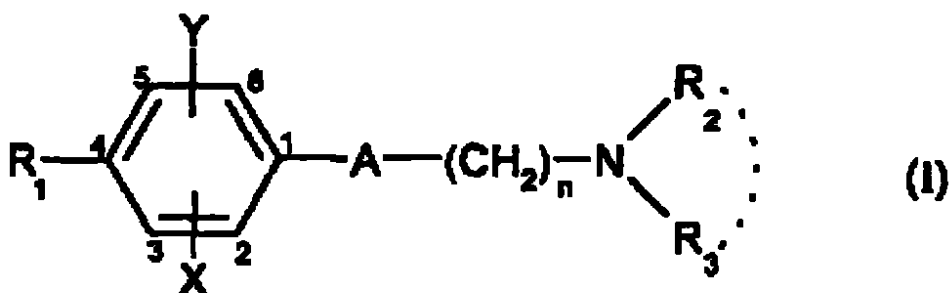
Las PREPARACIONES y EJEMPLOS siguientes ilustran la invención sin por ello limitarla.

Los puntos de fusión han sido medidos de acuerdo con el método de Micro-Kofler.

Los espectros de resonancia magnética nuclear han sido efectuados en dimetilsulfóxido salvo mención en contrario, a 200 MHz y los desplazamientos químicos se expresan en p.p.m. Las abreviaciones utilizadas a continuación son las siguientes:

S = singlete; m = multiplete; d= doblete; t = triplete; q = cuádruplete.

Convencionalmente, se numerará a continuación el grupo fenilo de los compuestos (I) de la siguiente manera:



En las PREPARACIONES y EJEMPLOS siguientes, n es igual a 1.

PREPARACIÓN 1

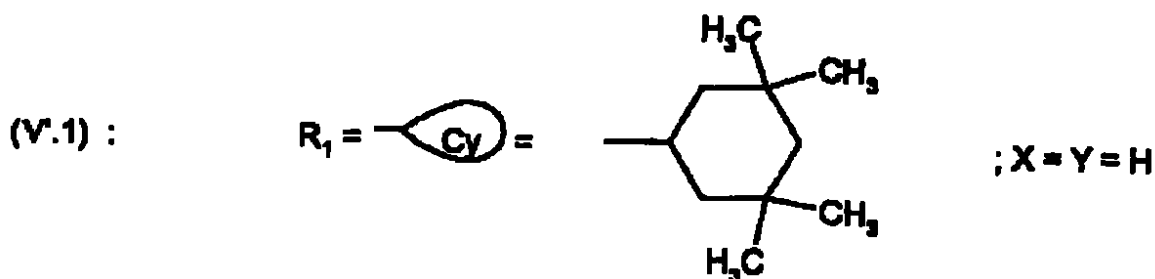
1-Bromo-4(1,1-dineoxietil)benceno, compuesto V p

(Vp) : $X = Y = H$; $Z = Br$; $P = CH_3$

Se agita durante 6 horas a temperatura ambiente una mezcla de 19,905 g de 1-(4-bromofenil)etanona, 101,4 ml de metanol, 0,22 g de ácido paratoluensulfónico hidratado y 19,9 ml de trimetilortoformato. Se neutraliza la solución con una solución de hidróxido de potasio al 1% en metanol y se concentra a presión reducida. Se vuelve a tomar el aceite obtenido con éter de petróleo, se elimina el precipitado por filtración y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el compuesto Vp por destilación; rdt = 96%; $T_{eb} = 82^\circ C$ (bajo una presión de 0,003 mbar).

PREPARACIÓN 2

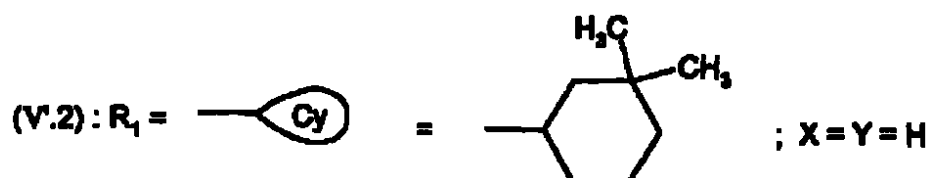
1-[4-(1-Hidroxí-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]etanona, compuesto V'.1



Se agrega gota a gota 27,5 ml de una solución 1,6 M en hexano de n-butil litio a -78°C , a una solución de 10 g de 1-bromo-4-(1,1-dimetoxietil)benceno (compuesto Vp) en 100 ml de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla reaccionante durante 2 horas a esta temperatura. Se agrega en el lapso de 20 minutos una solución de 6,92 ml de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en 20 ml de tetrahidrofurano y se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 1 hora. Luego del retorno a temperatura ambiente se adiciona 140 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se decanta, se extrae la fase acuosa con éter dietílico, se reúnen las fases orgánicas, se las seca sobre sulfato de magnesio y se evaporan los solventes bajo presión reducida. Se purifica el aceite obtenido por cromatografía sobre una columna de gel de sílice y se procede a la elución con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo, 95/5 (v/v); rdt = 88%; F = 135°C .

De la misma manera se preparan los siguientes compuestos:

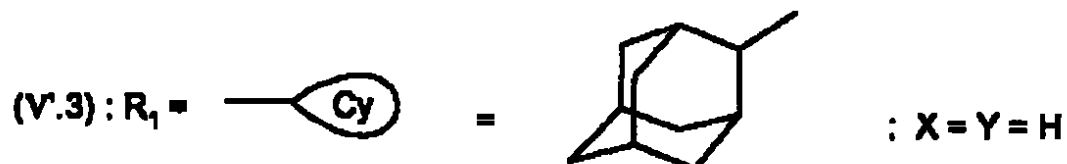
[4-(Hidroxi-3,3-dimetilciclohexil)fenil]etanona, compuesto V'.2



F = 89°C .

H/170

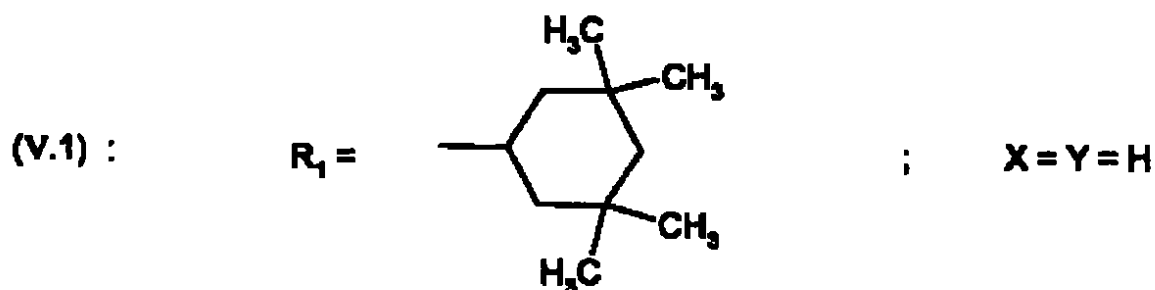
1-[4-(Hidroxiadamantan-2-il)fenil]etanona, compuesto V'.3



^1H RMN: 7,9 (d,2H); 7,6 (d,2H); 4,8 (s,1H); 2,6-1,4 (m,18H).

PREPARACIÓN 3

1-[4-(3,3,5,5-Tetrametilciclohexil)fenil]etanona, compuesto V.1



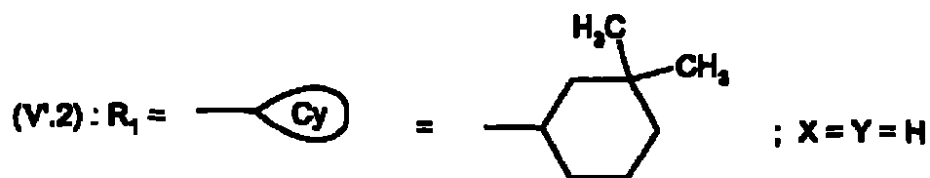
A una solución de 40,45 g de 1-[4-(hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil] etanona (compuesto V'.1) y de 56,21 g de yoduro de sodio en 230 ml de acetonitrilo anhidro, se adiciona 38,1 ml de clorotrimetilsilano en un lapso de 45 minutos. Durante la adición, se mantiene la temperatura entre 35 y 40°C. Después de 2 horas de agitación, se agrega 40 ml de acetonitrilo y 39,4 ml de ácido acético. Luego, se agrega en porciones, 29,4 g de zinc en polvo fino, bajo agitación y a temperatura ambiente. Se

177
121

calienta la mezcla reaccionante a reflujo bajo fuerte agitación durante 4 horas. Cuando vuelve a temperatura ambiente, se filtra sobre Célite, luego se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se concentra la fase orgánica bajo presión reducida y se purifica el aceite obtenido por cromatografía sobre una columna de gel de sílice y se procede a la elución con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo, 95/5 (v/v); rdt = 68%; F = 54°C.

De la misma manera, se preparan los siguientes compuestos:

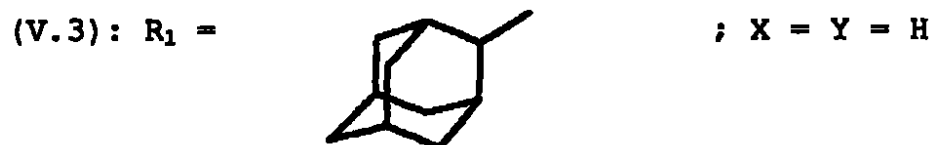
1-[4-(3,3-Dimetilciclohexil)fenil]etanona, compuesto V.2



F = 99°C.

¹H RMN: 7,8 (d, 2H); 7,2 (d, 2H); 2,7 (m, 1H); 2,5 (s, 3H); 1,8-1,1 (m, 8H); 1,0 (s, 3H); 0,9 (s, 3H).

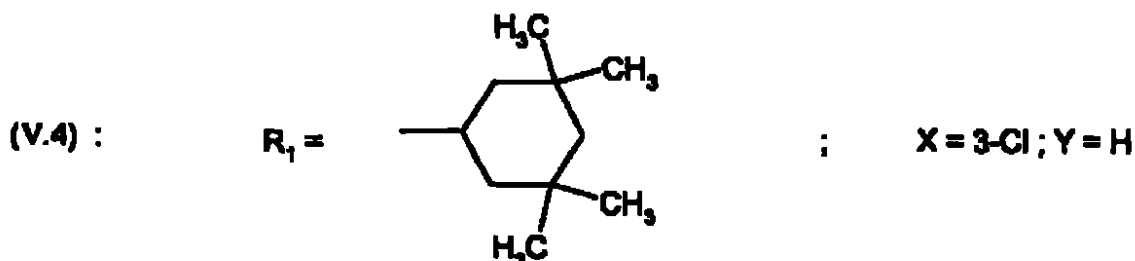
1-(4-Adamantan-2-ilfenil)etanona, compuesto V.3



F = 75°C

17B
172**PREPARACIÓN 4**

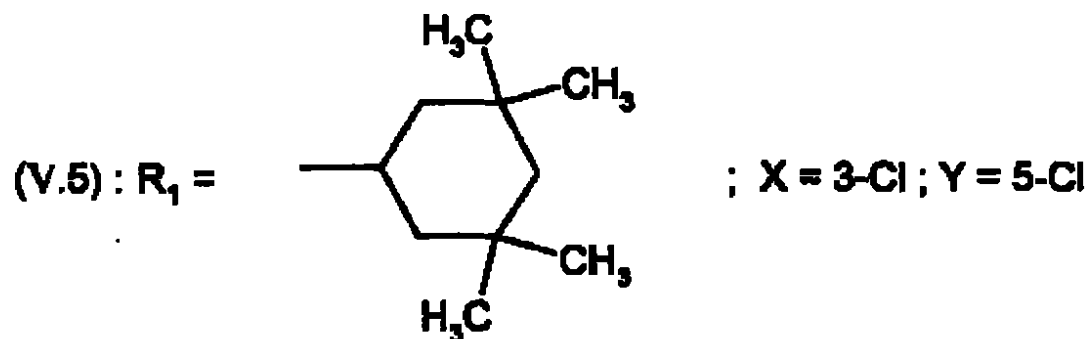
1-[3-Cloro-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]etanona, compuesto V.4



Se agrega bajo atmósfera inerte, 40,25 g de cloruro de aluminio a 0°C, a 350 ml de diclorometano luego 5 g de 1-[4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]etanona (compuesto V.1) en solución en diclorometano. Luego de 2 horas de agitación a 0°C se hace burbujear en la reacción 17,1 ml de cloro gaseoso ($d = 1,565$, medido en estado líquido a -78°C). Luego del retorno a temperatura ambiente, se agrega a la mezcla reaccionante una mezcla agua/hielo. Se extrae con diclorometano, se decanta, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica sobre columna de gel de sílice y se procede a la elución con una mezcla ciclohexano/diclorometano, 7/3 (v/v); $rdt \approx 74\%$; $F = 64^\circ\text{C}$.

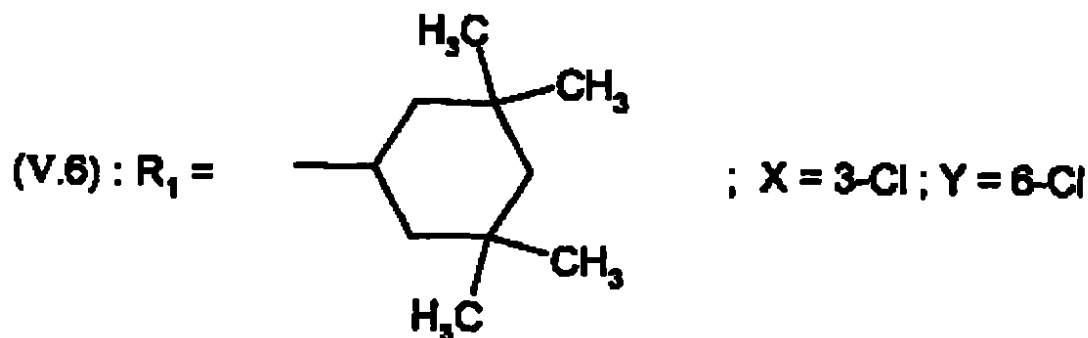
Se aíslan también los compuestos diclorados:

1-[3,5-Dicloro-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]etanona, compuesto V.5

174
173

¹H RMN: 7,9 (s,1H); 7,8 (s,1H); 3,9 (m,1H); 2,5 (s,3H); 2,1 (m,2H); 1,2 (m,4H); 1,0 (s,6H); 0,9 (s,6H).

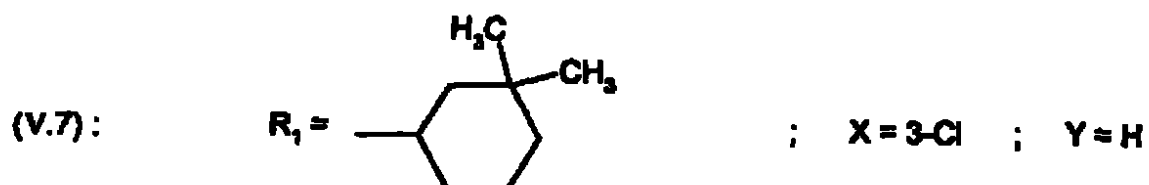
1-[3,6-Dicloro -4- (3,3,5,5-tetrametilciclohexil) fenil] etanona, compuesto V.6



¹H RMN: 7,6 (s,1H); 7,2 (s,1H); 3,3 (m,1H); 2,6 (s,3H); 1,5 (m,2H); 1,2 (m,4H); 1,1 (s,6H); 0,9 (s,6H).

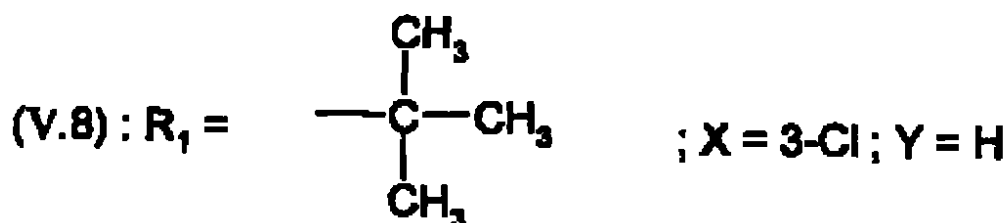
De acuerdo con el modo operatorio descrito para el compuesto V.4., se aíslan los siguientes compuestos:

1-[3-Cloro-4-(3,3-dimetilciclohexil)fenil]etanona, compuest V.7

175
174

^1H RMN: 7,9 (s,1H); 7,8 (d,1H); 7,4 (d,1H); 3,1 (m,1H); 2,5 (s,3H); 1,8-1,1 (m,8H); 0,9 (s,3H); 0,8 (s,3H).

1-(3-Cloro-4-terbutilfenil)etanona, compuesto V.8



^1H RMN: 7,8 (s,1H); 7,7 (d,1H); 7,5 (d,1H); 2,5 (s,3H); 1,4 (s,9H).

1-(3,5-Cloro-4-ciclohexilfenil)etanona, compuesto V.9

PREPARACIÓN 5



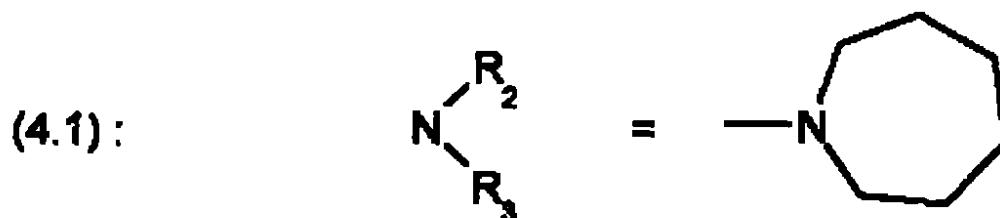
1-[(3-Cloro-4-hidroxi)fenil]etanona, compuesto VII.1

(VII.1): $X = 3\text{-Cl}$; $Y = H$

Se agrega bajo atmósfera inerte, 167 g de tricloruro de aluminio a 63,5 ml de 2-cloro-1-metoxibenceno en 500 ml de 1,2-dicloroetano, luego se agrega gota a gota 167 g de cloruro de acetilo en solución en 200 ml de 1,2-dicloroetano. Se calienta la mezcla reaccionante a 45°C durante 48 horas. Se vierte la mezcla reaccionante una mezcla agua/hielo, se extrae con diclorometano, se evaporan los solventes bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre columna de gel de sílice y se procede a la elución con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo, 90/10 (v/v); se cristaliza el compuesto VII.1 en ciclohexano; F = 107°C.

PREPARACIÓN 6

1-Prop-2-inilazepane, compuesto 4.1



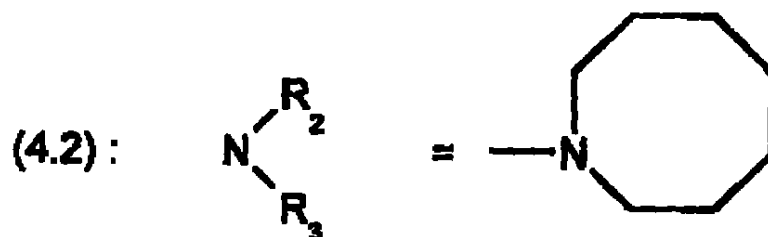
Se agrega gota a gota a 20,8 ml de hexametilenamina y 27,9 g de carbonato de potasio en 300 ml de acetonitrilo, 18,8 ml de una solución de 3-bromopropina al 80% en tolueno. Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante 12 horas y 6 horas a 80°C. Se filtra, se evaporan los solventes bajo

presión reducida. El compuesto 4.1 se purifica por destilación; $T_{ab} = 61^{\circ}\text{C}$ bajo una presión de 26,7 Pa.

^1H RMN: 3,3 (s, 2H); 3,0 (s, 1H); 2,5 (m, 4H); 1,5 (m, 8H).

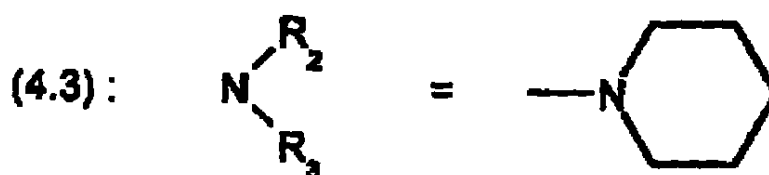
De la misma manera se prepara:

1-Prop-2-inilazocano, compuesto 4.2



^1H RMN: 3,3 (s, 2H); 3,0 (s, 1H); 2,5 (m, 4H); 1,5 (m, 10H).

1-Prop-2-inilpiperidina, compuesto 4.3



^1H RMN: 3,2 (s, 2H); 3,1 (s, 1H); 2,3 (m, 4H); 1,5 (m, 2H); 1,3 (m, 4H).

PREPARACIÓN 7

4-Acetil-2-clorofeniltrifluorometansulfonato, compuesto Va.1

(Va.1): X = 3-Cl; Y = H; Z = OTf

Se agrega a 0°C , a 26,7 g de 1-[(3-cloro-4-hidroxifenil)etanona (compuesto VII.1) en 700 ml de piridina, se agrega gota a gota 26,2 ml de anhídrido

17A
177

tríflico. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 36 horas, se evaporan los solventes bajo presión reducida y se vuelve a tomar el residuo con una solución 0,1 N de ácido clorhídrico en diclorometano. Se decanta, se secan las fases orgánicas con sulfato de magnesio y se evapora el solvente bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre columna de gel de sílice y se procede a la elución con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo, 95/5 (v/v).

^1H RMN: 8,2 (s,1H); 8,0 (d,1H); 7,8 (d,1H).

De la misma manera se preparan los siguientes compuestos:

4-Acetil-2,6-diclorofeniltrifluorometansulfonato, compuesto Va.2

(Va.2): X = 3-Cl; Y = 6-Cl; Z = OTf

^1H RMN: 8,2 (s,2H); 2,6 (s,3H).

4-Bromo-2-clorofeniltrifluorometansulfonato, compuesto IIIa.1 a partir de 4-bromo-2-clorofenol.

(IIIa.1): X = 3-Cl; Y = H

^1H RMN: 8,1 (s,1H); 7,7 (d,1H); 7,6 (d,1H).

4-Bromo-3-clorofeniltrifluorometansulfonato, compuesto IIIa.2

(IIIa.2): X = 2-Cl; Y = H

^1H RMN: 8,0 (m,2H); 7,5 (d,1H)

17A
178

4-Bromo-2-metilfeniltrifluorometansulfonato, compuesto IIIa.3

(IIIa.3): X = 2-CH₃; Y = H

¹H RMN: 7,7(s,1H); 7,6(d,1H); 7,3(d,1H); 2,3(s,3H).

4-Bromofeniltrifluorometansulfonato, compuesto IIIa.4

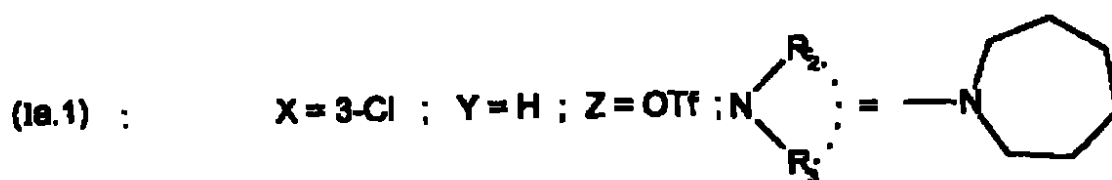
(IIIa.4): X = Y = H

¹H RMN: 7,8(d,2H); 7,4(d,2H).

PREPARACIÓN 8

4-[3-(1-Azepanil)prop-1-inil]-2-

clorofeniltrifluorometansulfonato, compuesto Ia.1



A 4 g de 4-bromo-2-clorofeniltrifluorometansulfonato (compuesto IIIa.1), 0,062 g de yoduro de cobre, 10 ml de piridina y 20 ml de trietilamina, se agrega bajo atmósfera inerte 1,96 g de 1-prop-2-inilazepane (compuesto 4.1) luego 0,457 g de catalizador diclorobis(trifenilfosfina)paladio. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 horas, se evaporan los solventes bajo presión reducida, se vuelve a tomar el residuo obtenido con diclorometano, se lava con agua y se seca con sulfato de magnesio. Luego de la

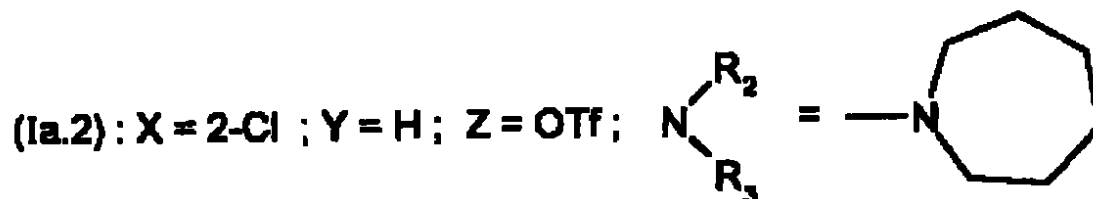
179

evaporación de los solventes bajo presión reducida, se purifica el residuo obtenido por cromatografía una columna de gel de sílice y se procede a la elución con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo 80/20; F = 192°C.

^1H RMN: 7,8 (s, 1H); 7,5 (m, 2H); 3,6 (s, 2H); 2,6 (m, 4H); 1,5 (m, 8H).

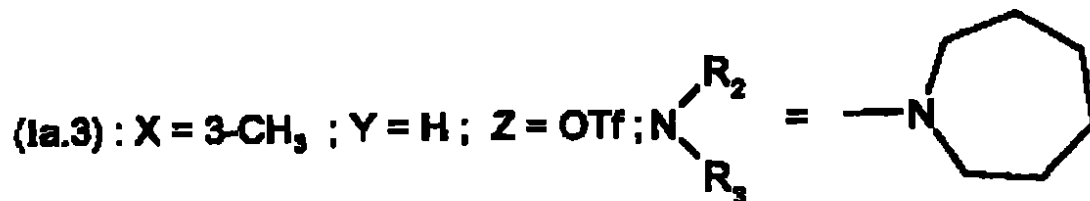
De la misma manera, se preparan los compuestos siguientes:

4-[3-(1-Azepanil)prop-1-inil]-3-clorofeniltrifluorometansulfonato, compuesto Ia.2



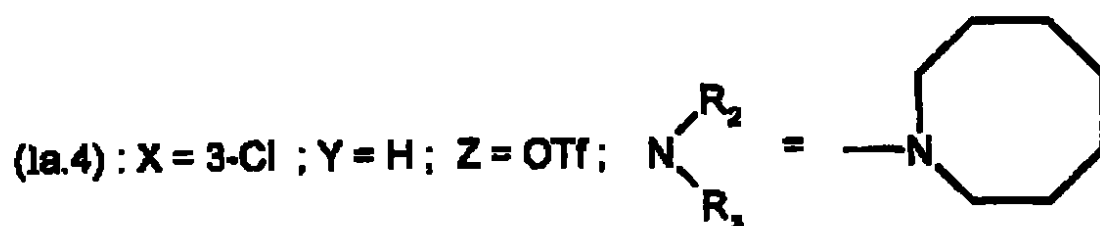
^1H RMN: 7,7 (d, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,3 (d, 1H); 3,5 (s, 2H); 2,6 (m, 4H); 1,5 (m, 8H).

4-[3-(1-Azepanil)prop-1-inil]-2-metilfeniltrifluorometansulfonato, compuesto Ia.3



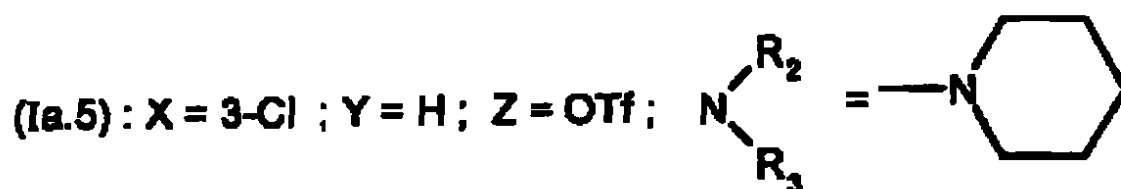
^1H RMN: 7,5 (s, 1H); 7,4 (m, 2H); 3,5 (s, 2H); 2,6 (m, 4H); 2,3 (s, 3H); 1,5 (m, 8H).

4-[3-(1-Azocanil)prop-1-inil]-2-clorofeniltrifluorometansulfonato, compuesto Ia.4

181
180

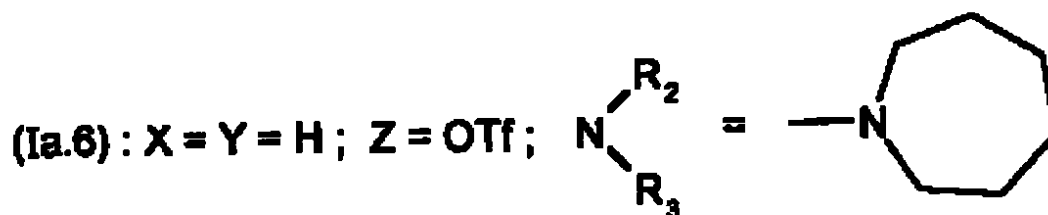
^1H RMN: 7,8 (s, 1H); 7,5 (m, 2H); 3,6 (s, 2H); 2,6 (m, 4H); 1,5 (m, 10H).

4-[3-(1-Piperidinil)prop-1-inil]-2-clorofeniltrifluorometansulfonato, compuesto Ia.5



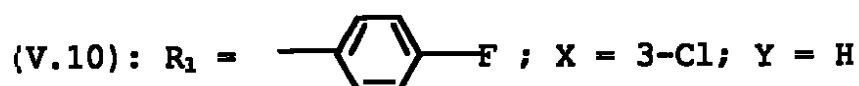
^1H RMN: 7,8 (s, 1H); 7,6 (m, 2H); 3,5 (s, 2H); 2,4 (m, 4H); 1,8-1,5 (m, 6H).

4-[3-(1-Azepanil)prop-1-inil]feniltrifluorometansulfonato, compuesto Ia.6



PREPARACIÓN 9

1-[3-Cloro-4-(4-fluorofenil)fenil]etanona, compuesto V.10



Hfz
181

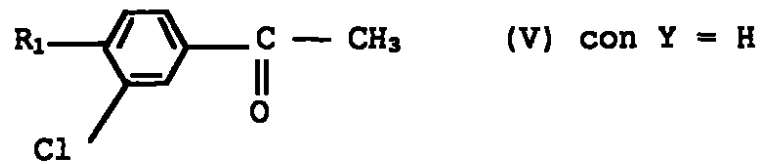
Se agita bajo atmósfera inerte a 60°C durante 8 horas 19,7 g de 4-acetil-2-clorofeniltrifluorometansulfonato (compuesto Va.1), 10 g de ácido 4-fluorobencenborónico, 2 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, 17,9 g de carbonato de sodio en 84,5 ml de agua, 591 ml de tolueno, 200 ml de etanol y 5,51 g de cloruro de litio. Luego se agita la mezcla reaccionante durante 12 horas a temperatura ambiente. Se filtra, se evaporan los solventes del filtrado bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre una columna de gel de sílice y se procede a la elución con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo, 97/3 (v/v); rdt = 94%.

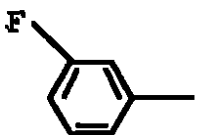
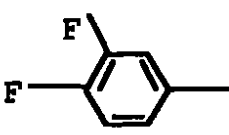
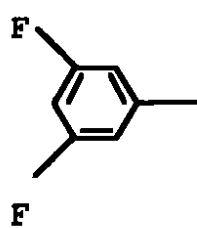
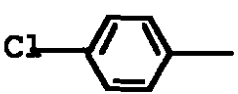
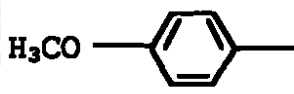
^1H RMN: 8,0 (1H,s); 7,9 (1H,d); 7,5 (3H,m); 7,3 (2H,m); 2,6 (3H,s).

De la misma forma, se preparan los compuestos V.11 a V.15 que se presentan en el siguiente CUADRO 1:

132

CUADRO 1



COMPUESTO	R ₁	¹ H RMN
V.11		8,1 (s, 1H); 7,9 (d, 1H); 7,5 (m, 2H); 7,2 (m, 3H) 2,6 (s, 3H)
V.12		8,0 (s, 1H); 7,9 (d, 1H) 7,6 (m, 3H); 7,3 (m, 1H) 2,6 (s, 3H)
V.13		8,0 (s, 1H); 7,9 (d, 1H) 7,6 (m, 3H); 7,4-7,1 (m, 3H) 2,6 (s, 3H)
V.14		8,0 (s, 1H); 7,9 (d, 1H) 7,5 (m, 5H); 2,6 (s, 3H)
V.15		8,0 (s, 1H); 7,9 (d, 1H) 7,5 (d, 1H); 7,4 (m, 2H) 7,0 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 2,6 (s, 3H)

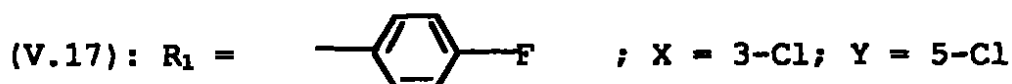
184
183

1-(2,6-Diclorobifenil-4-il)etanona, Compuesto V.16



^1H RMN: 8,0 (s, 2H); 7,4 (m, 3H); 7,2 (m, 2H); 2,6 (s, 3H).

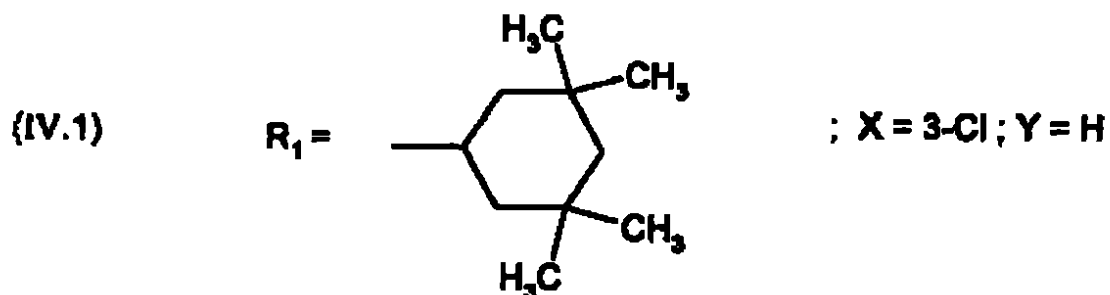
1-(2,6-Dicloro-4'-fluorobifenil-4-il)etanona, compuesto V.17



^1H RMN: 8,0 (s, 2H); 7,3 (m, 4H); 2,6 (s, 3H).

PREPARACIÓN 10

3-Cloro-3-[3-cloro-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]propenal, compuesto IV.1



Se agrega gota a gota a una temperatura comprendida entre -5 y 2°C , a una solución de 3,72 ml de dimetilformamida y de 20 ml de diclorometano anhidro, 3,51 ml de cloruro de oxalilo, luego se agita la mezcla

184

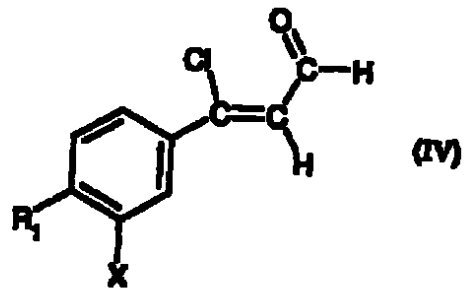
reaccionante durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agrega entonces rápidamente 3,92 g de 1-[3-cloro-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]etanona (compuesto V.6) en solución en 10 ml de diclorometano, luego se agita la mezcla reaccionante durante 12 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla agua/hielo, luego se agrega 20 ml de una solución acuosa de etanoato de sodio a 2,84 M. Se lava con 50 ml de una solución de hidrogenocarbonato de sodio y 50 ml de agua, se decanta, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evaporan los solventes bajo presión reducida. Se purifica el aceite obtenido por cromatografía sobre una columna de gel de sílice y se procede a la elución con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo, 97/3 (v/v).

^1H RMN: 10,2 (d,1H); 7,7 (s,1H); 7,5 (d,1H); 7,3 (d,1H); 6,6 (d,1H); 3,4 (m,1H); 1,5 (m,2H); 1,3 (m,4H); 1,1 (s,6H); 0,9 (s,6H).

De la misma manera, se preparan los compuestos IV.2 a IV.18 que se presentan en los siguientes CUADROS 2 y 3:

18/10/85

CUADRO 2

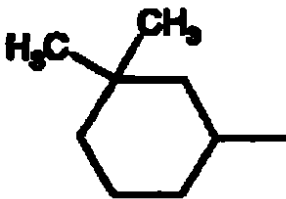
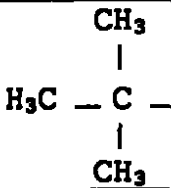
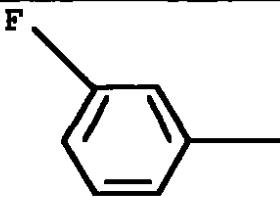
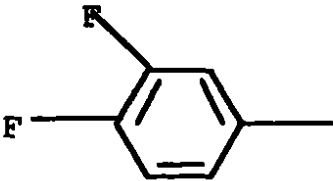
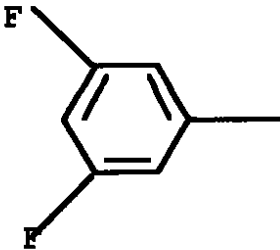


con Y = H

COMPUESTO	R ₁	X	F; °C O ¹ H RMN
IV.2		H	10,1 (d, 1H); 7,8 (m, 2H); 7,4 (m, 2H); 6,9 (m, 1H); 2,9 (m, 1H); 1,4-0,8 (18H)
IV.3		H	146
IV.4		H	
IV.5		H	

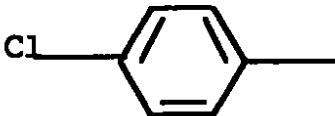
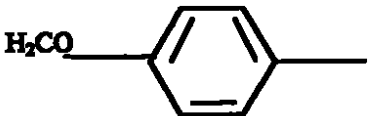
187
186

CUADRO 2 (continuación 1)

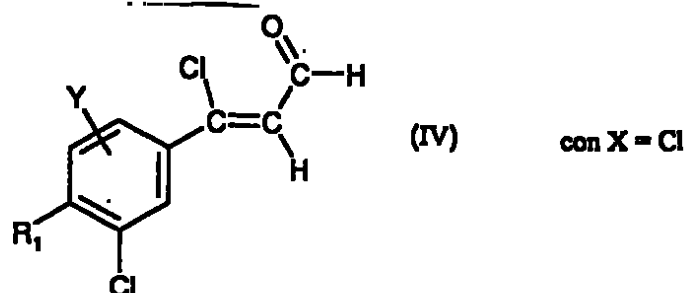
COMPUESTO	R ₁	X	F; °C O ¹ H RMN
IV.6		Cl	10,0 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 7,7 (d, 1H) 7,4 (d, 1H); 7,0 (d, 1H); 3,1 (m, 1H); 1,8-1,1 (m, 8H); 1,0 (s, 3H); 0,9 (s, 3H)
IV.7		Cl	
IV.8		Cl	139
IV.9		Cl	
IV.10		Cl	
IV.11		Cl	

18/137

CUADRO 2 (continuación 2)

COMPUESTO	R ₁	X	F; °C O ¹ H RMN
IV.12		Cl	
IV.13		Cl	10,1 (d, 1H); 8,0 (s, 1H); 7,9 (d, 1H); 7,6-7,3 (m, 3H); 7,1 (m, 2H); 7,0 (d, 1H); 3,8 (s, 3H)

CUADRO 3



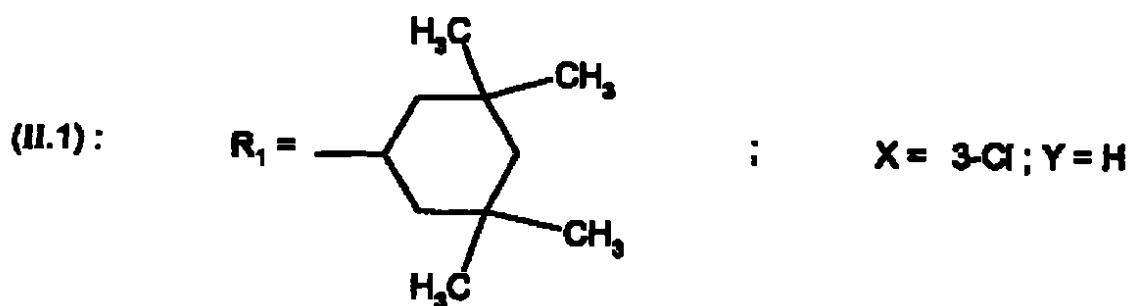
COMPUESTO	R ₁	Y	F; °C O ¹ H RMN
IV.14		5-Cl	10,1 (d, 1H); 8,0 (s, 1H); 7,9 (s, 1H); 7,1 (d, 1H); 3,9 (m, 1H); 2,1 (m, 2H); 1,3 (m, 4H); 1,1 (s, 6H); 0,9 (s, 6H)
IV.15		6-Cl	10,0 (d, 1H); 7,8-7,4 (m, 2H); 6,6 (d, 1H); 3,2 (m, 1H); 1,6-1,2 (m, 6H); 1,0 (s, 6H); 0,9 (s, 6H)
IV.16		5-Cl	
IV.17		5-Cl	108

CUADRO 3 (continuación 1)

COMPUESTO	R ₁	X	F; °C O ¹ H RMN
IV.18		5-Cl	

PREPARACIÓN 11

3-Cloro-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)feniletina,
compuesto II.1.



Se disuelve bajo atmósfera inerte y bajo fuerte agitación 5,3 g de hidróxido de sodio en 150 ml de agua. Se agrega 80 ml de 1,4-dioxano y se calienta a reflujo. Se agrega rápidamente 15 g de 3-cloro-3-[3-cloro-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil] propenal (compuesto IV.1) en solución en 130 ml de 1,4-dioxano y se mantiene la mezcla reaccionante a reflujo durante 1 hora. Cuando vuelve a temperatura ambiente se vierte la mezcla reaccionante sobre

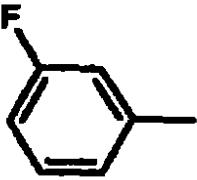
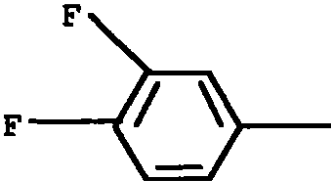
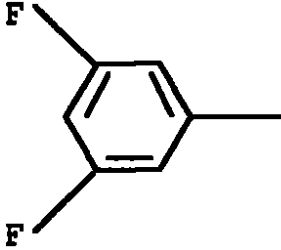
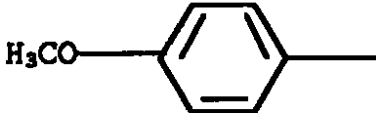
194/190

un gran volumen de diclorometano. Se decanta, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evaporan los solventes bajo presión reducida. Se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice y se procede a la elución con ciclohexano; rdt = 80%.

^1H RMN: 7,5 (1H,s); 7,3 (2H,m); 4,2 (1H,s); 3,2 (1H,m); 1,4 (2H,m); 1,2 (4H,m); 1,0 (6H,s); 0,9 (6H,s).

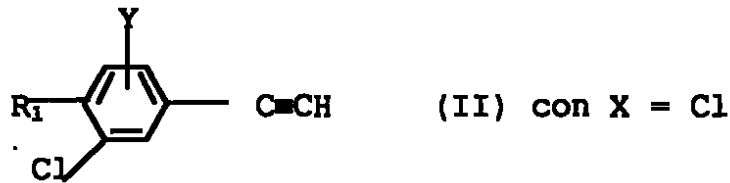
De la misma manera, se preparan los compuestos II.2 a II.16 que se presentan en los siguientes CUADROS 4 et 5:

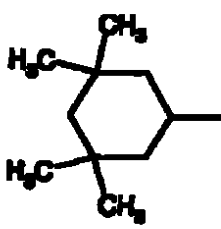
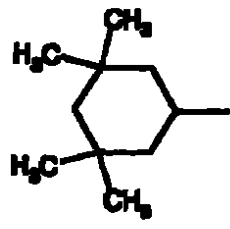
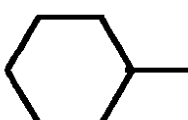
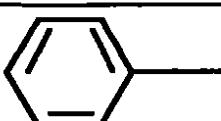
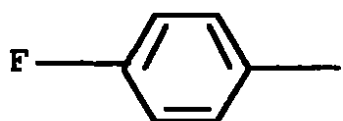
CUADRO 4 (continuación 1)

COMPUESTO	R ₁	X	F; °C O ¹ H RMN
II.7		Cl	7,7 (s, 1H); 7,5 (m, 3H); 7,3 (m, 3H); 4,3 (s, 1H)
II.8		Cl	7,7 (s, 1H); 7,5 (m, 4H); 7,3 (m, 1H); 4,3 (s, 1h)
II.9		Cl	
II.10		Cl	78
II.11		Cl	7,6 (s, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,3 (m, 3H); 7,0 (d, 2H); 4,3 (s, 1H); 3,8 (s, 3H)

194
193

CUADRO 5



COMPUESTO	R ₁	Y	F; °C O ¹ H RMN
II.12		5-Cl	7,6 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 4,4 (s, 1H); 3,9 (m, 1H); 2,0 (t, 2H); 1,2 (m, 4H); 1,1 (s, 6H); 0,9 (s, 6H)
II.13		6-Cl	7,6 (s, 1H); 7,4 (s, 1H); 4,6 (s, 1H); 3,2 (m, 1H); 1,5-1,1 (m, 6H); 1,0 (s, 6H); 0,9 (s, 6H)
II.14		5-Cl	
II.15		5-Cl	7,7 (s, 2H); 7,4 (m, 3H); 7,2 (d, 2H); 4,5 (s, 1H)
II.16		5-Cl	7,6 (s, 2H); 7,3 (d, 4H); 4,5 (s, 1H)

1945
194**PREPARACIÓN 12****Ácido 3,5-difluorobencenborónico, compuesto 2.1**

Se agrega 91,5 ml de *terbutil litio* a -78°C a 20 g de 1-bromo-3,5-fluorobenceno en 300 ml de éter dietílico. Se agita la mezcla reaccionante durante 1 hora a -78°C luego se agrega 14,2 ml de trimetilborato. Se agita la mezcla reaccionante durante 1 hora a -78°C luego durante 12 horas a temperatura ambiente. Se agrega 200 ml de una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. Se extrae con éter dietílico, se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se la seca sobre sulfato de magnesio y se evaporan los solventes bajo presión reducida. Se vuelve a tomar el residuo con ciclohexano y se aísla el precipitado obtenido por filtración.

^1H RMN: 7,4 (3H, m); 7,2 (2H, m).

PREPARACIÓN 13**4-Bromo-3-cloroacetofenona, compuesto Va.3**

(Va.3); X = 3-Cl; Y = H; Z = Br

Se agrega a 0°C gota a gota una solución de 100 g de 4-bromoacetofenona en 250 ml de diclorometano, a 133,34 g de cloruro de aluminio en 600 ml de diclorometano. Luego de 2 horas de agitación a 0°C , se hace burbujear en el medio a 0°C 28,3 ml de cloro previamente congelado (-75°C). Se agita

146/195

a temperatura ambiente durante 12 horas luego se hidroliza la mezcla reaccionante. Se decanta, se extrae con diclorometano, se secan las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio y se evaporan los solventes bajo presión reducida. Se recrystaliza el residuo obtenido en hexano; rdt = 57%; F = 80°C.

PREPARACIÓN 14

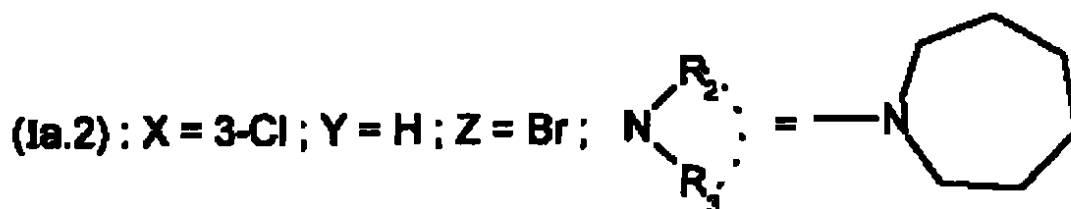
3-Cloro-3-(4-bromo-3-clorofenil)propenal, compuesto IVa.1

(IVa.1): X = 3-Cl; Y = H; Z = Br

Se agrega bajo fuerte agitación a una temperatura comprendida entre 3 y 6°C, 15,08 ml de cloruro de oxalilo a 16 ml de dimetilformamida en 200 ml de diclorometano. Cuando vuelve a temperatura ambiente, se agita durante 30 minutos luego se agrega una solución de 13,4 g de 4-bromo-3-cloroacetofenona (compuesto Va.3) en 40 ml de diclorometano. Se agita la mezcla reaccionante durante 12 horas a temperatura ambiente, se hidroliza la mezcla reaccionante por adición de una solución de 18,9 g de acetato de sodio en 50 ml de agua. Luego de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, se decanta, se extrae con diclorometano, se secan las fases orgánicas con sulfato de magnesio y se evaporan los solventes bajo presión reducida. El residuo obtenido se recrystaliza en ciclohexano; rdt = 87%; F = 134°C.

19A
196**PREPARACIÓN 15**

1-[3-(4-Bromo-3-clorofenil)prop-2-inil]azepan, **compuesto**
Ia.7



a) 1-Bromo-2-cloro-4-etinilbenceno, *compuesto* IIa.1

Se disuelve bajo atmósfera inerte, 6,9 g de hidróxido de sodio en 220 ml de agua, se adiciona 100 ml de 1,4-dioxano y se calienta la mezcla reaccionante a 75°C. Se agrega 16 g de 3-cloro-3-(4-bromo-3-clorofenil)propenal (*compuesto* IVa.1) en solución en 400 ml de 1,4-dioxano y se agita la mezcla reaccionante durante 30 minutos a 85°C. Se deja que la mezcla reaccionante vuelva a temperatura ambiente luego se agrega 1300 ml de diclorometano. Se decanta, se lava la fase orgánica con agua y se la seca sobre sulfato de magnesio y se evaporan los solventes. Se opera el compuesto obtenido directamente en la etapa siguiente.

b) 1-[3-(4-Bromo-3-clorofenil)prop-2-inil]azepan, *compuesto*
Ia.7

Se agrega 2,53 ml de una solución acuosa a 36% de formaldehído en 2,46 ml de hexametilenimina en 40 ml de 1,2-

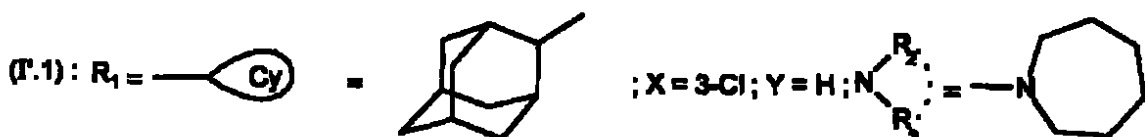
1078
147

dimetoxietano. Se agrega esta solución a 4,28 g del compuesto obtenido precedentemente en presencia de 0,17 g de cloruro de cobre II, dihidratado en 120 ml de 1,2-dimetoxietano. Se agita la mezcla reaccionante durante 1 hora a reflujo, se evaporan los solventes bajo presión reducida luego se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre una columna de gel de sílice y se procede a la elución con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo variante de 90/10 a 80/20 (v/v); rdt = 82%.

^1H RMN: 7,7 (d,1H); 7,6 (s,1H); 7,2 (d,1H); 3,5 (s,2H); 2,6 (m,4H); 1,5 (m,8H).

PREPARACIÓN 16

2-(2-Cloro-4-[3-(1-azepanil)prop-1-inil]fenil)adamantan-2-ol, compuesto I'.1



Se agrega a -78°C , a 3,1 g de 1-[3-(4-bromo-3-clorofenil)prop-2-inil]azepan (compuesto Ia.7) en 50 ml de éter dietílico, 5,6 ml de una solución de n-butil litio al 15% en hexano y mantiene la agitación a -75°C durante 1 hora. Siempre a -78°C , se adiciona 1,38 g de amandatan-2-ona en 25 ml de éter dietílico luego se agita la mezcla reaccionante durante 1 hora a -78°C .

199
198

Se deja que la mezcla reaccionante vuelva a temperatura ambiente luego se agrega una mezcla agua/hielo. Se decanta, se extrae con éter dietílico, se secan las fases orgánicas sobre sulfato de sodio y se evaporan los solventes bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice y se procede a la elución con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo 85/15 (v/v); rdt = 73%; F = 95°C.

PREPARACIÓN 17

4,4-Dimetilciclohexanona, compuesto 3.1

a) 4,4-Dimetilciclohex-2-enona

Se agrega a temperatura ambiente a 81 ml de but-3-en-2-ona y 88 ml de 2-metilpropionaldehído en 450 ml de benceno, 1 ml de ácido sulfúrico concentrado, luego se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 13 horas para eliminar el agua por mezcla azeotrópica. Cuando vuelve a temperatura ambiente, se lava la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, luego con agua. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evaporan los solventes bajo presión reducida. Luego de la destilación, se aíslan 31,1 g del compuesto esperado; T_{eb} = 78 °C (bajo una presión de 22 mbar).

b) 31,1 g de 4,4-dimetilciclohex-2-enona en 100 ml de pentano, se hidrogenan en autoclave bajo una presión de 5

790
199

bar en presencia de 1,6 g de paladio sobre carbón al 5%. Se filtra la mezcla reaccionante y se evaporan los solventes bajo presión reducida.

PREPARACIÓN 18

2-Cloro-4-(4,4-dimetilciclohexil)fenol; compuesto IX.1

a) 2-Cloro-4-(1-hidroxil-4,4-dimetilciclohexil)fenol

Se agrega a 15,1 g de 4-bromo-2-clorofenol en 150 ml de tetrahidrofurano, a -78°C 100 ml de una solución 1,6M de butil litio en hexano, se agita la mezcla reaccionante durante 1 hora a -78°C . Se agrega 10,1 g de 4,4-dimetilciclohexanona (compuesto 3.1) y se agita nuevamente la mezcla reaccionante durante 30 minutos a -78°C luego durante 12 horas a temperatura ambiente. Se hidroliza la mezcla reaccionante por medio de una solución de ácido clorhídrico 1N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evaporan los solventes bajo presión reducida. El sólido obtenido se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice y se procede a la elución con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo que varía de 98/2 a 90/10 (v/v). Se obtiene 11,8 g de sólido.

^1H RMN: 7,4(s,1H); 7,2(d,2H); 6,9(d,2H); 4,5(s,1H); 1,9-1,1(m,8H); 0,9(s,6H)

b) Se agrega a 11,8 g de 2-cloro-4-(1-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)fenol en 200 ml de ácido acético, 50 ml de una solución acuosa de ácido yodhídrico a 57%. La mezcla reaccionante se calienta a reflujo durante 3 horas, se evaporan los solventes bajo presión reducida. Se agrega una solución gaseosa al 40% de hidróxido de sodio, una solución acuosa de carbonato de sodio, luego una solución acuosa de hidrogenosulfato de sodio y se extrae con éter dietílico. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evaporan los solventes bajo presión reducida. Se purifica el compuesto obtenido por cromatografía sobre columna de gel de sílice y se procede a la elución con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo 95/5 (v/v).

^1H RMN: 9,8(s,1H); 7,1(s,1H); 7(d,1H); 6,9(d,1H); 1,9(m,1H); 1,6-1,2(m,8H); 0,9(s,6H)

PREPARACIÓN 19

2-Cloro-4-(4,4-dimetilciclohexil)

feniltrifluorometansulfonato, compuesto III.1

Se agrega a 5°C a 9,7 g de 2-cloro-4-(4,4-dimetilciclohexil)fenol (compuesto IX.1) en 60 ml de piridina, 8,2 ml de anhídrido triflico y se deja la mezcla reaccionante durante 30 minutos a 0°C, luego se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 12 horas. Se hidroliza la mezcla reaccionante luego se extrae con

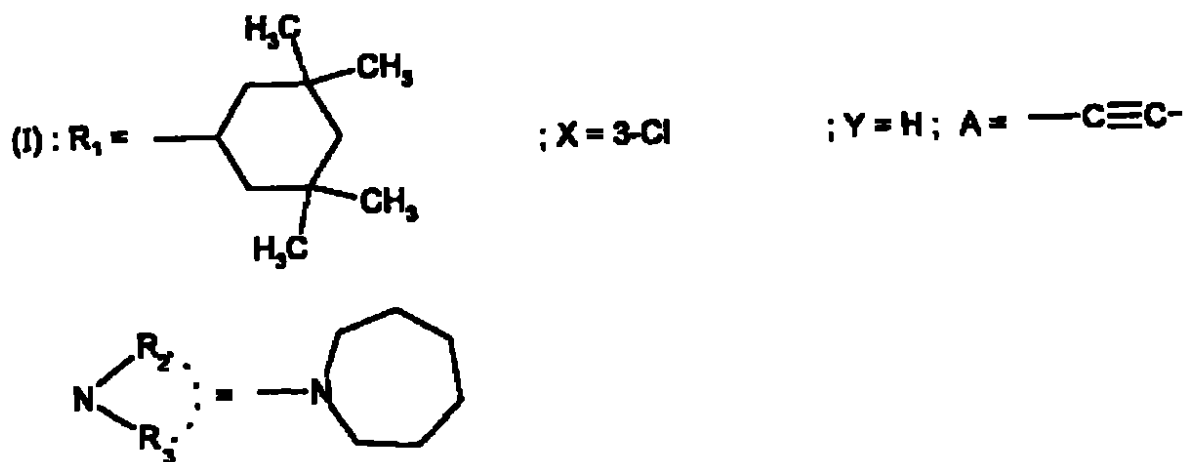
76/201

diclorometano. Se seca la fase orgánica con sulfato de magnesio y se evaporan los solventes bajo presión reducida. Se vuelve a tomar el residuo obtenido con tolueno, luego se evaporan los solventes bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice y se procede a la elución con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo que varía de 100/0 a 99/1 (v/v). Se obtiene 15 g del compuesto.

^1H RMN: 7,7(s,1H); 7,5(d,1H); 7,4(d,1H); 2,5(m,1H); 1,6-1,2(m,8H); 0,92(s,3H); 0,86(s,3H).

EJEMPLO 1

Clorhidrato de 1-{3-[3-cloro-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil) fenil]prop-2-ínil}azepan.



Se agrega bajo atmósfera inerte, a 2,57 g de 3-cloro-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil) feniletina (compuesto II.1) en 20 ml de 1,2-dimetoxietano (DME), 0,08 g de cloruro de

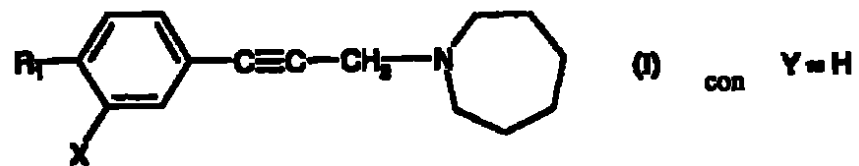
202

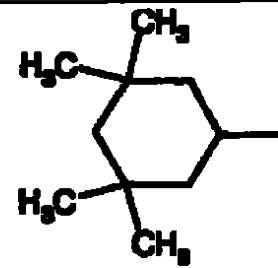
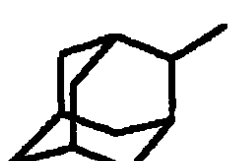
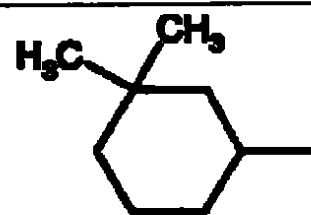
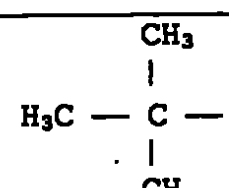
cobre II dihidratado. Se agrega luego rápidamente una solución de 1,19 ml de formaldehído y 1,162 ml de hexametenimina en 10 ml de DME. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante una hora. Cuando vuelve a temperatura ambiente, se evaporan los solventes bajo presión reducida. Se vuelve a tomar el residuo con éter dietílico y se hace burbujear ácido clorhídrico gaseoso bajo fuerte agitación. Se aísla el precipitado obtenido por filtración. Se seca ese precipitado bajo presión reducida luego se recristaliza en tolueno; rdt = 75%; F = 187°C (HCl).

De la misma manera, se preparan los EJEMPLOS 2 a 16 que se presentan en los siguientes CUADROS 6 y 7:

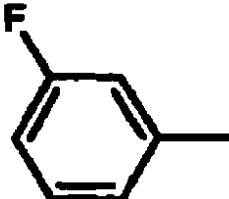
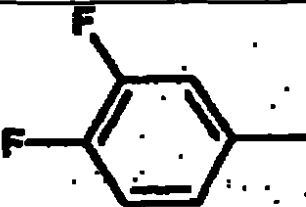
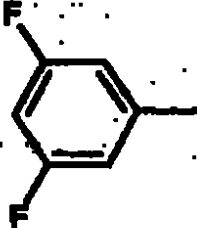
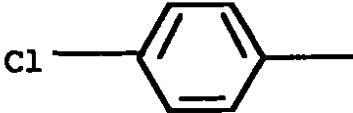
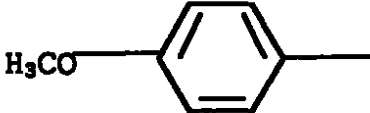
70/1
203

CUADRO 6



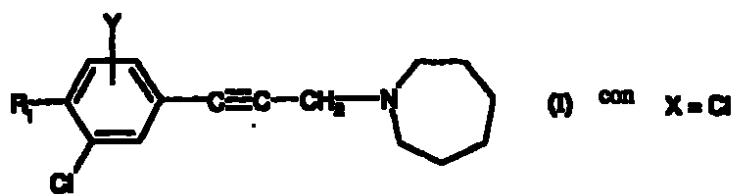
EJEMPLO	R ₁	X	F; °C δ ¹ H RMN
2		H	200 HCl
3		H	158 HCl-0,2 H ₂ O
4		Cl	176 HCl
5		Cl	190 HCl-0,3 H ₂ O

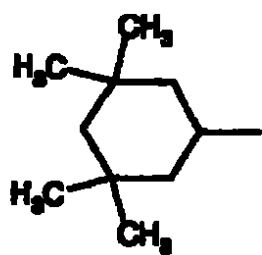
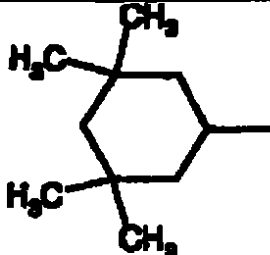
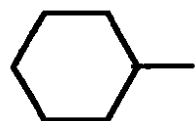
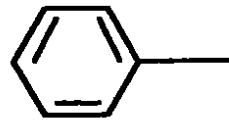
CUADRO 6 (continuación 1)

EJEMPLO	R ₁	X	F; °C ó ¹ H RMN
6		Cl	210 HCl
7		Cl	186 HCl-0, 3H ₂ O
8		Cl	7,6-7,2(m, 6H); 3,6 (s, 2H); 2,6 (m, 4H); 1,8-1,4 (m, 8H)
9		Cl	196 HCl
10		Cl	223 HCl
11		Cl	220 HCl

706
205

CUADRO 7



COMPUESTO	R ₁	Y	F; °CO ¹ H RMN (sal)
12		5-Cl	7,5 (s, 1H); 7,4 (s, 1H); 3,8 (m, 1H); 3,5 (s, 2H); 2,6 (m, 4H); 2,0 (t, 2H); 1,5 (m, 8H); 1,2 (m, 4H); 1,0 (s, 6H) 0,8 (s, 6H)
13		6-Cl	7,5 (s, 1H); 7,4 (s, 1H); 3,6 (s, 2H); 3,3 (m, 1H); 2,7 (m, 4H); 2,4 (m, 2H); 1,5 (m, 8H); 1,3 (m, 4H); 1,0 (s, 6H); 0,9 (s, 6H)
14		5-Cl	
15		5-Cl	230 HCl

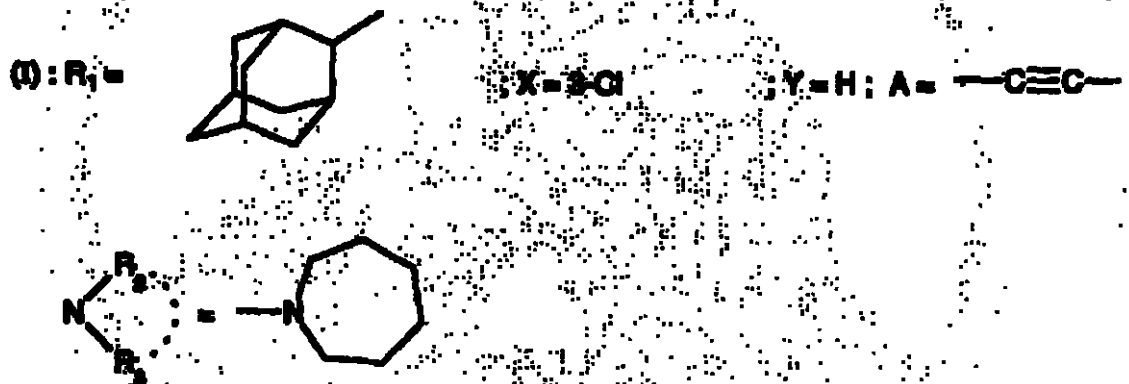
206

CUADRO 7 (continuación 1)

COMPUESTO	R ₁	Y	F; °C ó ¹ H RMN (sal)
16		5-Cl	184 HCl

EJEMPLO 17

Clorhidrato de 1-[3-(4-adamantan-2-il-3-clorofenil)prop-2-inil]azepan.



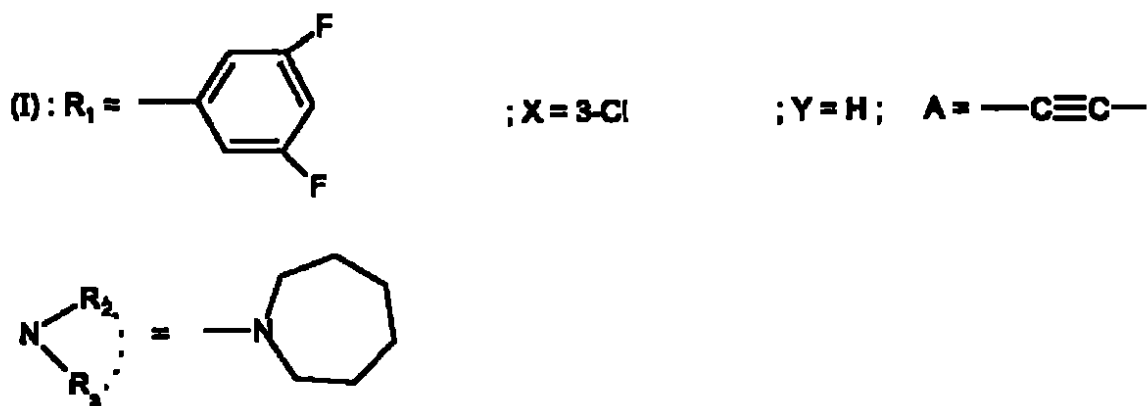
Se agrega bajo atmósfera inerte, a 3,68 g de 2-(2-cloro-4-[3-(1-azepanil)prop-1-inil]fenil} adamantan -2- ol (compuesto I'.1) en 20 ml de acetonitrilo y 10 ml de diclorometano, 3,46 g de yoduro de sodio luego 2,35 ml de clorotrimetilsilano. Se agita la mezcla reaccionante durante 2 horas a 30°C luego se agrega 1,06 ml de ácido acético, 10 ml de acetonitrilo luego 1,81 g de zinc en polvo. Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 3 horas, se

7/8
207

deja que vuelva a temperatura ambiente, se filtra y se lava con éter dietílico. Se secan las fases orgánicas sobre sulfato de sodio luego se evaporan los solventes bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre una columna de gel de sílice y se procede a la elución con ciclohexano/acetato de etilo 87,5/12,5 (v/v); $F = 218^{\circ}\text{C}$ (HCl).

EJEMPLO 18

Cloridrato de 1-[3-(2-cloro-3',5'-difluorobifenil-4-il)prop-2-inil]azepan.



Se agita bajo atmósfera inerte, durante 12 horas a 80°C , 9,5 g de 4-[3-(1-azepanil)prop-1-inil]-2-clorofeniltrifluorometansulfonato (compuestos Ia.1), 5 g de ácido 3,5-difluorobencenborónico (compuesto 2.1), 31 ml de una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio, 2,1 g de cloruro de litio, 300 ml de tolueno, 100 ml de etanol y 0,7

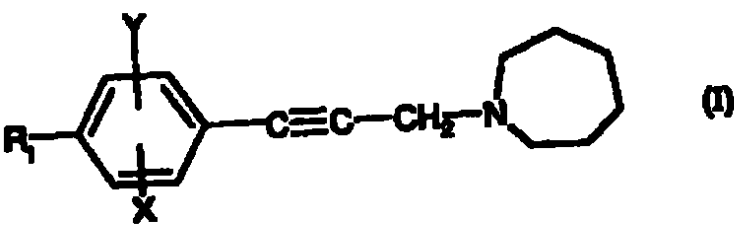
204
203

g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. Se evaporan los solventes bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre una columna de gel de sílice y se procede a la elución con una mezcla tolueno/etanol, 99/1 (v/v). Se retoma el compuesto obtenido con éter dietílico y se hace burbujear con ácido clorhídrico. Se filtra y recristaliza el precipitado obtenido en tolueno; F = 196°C (HCl).

De la misma manera, se preparan los compuestos de los EJEMPLOS 19 a 32 que se presentan a continuación:

210
209

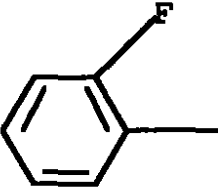
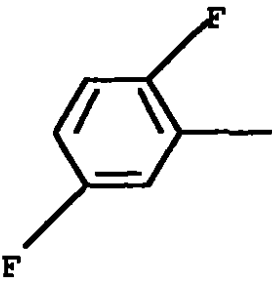
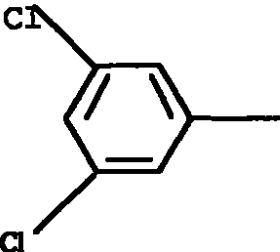
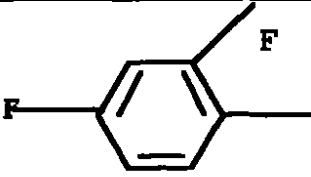
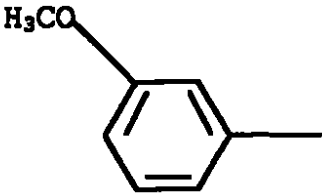
CUADRO 8



EJEMPLO	R1	X	Y	F; °C (sal, hidrato)
19		2-Cl	H	205 HCl
20		3-Cl	H	172 HCl
21		3-Cl	H	198 HCl
22		3-CH ₃	H	175 HCl 0,8 H ₂ O

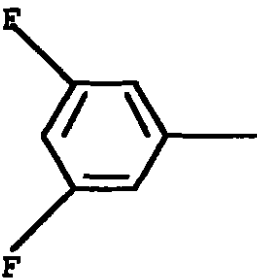
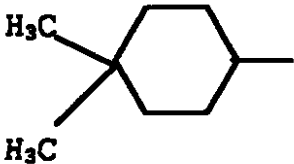
7/11
2/10

CUADRO 8 (continuación 1)

EJEMPLO	R1	X	Y	F; °C (sal, hidrato)
24		3-Cl	H	(b)
25		3-Cl	H	184 HCl
26		3-Cl	H	(c)
27		3-Cl	H	(d)
28		3-Cl	H	175 HCl 0,4 H ₂ O

7/2
211

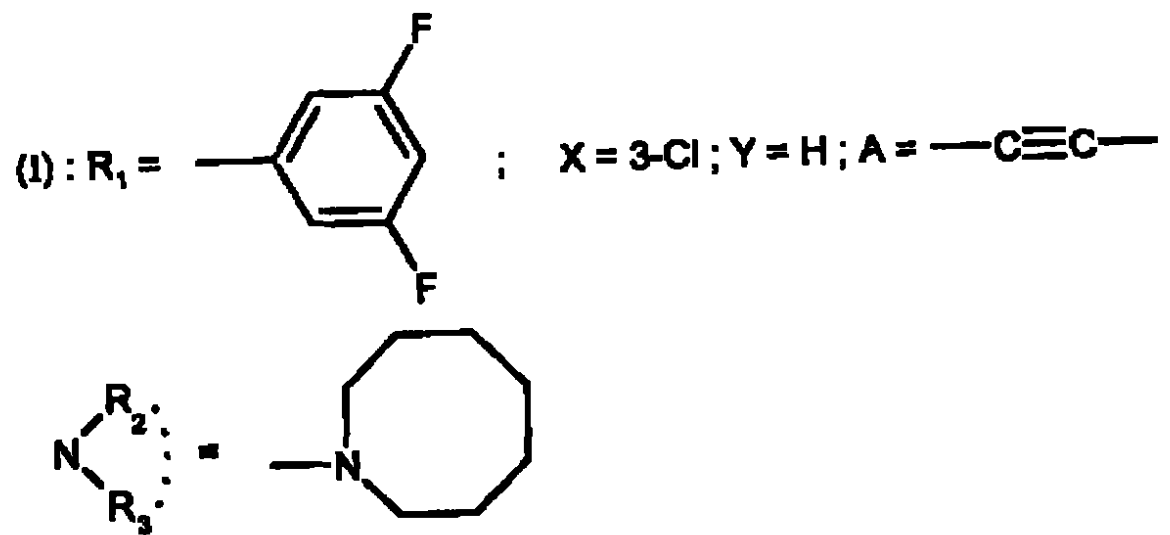
CUADRO 8 (continuación 2)

EJEMPLO	R1	X	Y	F; °C (sal, hidrato)
29		H	H	167 HCl
30		2-Cl	H	205 HCl

- (a) ¹H RMN: 7,7-7,3 (m, 7H); 3,6 (s, 2H); 2,7 (m, 4H); 1,6 (m, 8H)
- (b) ¹H RMN: 7,6-6,8 (m, 7H); 3,5 (d, 2H); 2,6 (m, 4H); 1,5 (m, 8H)
- (c) ¹H RMN: 7,8 (s, 1H); 7,7 (s, 1H); 7,6-7,5 (m, 4H); 4,3 (s, 2H); 3,4-3,3 (m, 4H); 1,9 (m, 4H); 1,6 (m, 4H)
- (d) ¹H RMN: 7,8 (s, 1H); 7,6-7,1 (m, 5H); 4,3 (s, 2H); 3,4 (m, 2H); 3,3 (m, 2H); 1,8 (m, 4H); 1,6 (m, 4H)

EJEMPLO 31

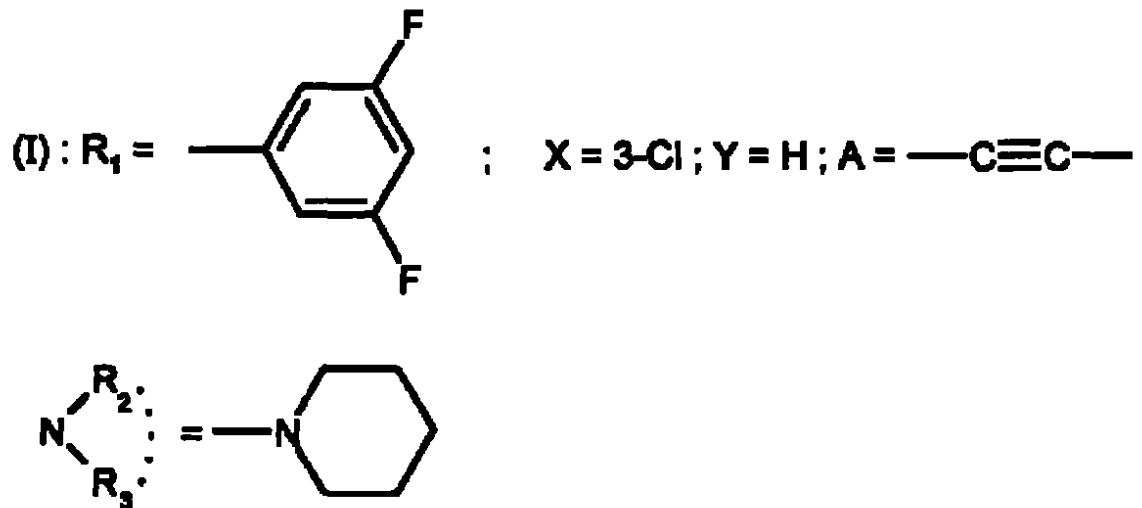
Clozhidrato de 1-{3-[4-(3,5-difluorofenil)-3-clorofenil]prop-2-inil}azocano



F = 182°C (HCl; 0,1 H₂O)

EJEMPLO 32

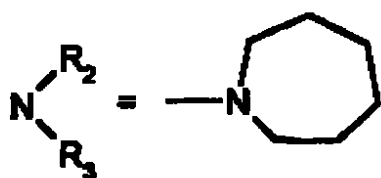
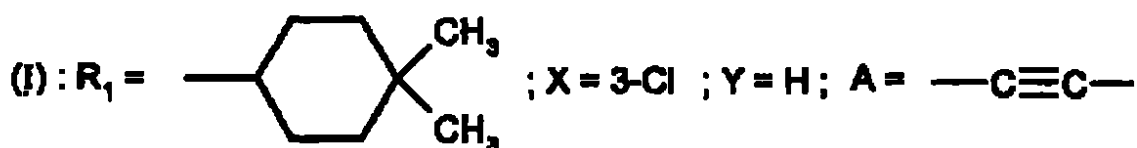
Clorhidrato de {3-[4-(3,5-difluorofenil)-3-clorofenil]prop-2-ínil}piperidina



F = 220°C (HCl)

EJEMPLO 33

Clorhidrato de {3-[4-(4,4-dimetilciclohexil)-3-clorofenil]prop-2-inil} azepan

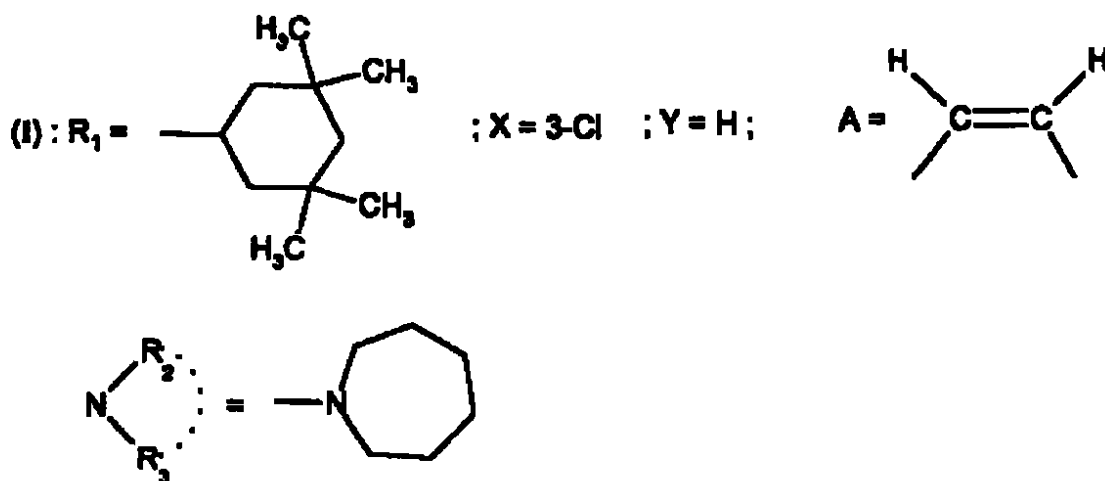


Se agrega bajo atmósfera inerte, 0,76 g de diclorobis(trifenilfosfina) paladio a 3,6 g de 1-prop-2-inilazepan (compuesto 4.1), 8 g de [4-(4,4-dimetilciclohexil) -3- clorofenil] trifluorometansulfonato (compuesto III.1), 0,103 g de yoduro de cobre, 1,83 g de cloruro de litio en 200 ml de trietilamina y 100 ml de piridina. La mezcla reaccionante se calienta a reflujo durante 12 horas. Se evaporan los solventes bajo presión reducida, se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre columna de gel de sílice y se procede a la elución con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo 95/5 (v/v). Se vuelve a tomar el residuo obtenido con éter dietílico y se forma le clorhidrato haciendo burbujear ácido clorhídrico.

Luego de la filtración, el residuo obtenido se recrystaliza en tolueno.

EJEMPLO 34

Clorhidrato de 1-{(Z)-3-[3-cloro-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]propen-2-il}azepan.

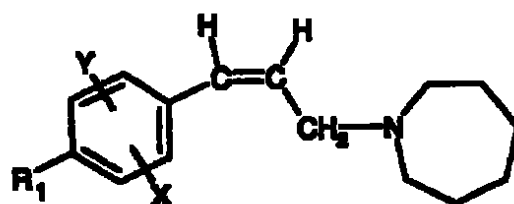


Se hidrogena bajo atmósfera inerte y a presión atmosférica, 2,28 g del compuesto del EJEMPLO 1 en 40 ml de éter de petróleo en presencia de 2,3 ml de ciclohexeno y 0,23 g de paladio sobre carbonato de calcio envenenado con 3,5% de plomo (catalizador de Lindlar). Se filtra sobre Célite, se vuelve a tomar el residuo aceitoso obtenido con éter dietílico y se hace burbujear ácido clorhídrico. Se filtra y seca el precipitado bajo presión reducida; $F = 190^{\circ}\text{C}$ (HCl).

4/16
215

De la misma manera, se preparan los compuestos de los siguientes EJEMPLOS 35 a 64:

CUADRO 9



(I)

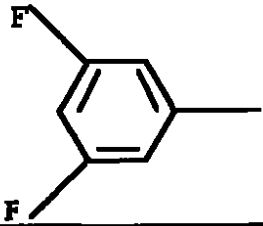
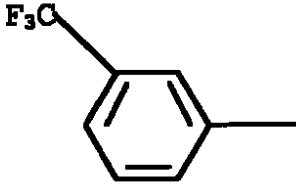
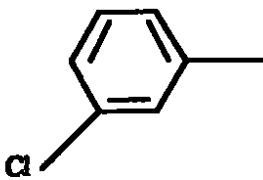
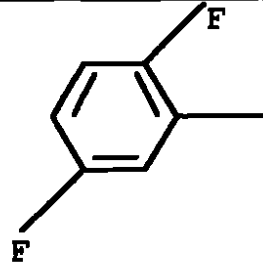
EJEMPLO	R ₁	X	Y	F; °C (sal, hidrato)
35		H	H	120 HCl
36		H	H	186 HCl
37		3-Cl	H	162 HCl
38		3-Cl	H	155 HCl
39		3-Cl	H	158 HCl

CUADRO 9 (continuación 1)

EJEMPLO	R ₁	X	Y	F; °C (sal, hidrato)
40		3-CH ₃	H	115 HCl 0,6 H ₂ O
41		3-Cl	H	164 HCl 0,3 H ₂ O
42		3-Cl	H	179 HCl
43		3-Cl	H	152 HCl
44		3-Cl	H	138 HCl
45		2-Cl	H	161 HCl 0,2 H ₂ O
46		3-Cl	H	146 HCl

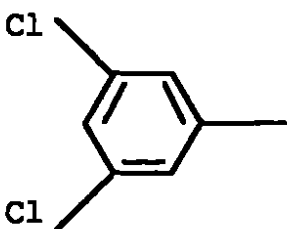
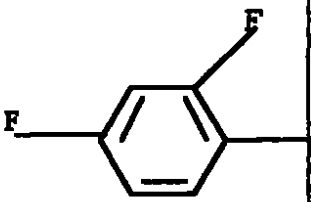
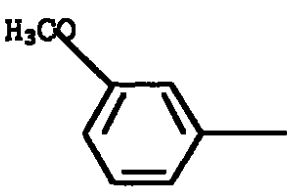
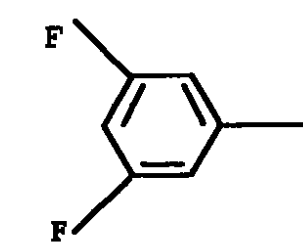
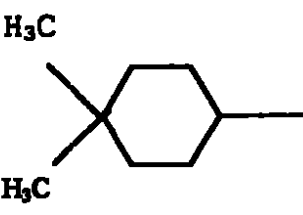
749
218

CUADRO 9 (continuación 2)

EJEMPLO	R ₁	X	Y	F; °C (sal, hidrato)
47		3-Cl	H	142 HCl
48		2-Cl	H	161 HCl 0,2 H ₂ O
49		3-Cl	H	150 HCl
50 SR 124794A		3-Cl	H	141 HCl 0,2 H ₂ O
51 SR 124752A		3-Cl	H	147 HCl
52 SR 124940A		3-Cl	H	128 HCl

FFO
219

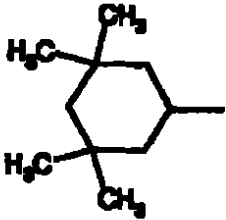
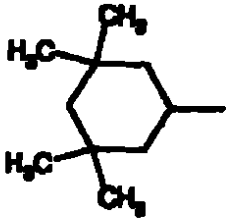
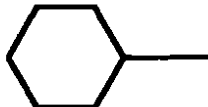
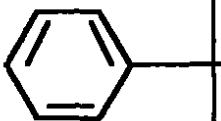
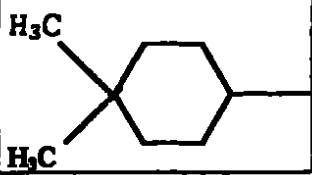
CUADRO 9 (continuación 3)

EJEMPLO	R ₁	X	Y	F; °C (sal, hidrato)
53 SR 125088A		3-Cl	H	220 HCl
54 SR 125015A		3-Cl	H	158 HCl
55 SR 125047A		3-Cl	H	132 HCl
56 SR124993A		H	H	157 HCl
57 SR 125543A		2-Cl	H	150 HCl

N. del T: la página que comprende los ejemplos 50 a 57 lleva la mención: "antes de rectificar"

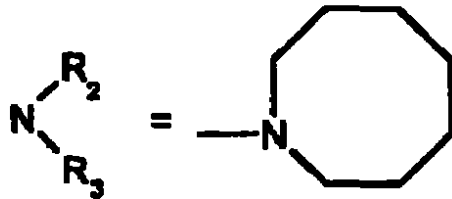
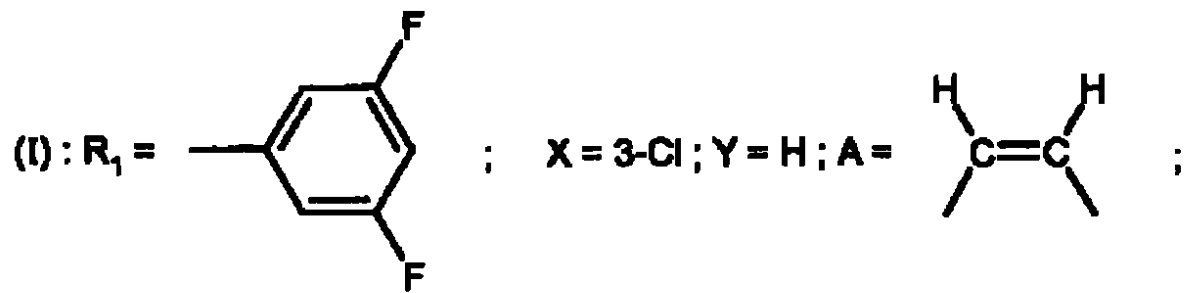
27A
220

CUADRO 9 (continuación 4)

EJEMPLO	R ₁	X	Y	F; °C (sal, hidrato)
58		3-Cl	5-Cl	191 HCl·0,2H ₂ O
59		3-Cl	6-Cl	181 HCl
60		3-Cl	5-Cl	
61		3-Cl	5-Cl	228 HCl
62		2-Cl	H	150 HCl

EJEMPLO 63

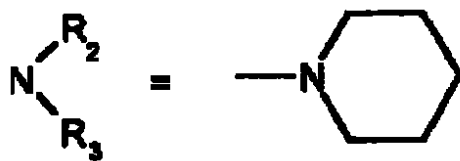
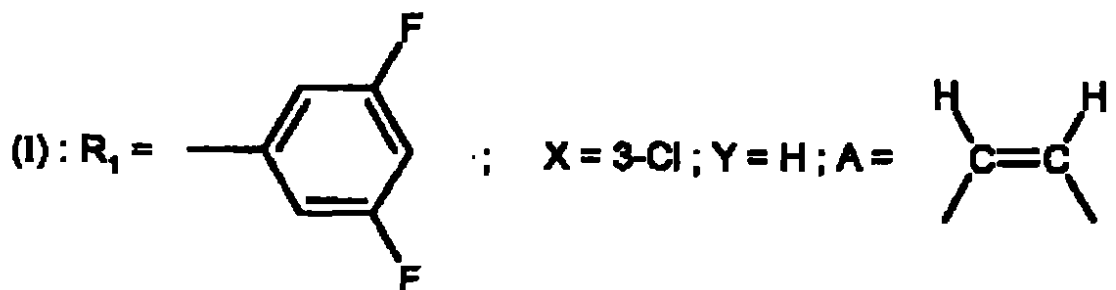
Clorhidrato de 1-{ (Z) -3-[3-cloro-4-(3,5-difluorofenil) fenil]propen-2-il}azocano



$F = 176^\circ\text{C (HCl)}.$

EJEMPLO 64

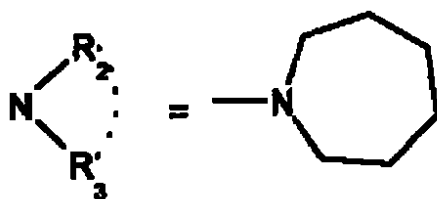
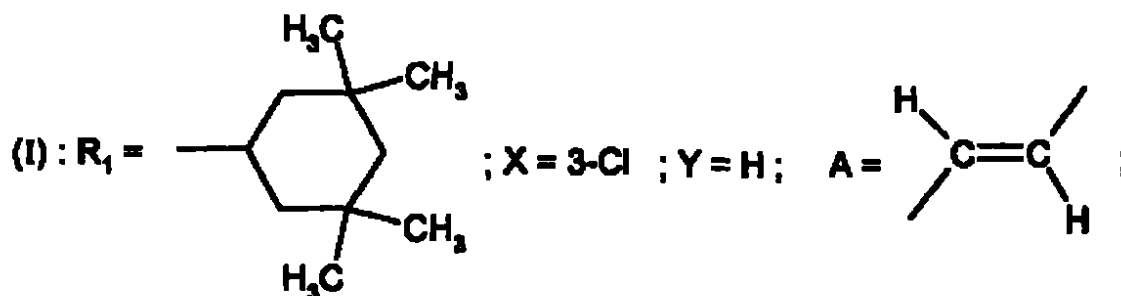
Clorhidrato de 1-{(Z)-3-[3-cloro-4-(3,5-difluorofenil)fenil]propen-2-il} piperidina



$F = 142^\circ\text{C (HCl)}$

EJEMPLO 65

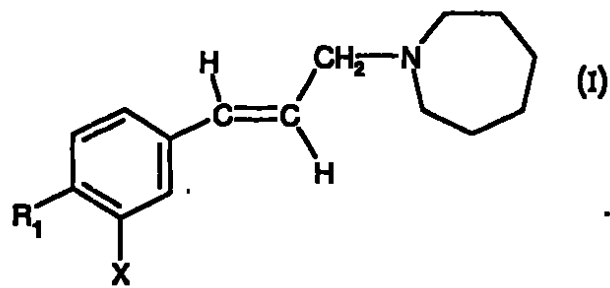
Clorhidrato de 1-{(E)-3-[3-cloro-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil] propen-2-il}azepan.



Se agrega gota a gota bajo atmósfera inerte, a una solución de 3 g del compuesto del EJEMPLO 1 en 25 ml de tolueno, 19,5 ml de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio (DIBALH) en tolueno. Se agita la mezcla reaccionante a 40°C durante 1 hora luego se vierte la mezcla reaccionante sobre una mezcla agua/hielo. Se extrae con diclorometano, se decanta, se seca la fase orgánica con sulfato de magnesio y se evaporan los solventes bajo presión reducida. Se vuelve a tomar el residuo con éter dietílico, se hace burbujear ácido clorhídrico. Se filtra y se seca el precipitado obtenido; rdt = 74%; F = 205°C (HCl).

De la misma manera, se preparan los compuestos de los EJEMPLOS 66 a 69 que se presentan en el siguiente CUADRO 10:

CUADRO 10

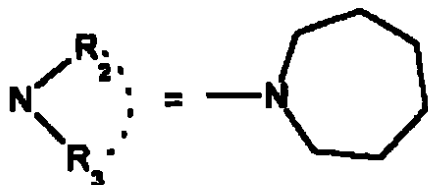
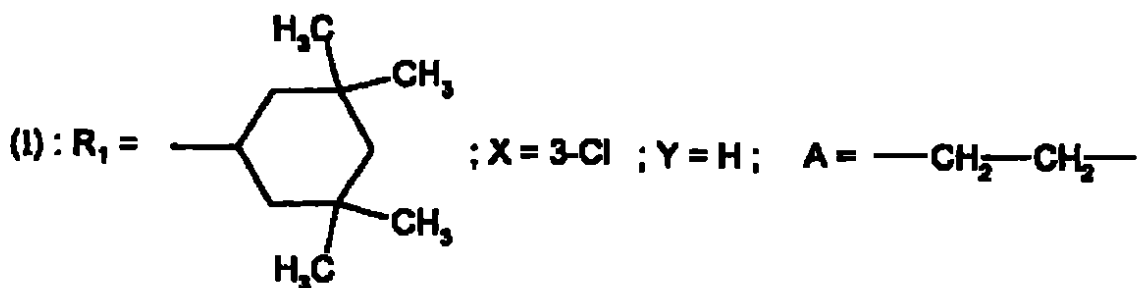


con Y = H

EJEMPLO	R ₁	X	F; °C (sal, hidrato)
66		H	182 HCl 0,2 H ₂ O
67		H	226 HCl
68		Cl	239 HCl
69		Cl	202 HCl 0,2 H ₂ O

EJEMPLO 70

Clorhidrato **de** **1-{3-[3-cloro-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]propil} azepan.**

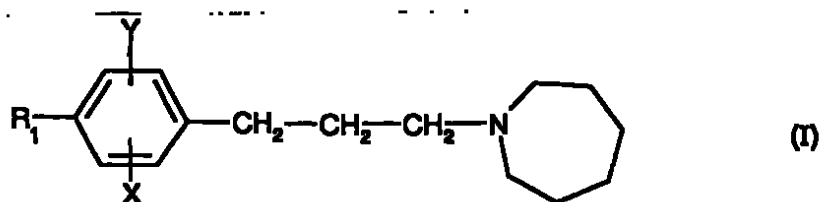


Se hidrogena 3,6 g del compuesto del EJEMPLO 1 en presencia de 0,36 g de paladio sobre carbón al 10% y de 50 ml de etanol. Se filtra y evapora el filtrado bajo presión reducida. Se vuelve a tomar el residuo aceitoso obtenido con éter dietílico, se hace burbujear ácido clorhídrico. Se filtra y seca el precipitado obtenido; rdt = 59%; F = 215°C (HCl).

De la misma manera se preparan los compuestos de los EJEMPLOS 71 a 85 que se presentan en el siguiente CUADRO 11:

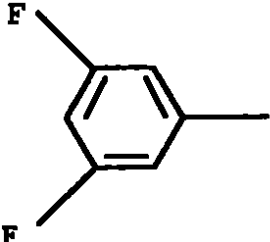
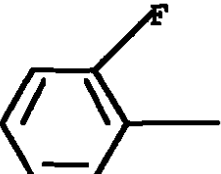
776
225

CUADRO 11



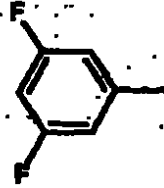
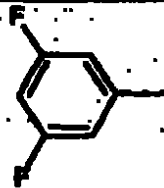
EJEMPLO	R ₁	X	Y	F; °C (sal)
71		H	H	186 HCl 0,3 H ₂ O
72		H	H	198 HCl
73		H	H	180 HCl
74		H	H	187 HCl-0,3 H ₂ O
75		3-Cl	H	177 HCl

CUADRO 11 (continuación 1)

EJEMPLO	R ₁	X	Y	F; °C (sal)
76	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	3-Cl	H	178 HCl-0,6 H ₂ O
77		3-Cl	H	218 HCl-0,2 H ₂ O
78		3-Cl	H	201 HCl
79		3-Cl	H	<50 CF ₃ COOH, 0,7 H ₂ O
80 SR 124852A		3-CH ₃	H	115 HCl 0,6 H ₂ O
81 SR 124881A		3-Cl	H	176 HCl 0,9 H ₂ O
82 SR 124814A		3-Cl	H	195 HCl

7/8 227

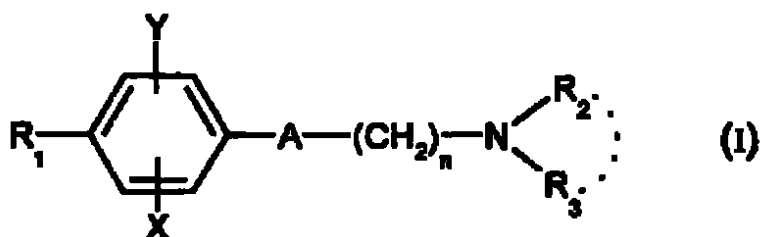
CUADRO 11 (continuación 2)

EJEMPLO	R ₁	X	Y	F; °C (sal)
83 SR 1224635A		3-Cl	H	177 HCl
84 SR 124705A		3-Cl	5-Cl	210 CF ₃ COOH 0,4 H ₂ O
85 SR 125003A		H	H	196 HCl 0,1 H ₂ O

N. del T: la página que comprende los ejemplos 81 a 85 lleva la mención: "antes de rectificar".

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula:



en la cual:

- A representa un grupo elegido entre los siguientes:
- $C\equiv C-$; $-CH=CH-$, $-CH_2-CH_2-$
- n est igual a 1 o 2;
- X representa un átomo de hidrógeno, de cloro o de flúor o un grupo metilo o metoxi;
- Y representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro o de flúor;
- R_1 representa un grupo ciclohexilo monosustituido, disustituido, trisustituido o tetrasustituido por un grupo metilo; un grupo fenilo monosustituido o disustituido por un átomo de flúor o de cloro o por un grupo (C_1-C_3) alcoxi o trifluorometilo; un grupo cicloheptilo, terbutilo, diciclopropilmetilo,

biciclo[3.2.1]octanilo, 4-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidrotiopiranilo o adamantilo 1 o 2; o R_1 representa un grupo fenilo entendiéndose que en ese caso X o Y es diferente del hidrógeno; o bien R_1 representa un grupo ciclohexilo entendiéndose que en ese caso X e Y son diferentes del hidrógeno;

- R_2 y R_3 forman con el átomo de nitrógeno al cual están unidos una amina cíclica que comprende de 5 a 7 eslabones; un grupo morfolinilo eventualmente substituido en posición 3 y 5 por un metilo; o un grupo 4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinilo eventualmente substituido en el fenilo por un halógeno o un grupo trifluorometilo, (C_1-C_4) alquilo o (C_1-C_4) alcoxi;

y las sales de adición de esos compuestos con ácidos farmacéuticamente aceptables, así como sus solvatos e hidratos.

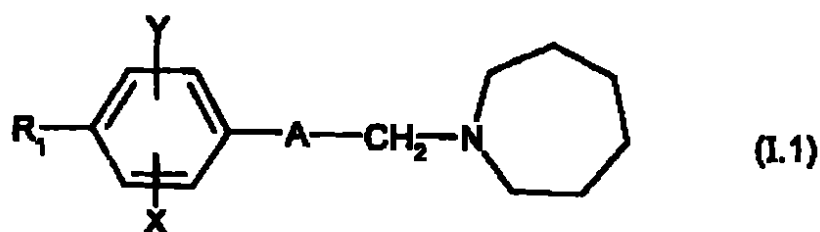
2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en los cuales:

- A representa un grupo elegido entre los siguientes:
- $C \equiv C$ -; $-CH=CH-$; $-CH_2-CH_2-$
- n es igual a 1;
- X representa un átomo de hidrógeno, de cloro o un grupo metilo;
- Y representa un átomo de hidrógeno o de cloro;

- R_1 representa un grupo ciclohexilo monosustituido, disustituido, trisustituido o tetrasustituido por un grupo metilo; un grupo fenilo monosustituido o disustituido por un átomo de flúor o de cloro o por un grupo metoxi o trifluorometilo; un grupo terbutilo o adamantilo 1 o 2; o R_1 representa un grupo fenilo entendiéndose que en ese caso X o Y son diferentes del hidrógeno; o bien R_1 representa un grupo ciclohexilo entendiéndose que en ese caso X e Y son diferentes del hidrógeno;
- R_2 y R_3 forman con el átomo de nitrógeno al cual están unidos una amina cíclica que comprende de 5 a 7 eslabones;

y las sales de adición de esos compuestos con ácidos farmacéuticamente aceptables así como sus solvatos e hidratos.

3. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 de fórmula:



en la cual:

- A representa un grupo elegido entre los siguientes:

231

-C≡C-; -CH=CH-; -CH₂-CH₂-

- X representa un átomo de hidrógeno o de cloro;
- Y representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro;
- R₁ representa un ciclohexilo monosustituido, disustituido, trisustituido o tetrasustituido por un grupo metilo; un grupo fenilo mono o disustituido por un átomo de flúor, de cloro o un grupo metoxi; un grupo terbutilo o adamantilo 1 o 2; R₁ representa un grupo ciclohexilo o fenilo entendiéndose que en ese caso X e Y son diferentes del hidrógeno;

y las sales de adición de esos compuestos con ácidos farmacéuticamente aceptables, así como sus solvatos e hidratos.

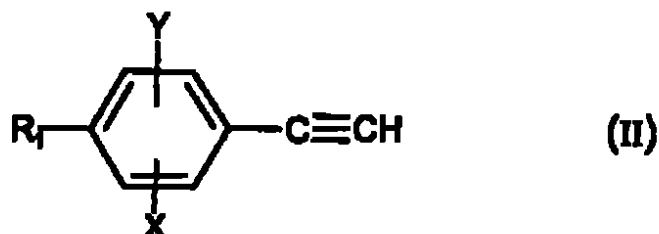
4. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los cuales A representa el grupo -CH=CH- en particular de configuración (Z).
5. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los cuales X representa un átomo de cloro e Y representa un átomo de hidrógeno.
6. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 de en los cuales R₁ representa un grupo 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo o 4,4-dimetilciclohexilo, un grupo fenilo monosustituido o disustituido por un átomo de flúor o sustituido en posición 4 por un átomo de cloro; o un grupo adaman-2-

232

ilo; o cuando X e Y son diferentes del hidrógeno, un grupo ciclohexilo.

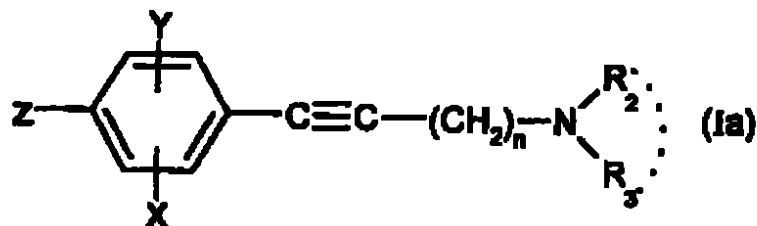
7. Procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual A representa el grupo $-C\equiv C-$ caracterizado porque:

a) o bien, si $n = 1$, se efectúa una reacción de Mannich entre el derivado fenilacetilénico de fórmula:



en la cual R_1 , X e Y son tal como se los ha definido para (I), siendo el formaldehído y la amina (1) HNR_2R_3 , R_2 y R_3 tal como se los ha definido para (I);

b) o bien se efectúa un acoplamiento de Suzuki entre el compuesto de fórmula:



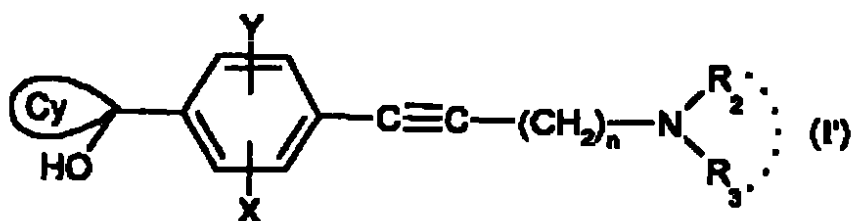
en la cual X, Y, n, R_2 y R_3 son tal como se los ha definido para (I) y Z representa un bromo, un yodo o el grupo trifluorometansulfonato (OTf) y un derivado

borónico (2) de fórmula $R_1-B(OR)_2$ en el cual R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o arilo en presencia de una base y de un catalizador metálico;

- c) o bien cuando R_1 representa un grupo ciclohexilo monosustituido, disustituido, trisustituido o tetrasustituido por un grupo metilo; un grupo cicloheptilo, 4-tetrahidropiraniilo, 4-tetrahidrotiopiraniilo o adamantilo, se efectúa un acoplamiento entre el compuesto (Ia) en el cual Z representa un átomo de yodo o de bromo con la cetona (3) correspondiente a R_1 representada por

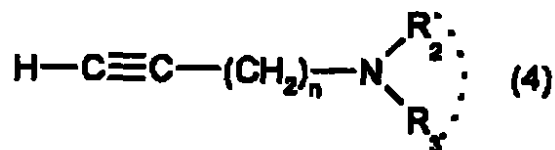


en presencia de una base para obtener intermediariamente el compuesto de fórmula:

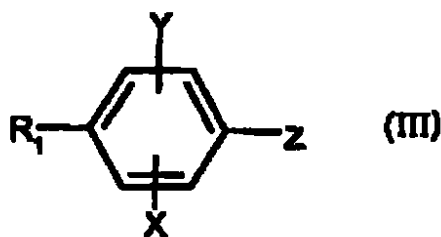


en la cual X, Y, n, R_2 y R_3 son tal como se los ha definido para (I); siendo dicho compuesto (I') reducido en condiciones selectivas;

d) o bien se efectúa una reacción de acoplamiento entre la amina de fórmula:



en la cual n , R_2 y R_3 son tal como se los ha definido para (I) y el compuesto de fórmula:



en la cual R_1 , X e Y son tal como se los ha definido para (I) y Z representa un átomo de bromo, yodo o un grupo trifluorometilsulfonato (triflato o OTf).

8. Procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual A representa el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$, **caracterizado** porque se efectúa una hidrogenación por hidrógeno nascente donde en presencia de ciclohexeno del compuesto (I) en el cual A representa el grupo acetilénico $-\text{C}\equiv\text{C}-$ para preparar el compuesto etilénico (I) en forma de una mezcla de los isómeros Z y E o se efectúa esta hidrogenación en presencia de un catalizador metálico sobre soporte para preparar el compuesto etilénico (I) en forma Z, o también se hace

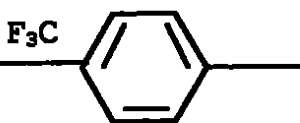
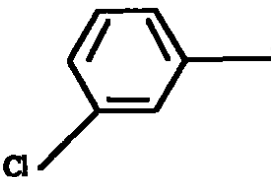
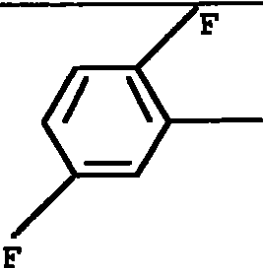
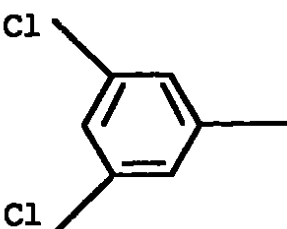
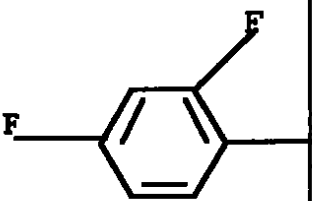
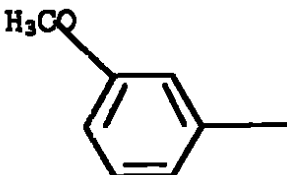
736
235

reaccionar sobre el compuesto (I) en el cual A representa el grupo acetilénico $-C\equiv C-$ un hidruro metálico para preparar el compuesto etilénico (I) en forma E.

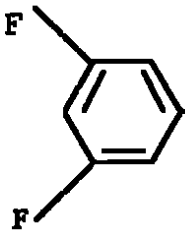
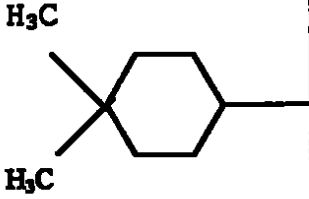
9. Procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual A representa el grupo $-CH_2-CH_2-$, **caracterizado** porque se efectúa una hidrogenación del compuesto (I) en el cual A representa un grupo $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$.
10. Composición farmacéutica que contiene a título de principio activo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
11. Utilización de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento destinado a tratar los trastornos psicóticos.
12. Utilización de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la preparación de un medicamento destinado a tratar los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

73A
236

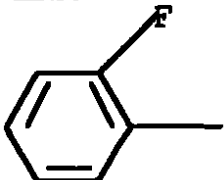
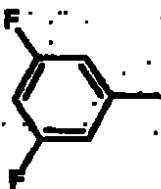
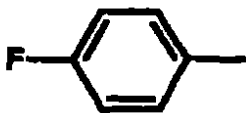
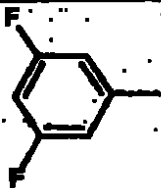
CUADRO 9 Hoja rectificada

EJEMPLO	R ₁	X	Y	F; °C (sal, hidrato)
50		3-Cl	H	141 HCl 0,2 H ₂ O
51		3-Cl	H	147 HCl
52		3-Cl	H	128 HCl
53		3-Cl	H	220 HCl
54		3-Cl	H	158 HCl
55		3-Cl	H	132 HCl

22/237

56	 <chem>Fc1ccccc1F</chem>	H	H	157 HCl
57	 <chem>CC1(C)CCCCC1</chem>	2-Cl	H	150 HCl

CUADRO 11 Hoja rectificada

EJEMPLO	R ₁	X	Y	F; °C (sal)
81		3-Cl	H	176 HCl 0,9 H ₂ O
82		3-Cl	H	195 HCl
83		3-Cl	H	177 HCl
84		3-Cl	5-Cl	210 CF ₃ COOH 0,4 H ₂ O
85		H	H	196 HCl 0,1 H ₂ O

240
239

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 **29 JUIN 2000**

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

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Planche', enclosed within a large, loopy oval stroke.

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIÈGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75000 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75600 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

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

240
4X

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES **2 JUIL 1999**
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL **9908532**
DÉPARTEMENT DE DÉPÔT **31 INPI TOULOUSE**
DATE DE DÉPÔT **02 JUIL 1999**

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE
SANOFI-SYNTHELABO
Département Brevets
195, Route d'Espagne
31036 TOULOUSE Cedex

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention ☐ demande divisionnaire

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

☒ demande initiale
☐ brevet d'invention

n° du pouvoir permanent **PG06744** références du correspondant **1137D/JM/LS/CVE** téléphone **0561162296**

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)

Nouveaux dérivés du benzène, un procédé pour leur préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN

code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

SANOFI-SYNTHELABO

**I.N.P.I. PARIS
D.B**

Forme juridique

**06/07/1999
234 149**

S.A

9908532

Nationalité (s) **Française**

Adresse (s) complète (s)

**174, Avenue de France
75013 PARIS**

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)

MERLIER JOSIANE

SIGNATURE DU DÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DEPARTEMENT DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg 1137D/JM/LS/CVE
75800 Paris Cédex 08
Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

99.08532

TITRE DE L'INVENTION: Nouveaux dérivés du benzène, un procédé pour leur préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

SANOFI-SYNTHELABO

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

1- BOIGEGRAIN Robert
Chemin de Péret
34820 ASSAS
FRANCE

5- VERNIERES Jean-Claude
rue Sabatier Garat
31600 MURET
FRANCE

2- LAIR Pierre
15, impasse des chevreuils
31120 GOYRANS
FRANCE

3- PAUL Raymond
75, rue des Chanterelles
34980 SAINT GELY DU FESC
FRANCE

4- PONCELET Martine
Le Rey
34270 VALFLAUNES
FRANCE

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire



1er juillet 1999 MERLIER Josiane

241

DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDICATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
52, 58				11-05-00	EML, 19 MAI 2000

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article R.612-36 du code de la Propriété Intellectuelle, est signalé par la mention «R.M.» (revendications modifiées).

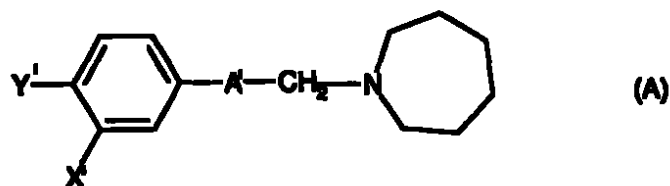
100 010 010000

La présente invention concerne des dérivés du benzène comprenant une amine cyclique se liant spécifiquement aux récepteurs sigma, notamment à ceux du système nerveux central, un procédé pour la préparation de ces composés et leur utilisation dans des compositions pharmaceutiques et plus particulièrement en tant qu'antipsychotiques.

Les récepteurs sigma ont été mis en évidence à l'aide de plusieurs ligands. En premier lieu, on peut citer des composés opiacés, les 6,7-benzomorphans ou SKF-10,047, plus particulièrement le composé chirale (+) SKF-10,047 (W. R. Martin *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1976, 197, 517-532 ; B. R. Martin *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1984, 231, 539-544). Parmi ces composés, les plus utilisés sont la (+) N-allylnormétazocine ou (+) NANM et la (+) pentazocine. Un neuroleptique, l'halopéridol, est également un ligand des récepteurs sigma, ainsi que le (+) 3-(3-hydroxyphényl)-1-propylpipéridine ou (+) 3-PPP (B. L. Largent *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1984, 81, 4983-4987).

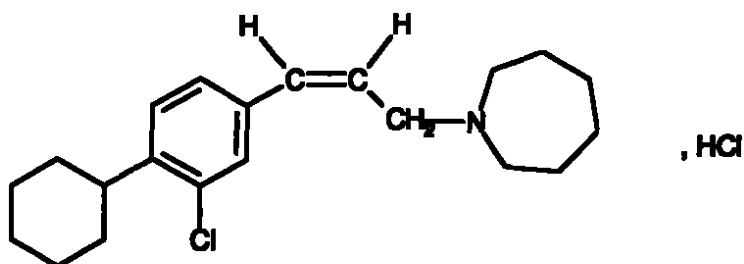
Le brevet US 4,709,094 décrit des dérivés de la guanidine très actifs comme ligands spécifiques des récepteurs sigma, plus particulièrement on peut citer la di-(o-tolyl) guanidine ou DTG. La distribution anatomique des récepteurs sigma dans le cerveau a été étudiée par autoradiographie, après marquage de ces récepteurs par la DTG selon E. Weber *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1986, 83, 8784-8788, ainsi que par les ligands (+) SKF-10,047 et (+) 3-PPP selon B. L. Largent *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. USA 1986, 238, 739-748. L'étude par autoradiographie a permis d'identifier nettement les récepteurs sigma du cerveau et de les distinguer des autres récepteurs des opiacés, ainsi que ceux de la phencyclidine. Les récepteurs sigma sont particulièrement abondants dans le système nerveux central et concentrés dans le tronc cérébral, le système limbique et les régions impliquées dans la régulation des émotions. On trouve également des récepteurs sigma dans différents tissus périphériques. Ainsi, on distingue deux sortes de récepteurs sigma. Les ligands de type (+) SKF-10,047 se fixent sélectivement sur les récepteurs sigma-1 alors que d'autres ligands comme la DTG, l'halopéridol ou la (+) 3-PPP présentent une grande affinité à la fois pour les récepteurs sigma-1 et sigma-2.

Le brevet EP 461 986 décrit des composés de formule :



se liant sélectivement aux récepteurs sigma et possédant une activité antipsychotique.

Parmi cette série de composés, le chlorhydrate de 1-[3-(3-chloro-4-cyclohexylphényl)allyl]azépane, (Z) de formule :



également appelé SR 31742A , a particulièrement été étudié. On pourra se référer par exemple à *Neuropharmacology* 1993, 32 (6), 605-615 et *Eur. J. Pharmacol.* 1993, 231 (3), 465-467.

Le SR 31742A ainsi que tous les composés de formule (A) ont cependant une propriété spécifique qui pourrait être considérée comme un inconvénient. Il s'agit d'une propriété apparaissant lors de la métabolisation : la dépendance au cytochrome nommé CYP 2D6.

En 1957, pour la première fois, on a envisagé que des différences héréditaires pouvaient être responsables des variations de réponse face aux médicaments.

Le métabolisme oxydatif montre des variations importantes selon les individus et les races. Les recherches effectuées ces 15 dernières années ont montrées que les variations de l'expression fonctionnelle de la famille du cytochrome P450 (CYP) multigénique est à l'origine de ces différences. Seulement quelques isoformes du cytochrome P450 parmi celles déjà caractérisées chez l'homme ont un rôle dans le métabolisme oxydatif des médicaments. On pourra se référer à *Xenobiotica* 1986, 16, 367-378. Jusqu'à présent les CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 2C19, CYP 2E1 et CYP 3A4 ont été identifiés pour leur importance clinique. Actuellement, on estime que les CYP 3A4, CYP 2D6 et CYP 2C9 sont responsables à eux seuls (et à des degrés variables) de 90% du métabolisme d'oxydation des médicaments. Bien que l'expression fonctionnelle de ces isoformes soient régulée et influencée par un bon nombre de facteurs environnementaux, physiologiques, les facteurs génétiques ont l'influence la plus marquée, ce qui souligne le rôle important que joue le polymorphisme dans l'oxydation des médicaments. Un certain nombre de ces polymorphismes ont été étudiés (particulièrement ceux du CYP 2C19 et du CYP 2D6). Plus particulièrement, l'importance clinique du polymorphisme du CYP 2D6 dans la 4-hydroxylation de la debrisoquine a été démontrée (*Clin. Pharmacol. Ther.* 1991, 50, 233-238). Le polymorphisme génétique du CYP 2D6 est responsable du métabolisme problématique de plus de 30 médicaments importants et affecte jusqu'à 10% de la population caucasienne (métaboliseurs lents). Il a été maintenant montré que cette

isoforme contrôle la biotransformation de médicaments comme les anti-arythmiques, les β -bloquants, les anti-hypertenseurs, les antilanginaux, les neuroleptiques et les antidépresseurs. A part quelques exceptions, ces médicaments sont utilisés en médecine psychiatrique et cardio-vasculaire pour le traitement à long terme.

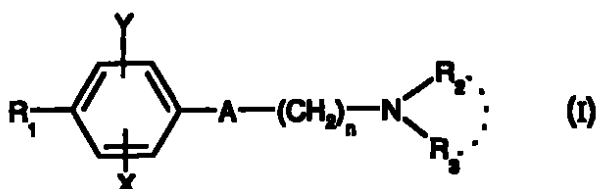
- 5 Les conséquences pharmacocinétiques sont surtout d'ordre quantitatif : les sujets métaboliseurs lents ont un taux de produit inchangé plus élevé que les autres. Ces différences quantitatives ont un impact clinique considérable pour les molécules qui ont un index thérapeutique réduit.

La génétique influence donc fortement les différences d'efficacité et d'effets secondaires observés selon les individus. Ainsi, il est important de déterminer si le métabolisme d'un médicament peut-être modifié en cas de déficience génétique d'un enzyme.

Le SR 31742 est largement métabolisé aussi bien par des fractions microsomaux hépatiques humaines que par les hépatocytes humains. La principale réaction d'oxydation est la 3-hydroxylation du groupe cyclohexyle, catalysée par le CYP 2D6. *In vivo*, les études cliniques menées sur des "métaboliseurs lents et rapides" ont permis de confirmer le rôle déterminant du CYP 2D6 dans l'élimination du SR 31742 et les conséquences de l'état génétique du CYP 2D6 sur la tolérance du SR 31742 chez des malades volontaires suivant un traitement par voie orale, unique ou répété.

20 Il a été maintenant trouvé, selon la présente invention, de nouveaux dérivés du benzène affins pour les récepteurs sigma notamment ceux du système nerveux central, pourvus d'une activité antipsychotique mais ayant un taux de métabolisation beaucoup plus bas et une implication nulle ou très faible du CYP 2D6 dans le processus d'oxydation.

25 Ainsi selon l'un de ses aspects, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- A représente un groupe choisi parmi les suivants :

30 $-\text{C}\equiv\text{C}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

- n est égal à 1 ou 2 ;

- X représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de fluor ou un groupe méthyle ou méthoxy ;

- Y représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore ou de fluor ;
- R₁ représente un groupe cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe phényle monosubstitué ou disubstitué par un atome de fluor ou de chlore ou par un groupe méthoxy ou trifluorométhyle ; un groupe cycloheptyle, *tert*-butyle, dicyclopropylméthyle, bicyclo[3.2.1]octanyle, 4-tétrahydropyranyle, 4-tétrahydrothiopyranyle ou adamantyle 1 ou 2 ; ou R₁ représente un groupe phényle étant entendu que dans ce cas X ou Y est différent de l'hydrogène ; ou bien R₁ représente un groupe cyclohexyle étant entendu que dans ce cas X et Y sont différents de l'hydrogène ;
- 10 - R₂ et R₃ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés une amine cyclique comprenant 5 à 7 chaînons ; un groupe morpholinye éventuellement substitué en position 3 et 5 par un méthyle ; ou un groupe 4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridinye éventuellement substitué sur le phényle par un halogène ou un groupe trifluorométhyle, (C₁-C₄)alkyle ou (C₁-C₄)alcoxy ;
- 15 et les sels d'addition de ces composés avec des acides, ainsi que leurs solvats et hydrates.

Par alkyle, on entend un radical monovalent hydrocarboné, saturé, linéaire ou ramifié.

Par (C₁-C₄)alkyle, on entend un radical alkyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone.

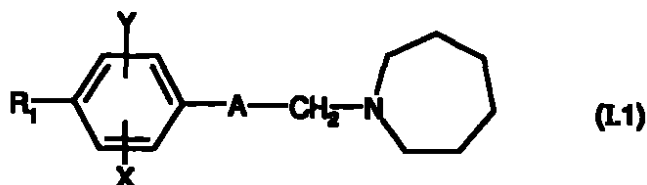
- 20 Par alcoxy, on entend un radical O-alkyle.

Parmi ces composés de formule (I), on préfère ceux dans lesquels :

- A représente un groupe choisi parmi les suivants :
 $-\text{C}\equiv\text{C}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
- n est égal à 1 ;
- 25 - X représente un atome d'hydrogène, de chlore ou un groupe méthyle ;
- Y représente un atome d'hydrogène ou de chlore ;
- R₁ représente un groupe cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe phényle monosubstitué ou disubstitué par un atome de fluor ou de chlore ou par un groupe méthoxy ou trifluorométhyle ; un groupe *tert*-butyle ou adamantyle 1 ou 2 ; ou R₁ représente un
- 30 groupe phényle étant entendu que dans ce cas X ou Y sont différents de l'hydrogène ; ou bien R₁ représente un groupe cyclohexyle étant entendu que dans ce cas X et Y sont différents de l'hydrogène ;
- R₂ et R₃ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés une amine cyclique
- 35 comprenant 5 à 7 chaînons ;

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables ainsi que leurs solvats et hydrates.

Parmi ces derniers composés de formule (I), on préfère particulièrement les composés de formule :



5

dans laquelle :

- A représente un groupe choisi parmi les suivants :

$-\text{C}\equiv\text{C}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

- X représente un atome d'hydrogène ou de chlore ;

10

- Y représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore ;

- R_1 représente un cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe phényle substitué par un atome de chlore, un groupe méthoxy ou un ou deux atomes de fluor ; un groupe *tert*-butyle ou adamantyle 1 ou 2 ; R_1 représente un groupe cyclohexyle ou phényle étant entendu

15

que dans ce cas X et Y sont différents de l'hydrogène ;

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates.

Parmi ces derniers composés (I.1), on préfère les composés dans lesquels A représente le groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$ en particulier de configuration (Z).

20

Sont également préférés les composés de formule (I.1) dans lesquels X représente un atome de chlore de préférence en position 3 du phényle et Y représente un atome d'hydrogène et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates.

Particulièrement, on préfère les composés de formule (I.1) dans lesquels R_1 représente un groupe 3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyle ou 4,4-diméthylcyclohexyle, un

25

groupe phényle monosubstitué ou disubstitué par un atome de fluor ou substitué en position 4 par un atome de chlore ; ou un groupe adamantan-2-yle ; ou lorsque X et Y sont différents de l'hydrogène, un groupe cyclohexyle ; et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates.

30

Particulièrement préférés sont les composés suivants :

- 1-[(Z)-3-(2-Chloro-3'-fluorobiphényl-4-yl)propen-2-yl]azépane ;

244

- 1-[(Z)-3-(2-Chloro-3'-5'-difluorobiphényl-4-yl)prop-2-ynyl]azépane ; ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, leurs solvats et hydrates.

Les sels des composés selon l'invention sont préparés selon des techniques bien connues de l'homme de l'art.

- 5 Les sels des composés de formule (I) selon la présente invention comprennent ceux avec des acides minéraux ou organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), ainsi que des sels pharmaceutiquement acceptables. En tant qu'acide approprié, on peut citer : l'acide picrique, l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide tartrique, un acide dibenzoyltartrique, un acide mandélique ou un acide camphosulfonique, et ceux qui forment des sels physiologiquement acceptables, tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le maléate, le fumarate, le 2-naphtalènesulfonate, le paratoluènesulfonate. Parmi les sels des composés de formule (I), on préfère tout
- 10 particulièrement les chlorhydrates.

Lorsqu'un composé selon l'invention présente un ou plusieurs carbones asymétriques, les isomères optiques de ce composé font partie intégrante de l'invention.

Lorsqu'un composé selon l'invention présente une stéréoisomérisation par exemple de type axial-équatorial ou de type Z-E, l'invention comprend tous les stéréoisomères de ce

20 composé.

La présente invention comprend les composés de formule (I) sous forme d'isomères purs mais également sous forme de mélange d'isomères en proportion quelconque. Les composés (I) sont isolés sous forme d'isomères purs par les techniques classiques de séparation : on pourra utiliser, par exemple des recristallisations fractionnées d'un sel du racémique avec un acide ou une base optiquement active dont le principe est bien connu ou les techniques classiques de chromatographies sur phase chirale ou non chirale, par exemple, on pourra utiliser la séparation sur gel de silice ou silice greffée C₁₈ en éluant avec des mélanges tels que solvants chloré/alcool.

- 25 Les composés de formule (I) ci-dessus comprennent également ceux dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène, de carbone ou d'halogène, notamment de chlore ou de fluor ont été remplacés par leur isotope radioactif par exemple le tritium ou le carbone-14. De tels composés marqués sont utiles dans des travaux de recherche, de métabolisme ou de pharmacocinétique, dans des essais biochimiques en tant que ligand de récepteurs.

- 35 Les groupes fonctionnels éventuellement présents dans la molécule des composés de formule (I) et dans les intermédiaires réactionnels peuvent être protégés, soit sous

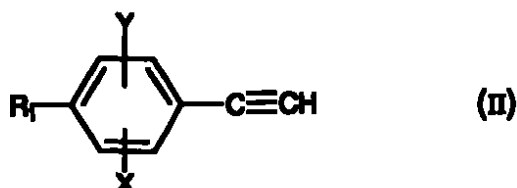
forme permanente soit sous forme temporaire, par des groupes protecteurs qui assurent une synthèse univoque des composés attendus. Les réactions de protection et déprotection sont effectuées selon des techniques bien connues de l'homme de l'art. Par groupe protecteur temporaire des amines, alcools, phénolthiols ou des acides carboxyliques on entend les groupes protecteurs tels que ceux décrits dans Protective Groups in Organic Synthesis, Greene T.W. et Wuts P.G.M., ed. John Wiley et Sons, 1991 et dans Protecting Groups, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag.

L'homme de l'art sera à même de choisir les groupes protecteurs appropriés. Les composés de formule (I) peuvent comporter des groupes précurseurs d'autres fonctions qui sont générées ultérieurement en une ou plusieurs étapes.

La présente invention a également pour objet un procédé pour la préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que :

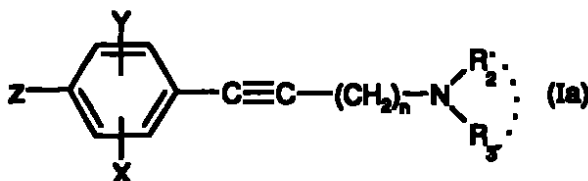
1) dans le cas où A représente le groupement $-\text{C}\equiv\text{C}-$:

a) soit, si $n = 1$, on effectue une réaction de Mannich entre le dérivé phénylacétylénique de formule :



dans laquelle R_1 , X et Y sont tels que définis pour (I), le formaldéhyde et l'amine (1) HNR_2R_3 , R_2 et R_3 étant tels que définis pour (I) ;

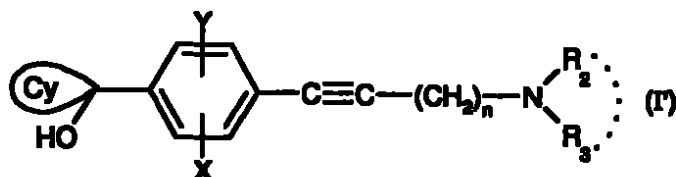
b) soit on effectue un couplage de Suzuki entre le composé de formule :



dans laquelle X, Y, n, R_2 et R_3 sont tels que définis pour (I) et Z représente un brome, un iode ou le groupe trifluorométhanesulfonate (OTf) et un dérivé boronique (2) de formule $R_1\text{-B(OR)}_2$ dans lequel R représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou aryle en présence d'une base et d'un catalyseur métallique ;

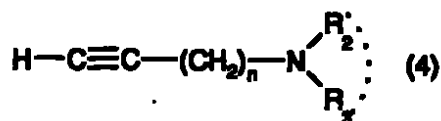
c) soit lorsque R_1 représente un groupe cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe cycloheptyle, 4-tétrahydropyranyle, 4-tétrahydrothiopyranyle ou adamantyle, on effectue un couplage entre le composé (Ia) dans lequel Z représente un atome d'iode ou de brome avec la cétone (3) correspondant à R_1 représentée par  en présence d'une

base pour obtenir intermédiairement le composé de formule :

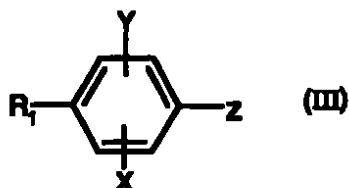


dans laquelle X, Y, n, R₂ et R₃ sont tels que définis pour (I) ; ledit composé (I) étant ensuite réduit dans des conditions sélectives ;

- 5 d) soit on effectue une réaction de couplage entre l'amine de formule :



dans laquelle n, R₂ et R₃ sont tels que définis pour (I) et le composé de formule :



- 10 dans laquelle R₁, X et Y sont tels que définis pour (I) et Z représente un atome de brome, iode ou un groupe trifluorométhylsulfonate (triflate ou OTf) ;

- 2) dans le cas où A représente le groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$, on effectue une hydrogénation par l'hydrogène naissant où en présence de cyclohexène du composé (I) dans lequel A représente le groupe acétylénique $-\text{C}\equiv\text{C}-$ pour préparer le composé éthylénique (I) sous forme d'un mélange des isomères Z et E ou on effectue cette hydrogénation en présence d'un catalyseur métallique sur support pour préparer le composé éthylénique (I) sous forme Z, ou encore on fait réagir sur le composé (I) dans lequel A représente le groupe acétylénique $-\text{C}\equiv\text{C}-$ un hydruure métallique pour préparer le composé éthylénique (I) sous forme E;

- 3) dans le cas où A représente le groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, on effectue une hydrogénation du composé (I) dans lequel A représente un groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

- A l'étape 1a du procédé selon l'invention, on procède à chaud, de préférence à une température comprise entre 80 et 90°C, dans un solvant polaire tel que le 1,2-diméthoxyéthane ou le 1,4-dioxane. Pour faciliter la réaction de condensation, on peut utiliser un catalyseur par exemple un sel métallique tel que le chlorure de cuivre II ou le chlorure de cuivre III.

127

A l'étape 1b du procédé, le couplage de Suzuki est de préférence effectué entre un composé (Ia) dans lequel Z représente OTf et le dérivé boronique (2) de formule $R_1-B(OH)_2$. La réaction est effectuée en présence d'une base, comme les hydroxydes, alcoxydes, phosphates ou carbonates alcalins ou alcalino terreux plus particulièrement le phosphate de potassium ou le carbonate de sodium. La réaction est effectuée en présence d'un catalyseur métallique, par exemple un catalyseur au cuivre, à l'étain ou de préférence au palladium tel que le tétrakis(triphénylphosphine)palladium éventuellement avec un halogénure du type chlorure de lithium jouant le rôle de cocatalyseur. On opère à chaud, à une température comprise entre 60 et 80°C dans un solvant inerte comme le toluène ou le 1,2-diméthoxyéthane ou de préférence en milieu biphasique toluène/solution aqueuse avec éventuellement une partie d'alcool comme l'éthanol.

Le couplage de Suzuki a été étudié dans de nombreuses publications comme par exemple Synth. Commun. 1981, 11 (7), 513-519 et J. Org. Chem. 1993, 58 (8), 2201-2208. Les acides boroniques (2) $R_1-B(OH)_2$ sont commerciaux ou synthétisés de façon classique à partir des dérivés halogénés correspondants de préférence bromés R_1Br par action par exemple du triméthylborate en présence d'une base comme le *tert*-butyllithium.

A l'étape 1c, le couplage est de préférence effectué sur un composé (Ia) dans lequel Z représente un atome de brome, en présence d'une base comme le *n*-butyllithium dans un solvant inerte de préférence le éther diéthylique à basse température, -80 à -70°C étant la gamme de température préférée. La réduction de (I') en (I) est effectuée dans des conditions sélectives par exemple selon la méthode décrite dans Tetrahedron, 1995, 51, 11043-11062 par action du chlorotriméthylsilane et de l'iodure de sodium dans un mélange acétonitrile/solvant chloré comme le dichlorométhane suivie d'un traitement à l'acide acétique en présence de zinc ou encore par action d'acide iodhydrique ou par hydrogénation ionique par action de tétraborohydruure de sodium dans l'acide triflique.

A l'étape 1d du procédé, le couplage est effectué en présence d'un catalyseur au palladium, d'une ou plusieurs amines tertiaires et éventuellement de chlorure de lithium. On préférera utiliser un composé (III) dans lequel Z représente un triflate et on opérera en présence d'un catalyseur au palladium du type tétrakis(triphénylphosphine)palladium ou dichlorodi(triphénylphosphine)palladium et éventuellement d'un cocatalyseur comme l'iodure de cuivre. Dans le cas où Z représente un triflate, on utilisera également le chlorure de lithium. Ce couplage est de préférence effectué en présence de triéthylamine et de pyridine à reflux du mélange réactionnel. Pour ce type

de couplage, appelé couplage de Sonogashira, on pourra se référer à J. Org. Chem. 1993, 58, 7368-7376 et 1998, 63, 1109-1118 ; Syn. Lett. 1995, 1115-1116 et Synthesis, 1997, 981.

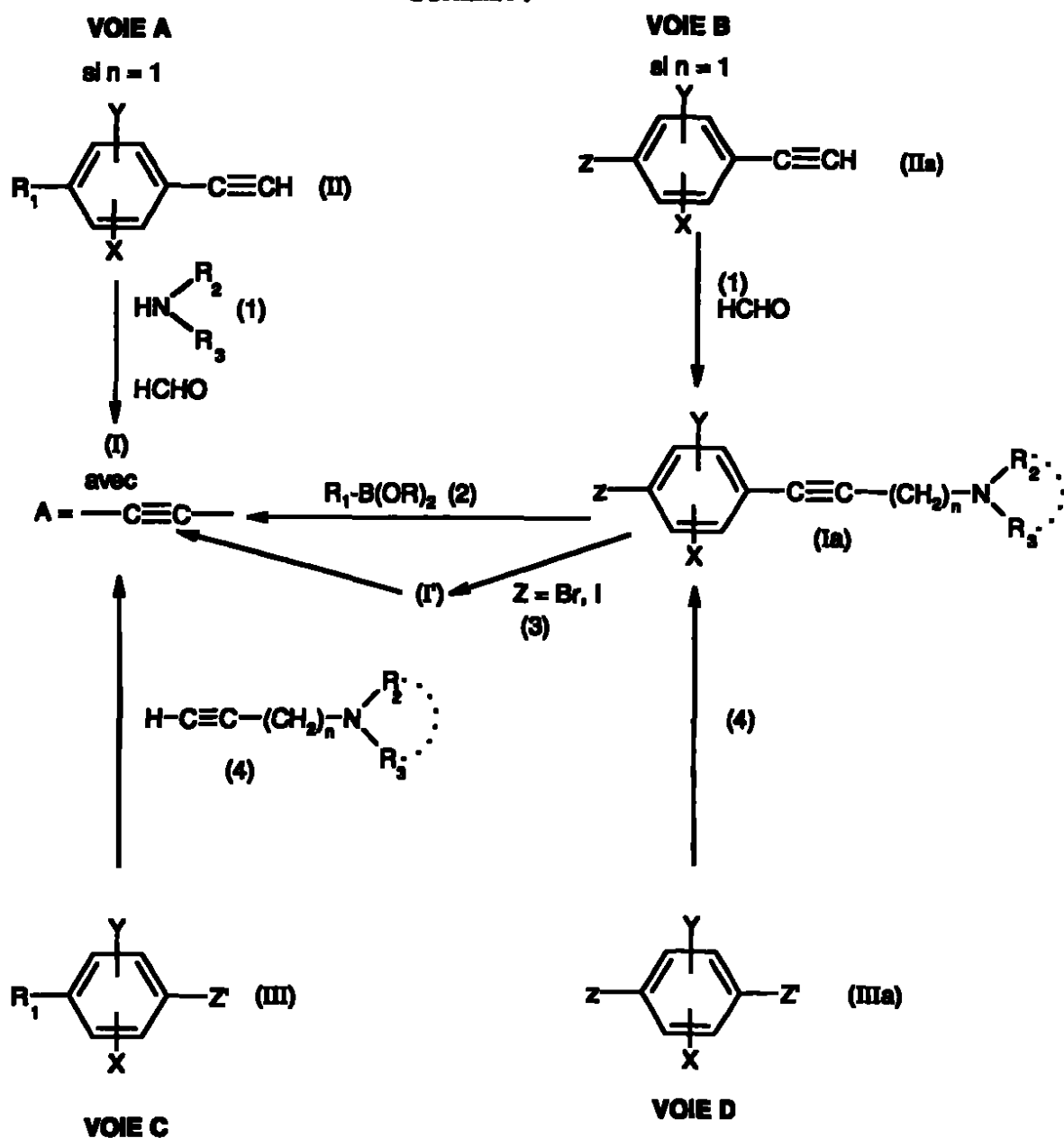
- Pour préparer les composés (I) dans lesquels A représente le groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$ sous
- 5 forme Z, on effectue en général l'hydrogénation en présence de cyclohexène et d'un catalyseur métallique sur support, tel que le palladium sur sulfate de baryum ou carbonate de calcium ou le nickel de Raney ou de préférence le catalyseur de Lindlar, dans un solvant inerte pour la réaction, comme l'éther de pétrole ou un solvant alcoolique. Pour préparer les composés (I) sous forme E, on préfère utiliser comme
- 10 hydrure métallique l'hydrure de diisobutylammonium (DIBALH) dans un solvant inerte comme le toluène.

- Pour préparer les composés (I) dans lesquels A représente le groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ l'hydrogénation est en général réalisée dans un alcool par exemple l'éthanol, en présence d'un catalyseur comme l'oxyde de platine ou de préférence le palladium sur
- 15 charbon.

Pour les techniques de réduction des alcènes et alcynes utilisées ci-dessus, on pourra se référer à "Catalytic Hydrogenation. Techniques and Applications in Organic Chemistry", Robert L. Augustine, 1965, Marcel Dekker, Inc. New-York.

- Le procédé général de préparation des composés (I) dans lesquels A représente le
- 20 groupe acétylénique $-\text{C}\equiv\text{C}-$ est décrit dans le SCHEMA 1 ci-après :

SCHEMA 1



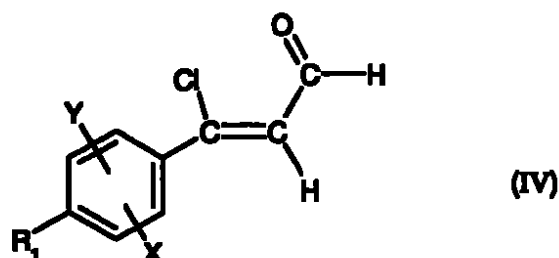
Dans le SCHÉMA 1, $\text{A} = \text{-C}\equiv\text{C-}$, et X, Y, n, R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis pour (I),

R représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou aryle, Z représente un atome
5 de brome, d'iode ou un triflate et Z' représente un triflate lorsque Z représente un
brome ou un iode sinon Z' représente un atome de brome ou d'iode. L'importance de
la nature des substituants Z et Z' dans la réaction de couplage décrite VOIE D sera
détaillée dans ce qui suit.

Le composé (II) est obtenu par traitement en milieu basique de la chloroacroléine de

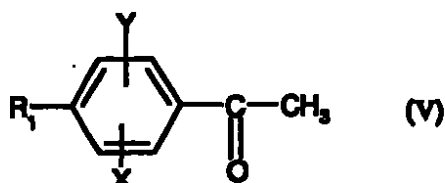
10 formule :

247



dans laquelle X, Y et R₁ sont tels que définis pour (I), de préférence par action de l'hydroxyde de sodium dans un solvant comme le tétrahydrofurane ou de préférence le 1,4-dioxane à la température de reflux du solvant.

- 5 La chloroacroléine (IV) est préparée à partir de l'acétophénone de formule :



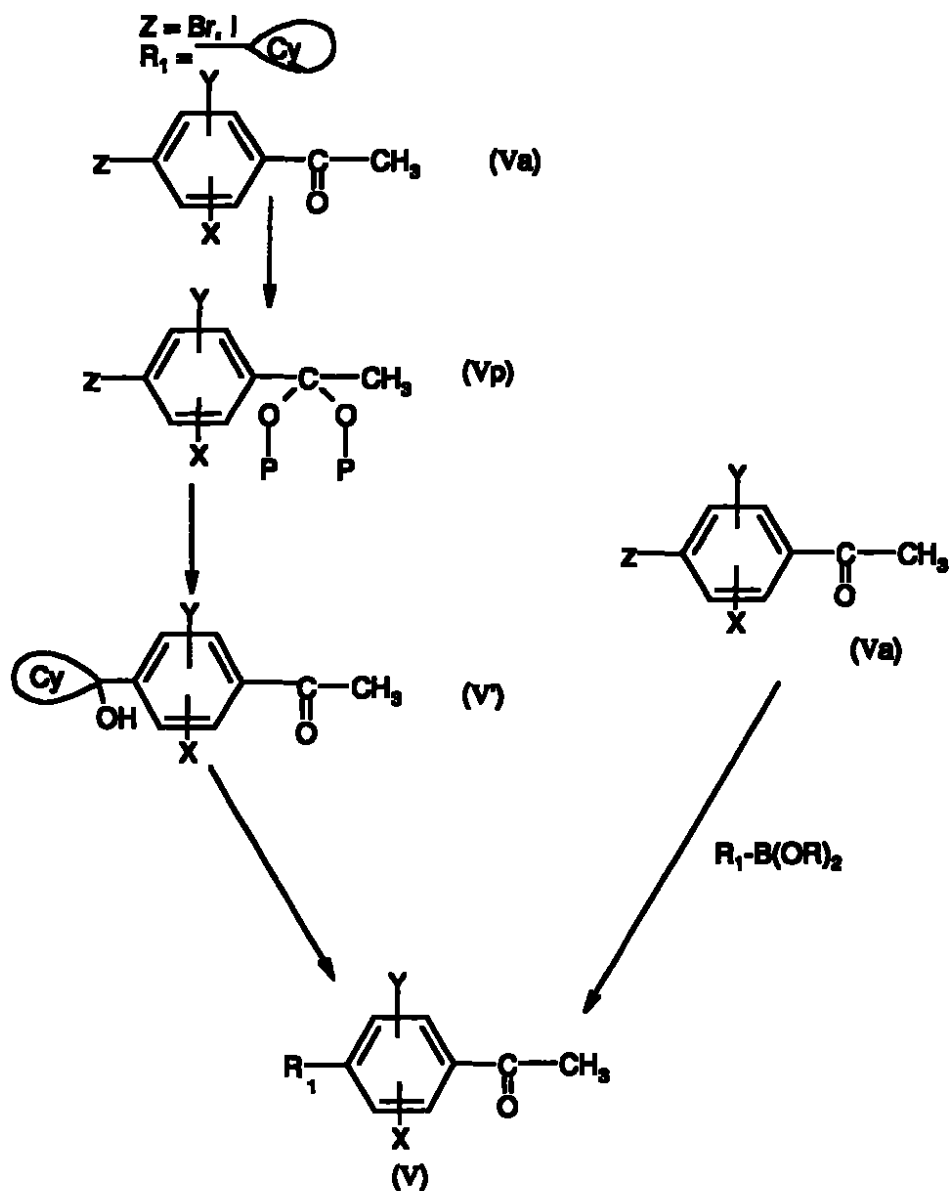
- dans laquelle X, Y et R₁ sont tels que définis pour (I), par action d'un complexe de Vilsmeier. On utilise par exemple le chlorure de (chlorométhylène)diméthylammonium, complexe de Vilsmeier commercial, ou un complexe de Vilsmeier obtenu à partir d'une formamide disubstituée combinée avec le chlorure d'oxalyle, l'oxychlorure de phosphore ou le phosgène. On opère en général dans un solvant chloré ou un éther à une température comprise entre -20 et 40°C. Plus particulièrement, on utilise un complexe de Vilsmeier obtenu à partir du diméthylformamide et du chlorure d'oxalyle dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le 1,2-diméthoxyéthane à des températures comprises entre -10 et 10°C.

Pour ce type de réaction, on pourra se référer par exemple à J. Chem. Soc. (C) 1970, 2484-2488 et Angew. Chem. Internat. Ed. 1963, 2, 98-99.

Les acétophénone (V) sont connues ou préparées selon des méthodes connues telles que celles décrites dans Gazz. Chim. Ital. 1949, 79, 453-457 et J. Am. Chem. Soc. 1947, 69, 1651-1652.

Le SCHEMA 2 illustre les méthodes utilisées pour la préparation des composés (V).

SCHEMA 2

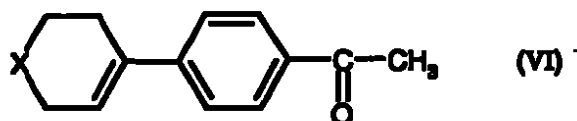


- Dans le SCHEMA 2, X, Y et R₁ sont tels que définis pour (I), Cy est tel que défini précédemment pour (I'), Z représente un atome de brome, d'iode ou OTf, R
- 5 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou aryle et P représente un groupe protecteur de la fonction cétone comme un méthyle.
- Les composés (V) peuvent être obtenus directement à partir des composés (Va) par action du composé boronique R₁-B(OR)₂ (2) comme décrit pour le passage de (Ia) à (I). On peut également protéger la fonction cétone du composé (Va) de manière
- 10 classique par exemple par action d'orthoformate de trialkyle dans l'alcool correspondant en présence d'un acide comme l'acide *para*-toluènesulfonique. On obtient ainsi le composé (Vp)

que l'on fait réagir sur la cétone  dans les conditions décrites pour le

passage de (Ia) à (I'). On déprotège la fonction cétone par hydrolyse en milieu acide pour obtenir le composé (V'). Le dit composé (V') est alors réduit dans les conditions douces décrites pour le passage de (I') à (I).

Dans certains cas, par exemple, lorsque R_1 représente le groupe
5 4,4-diméthylcyclohexyle ou 4-tétrahydropyranyle, on pourra former intermédiairement le composé de formule :



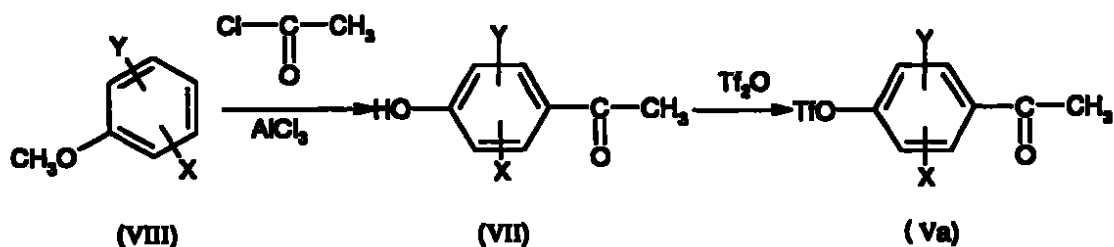
dans laquelle $X = O$ ou $-C(CH_3)_2$ qui conduira, après protection préalable de la fonction cétone, hydrogénation par exemple en présence de palladium sur charbon dans le
10 méthanol, suivie de la déprotection de la fonction cétone, au composé (V) souhaité.

Les composés (V) dans lesquels X et/ou Y est différent de l'hydrogène peuvent être obtenus à partir des composés (V) dans lesquels $X = Y = H$ par des méthodes connues de l'homme de l'art. Par exemple, dans le cas où X et/ou Y représente un atome de chlore, on effectue la chloration du noyau aromatique par action de chlore
15 gazeux en présence d'un acide de Lewis de préférence le trichlorure d'aluminium, dans un solvant chloré comme le dichlorométhane, de préférence à 0°C.

Les composés (Va) sont commerciaux ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme du métier.

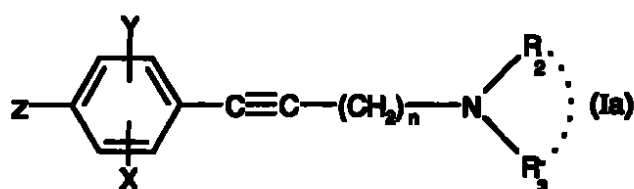
Par exemple, dans le cas où Z représente un triflate, le composé (Va) peut être
20 préparé comme présenté dans le SCHEMA 3 :

SCHEMA 3



Dans le SCHEMA 3, X et Y sont tels que définis pour (I). Les composés (VIII) sont commerciaux ou préparés de manière classique.

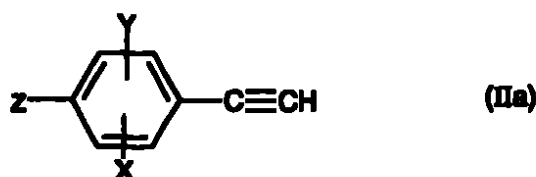
Selon un autre de ses aspects, la présente invention a également pour objet les composés de formule (Ia) :



dans laquelle X, Y, n, R₂ et R₃ sont tels que définis pour (I) et Z représente un atome de brome, d'iode ou OTf. Ces composés sont nouveaux et constituent des intermédiaires clés dans la synthèse des composés (I).

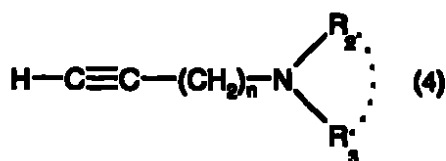
La présente invention concerne également un procédé pour la préparation des dérivés (Ia) caractérisé en ce que :

- soit, lorsque n = 1, on effectue une réaction de Mannich entre le dérivé phénylacétylénique de formule :

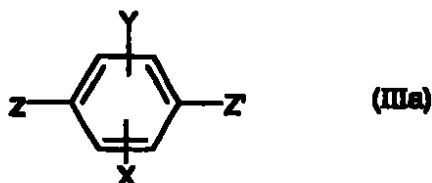


dans laquelle X et Y sont tels que définis pour (I) et Z représente un atome de brome, d'iode ou OTf, le formaldéhyde et l'amine (1) HNR₂R₃ ;

- soit on effectue une réaction de couplage entre l'amine de formule :



dans laquelle R₂, R₃ et n sont tels que définis pour (I) et le dérivé de formule :



dans laquelle X et Y sont tels que définis pour (I), Z représente un atome de brome, d'iode ou un triflate et Z' représente un atome de brome ou d'iode si Z représente un triflate sinon Z' représente un triflate, en présence d'un catalyseur au palladium, d'une ou plusieurs amines tertiaires et éventuellement de chlorure de lithium.

La réaction de Mannich est effectuée dans les mêmes conditions que celles décrites pour le passage de (II) à (I).

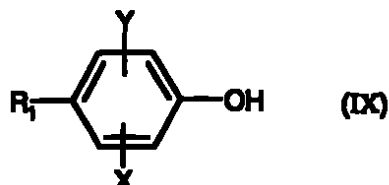
Pour le couplage entre les composés (IIIa) et (4) on utilise une réaction de Sonogashira décrite pour le couplage des composés (III) et (4). Lorsque Z représente

un triflate et Z' un atome de brome ou d'iode, on opère en absence de chlorure de lithium. Par contre, lorsque Z représente un atome de brome ou d'iode et Z' un triflate, on opère en présence de chlorure de lithium. L'utilisation de chlorure de lithium permet d'orienter la réaction de couplage.

- 5 Les propargylamines (4) (cas ou $n = 1$), sont préparées de manière classique par exemple selon Tetrah. Lett. 1989, 30 (13), 1679-1682 à partir de l'amine (1) HNR_2R_3 et du 3-bromopropyne par action du carbonate de potassium dans l'acétonitrile à une température comprise entre 50 et 80°C.

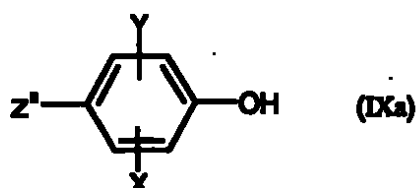
Les composés (III) dans lesquels $Z = \text{OTf}$ sont obtenus classiquement à partir des

- 10 alcools correspondants de formule :



dans laquelle X, Y et R_1 sont tels que définis pour (I), par action de l'anhydride trifluorométhanesulfonique (anhydride triflique) dans la pyridine.

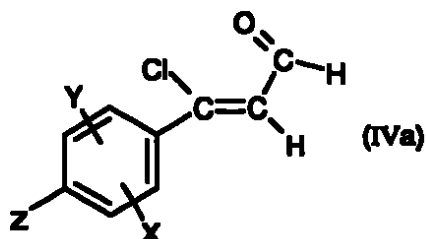
Les alcools (IX) sont eux-mêmes obtenus à partir des composés de formule :



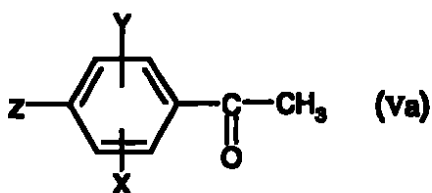
15

dans laquelle Z' représente un atome de brome ou d'iode selon les méthodes décrites précédemment pour le passage de (Ia) à (I) ou de (Va) à (V). Les composés (IXa) sont commerciaux ou préparés selon des techniques bien connues de l'homme de l'art.

- 20 Le composé (IIa) est préparé à partir de la chloroacroléine de formule :



dans laquelle X, Y sont tels que définis pour (I) et Z représente un atome de brome, d'iode ou OTf, elle-même obtenue à partir de l'acétophénone de formule :



dans laquelle X, Y et Z sont tels que définis précédemment pour (IVa) selon les méthodes décrites pour le passage de (IV) à (II) et de (V) à (IV).

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'études biochimiques et pharmacologiques. Les composés de formule (I) ainsi que leurs sels, hydrates et solvats pharmaceutiquement acceptables se lient spécifiquement aux récepteurs sigma, notamment à ceux du système nerveux central.

L'affinité pour les récepteurs sigma-1 a été étudiée *in vitro* sur des membranes de cerveau de cobaye en utilisant la ^3H -(+)-3PPP comme ligand selon De Haven-Hudkins *et al.*, Life Science 1993, 53, 41-48. La (+)-pentazocine se fixe spécifiquement sur les récepteurs sigma-1. On prépare selon les méthodes usuelles un fragment de membrane de cerveau de cobaye. La préparation membranaire (0,3 mg de protéine/ml) est incubée pendant 150 minutes à 37°C en présence de 0,5 nM de ^3H -(+)-pentazocine. La liaison non spécifique est déterminée en présence de 10 μM de (+)-pentazocine. Ensuite on filtre et rince 3 fois les membranes. On analyse la matière filtrée pour déterminer la fraction ^3H -pentazocine spécifiquement liée. Dans ces conditions, les composés de l'invention, dont des exemples suivent, ont des Cl_{50} comprises entre 0,1 nM et 100 nM.

La capacité d'interaction des composés selon l'invention avec les récepteurs sigma-2 a été testée *in vitro* sur des membranes de rate de rat en utilisant comme ligand la ^3H -DTG selon R. Paul *et al.*, Journal of Neuroimmunology 1994, 52, 183-192. La préparation membranaire (1 ml) est incubée avec 2 nM de ^3H -DTG pendant 90 minutes à 20°C. La quantité de liaisons non spécifiques est estimée en présence de 10 μM de DTG ou d'halopéridol. Les membranes sont filtrées, lavées 2 fois et la matière filtrée est analysée pour déterminer la quantité de ^3H -DTG spécifiquement liée. Les composés selon l'invention présentent une activité sigma-2 comprise entre 1 nM et 500 nM.

L'activité sigma-1 a également été étudiée *in vivo* chez la souris avec le modèle des rotations induites par le ligand (+)-3PPP (0,05 $\mu\text{g}/\text{ml}$) selon P. Worms *et al.*, Life Science 1986, 39, 2199-2208. Les composés selon l'invention ont été administrés par voie intrapéritonéale à des doses de 0,25 mg/kg et par voie orale à des doses de 1 mg/kg.

L'activité antipsychotique potentielle des composés de l'invention a été étudiée comme suit selon différents tests décrits dans *Neuropharmacology* 1993, 32 (6), 605-615. Les composés selon l'invention ont été étudiés selon le modèle d'hyperactivité induite chez la souris par l'amphétamine (par voie intrapéritonéale à des doses de 2,5 mg/kg) et par la cocaïne (par voie intrapéritonéale à des doses de 16 mg/kg). Le test d'évitement actif chez le rat a également été utilisé. Ces tests ont montrés l'activité antipsychotiques des composés selon l'invention dont les exemples figurent ci-après. Les composés de l'invention ont également fait l'objet d'études électrophysiologiques montrant qu'il existe une similitude entre les composés selon l'invention et les neuroleptiques classiques, aussi bien après administration unique qu'après administration répétée.

Les composés selon l'invention présentent, d'après les résultats observés lors de ces essais biochimiques et comportementaux une activité antipsychotique.

L'implication du CYP 2D6 peut être mis en évidence par des études de métabolisme *in vitro* utilisant des fractions microsomiales hépatiques humaines. Le concept le plus utilisé est l'inhibition de l'enzyme par son inhibiteur spécifique : la quinidine utilisée à 20 fois son K_i , K_i étant la valeur absolue de la constante d'affinité d'un principe actif.

- ici la quinidine- pour un récepteur et est définie comme suit :
$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{L}{K_d}}$$

avec $\left\{ \begin{array}{l} IC_{50} = \text{concentration qui inhibe 50\% de la liaison du ligand à son récepteur.} \\ L = \text{concentration du ligand dans le test.} \\ K_d = \text{constante d'affinité du ligand pour le récepteur considéré.} \end{array} \right.$

Différents modèles permettent de mettre en évidence, dans une réaction métabolique spécifique, l'implication du CYP 2D6.

20 - On peut utiliser des fractions microsomiales hépatiques humaines qui permettent de métaboliser spécifiquement certains isoformes du cytochrome P450. On pourra se référer à *Biochem. Pharmacol.* 1988, 37, 4389-4397, qui étudie le taux de O-déméthylation du dextométorphan, réaction métabolique spécifique catalysée par le CYP 2D6.

25 - On peut également utiliser des cellules issues d'une isoforme du cytochrome P450 (provenant de GENTEST Corp.). Ces cellules expriment uniquement l'isoforme CYP 2D6.

30 - On met en première culture des hépatocytes humaines qui sont capables d'effectuer des réactions de phase I et II (la 7-méthoxycoumarin est utilisée comme substrat). Les hépatocytes sont incubés avec le produit selon l'invention pendant 24

heures, en présence ou non de quinidine, inhibiteur puissant et sélectif du CYP 2D6. On pourra se référer à J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 321-332.

Les composés selon l'invention ont particulièrement été étudiés comme suit : le dit composé est incubé avec des fractions microsomiales hépatiques humaines et du
5 NADPH (cofacteur des réactions dépendantes du cytochrome P450) en présence ou non de quinidine. En présence de quinidine (utilisée à 20 fois son K_i selon Biochem. Pharmacol. 1988, 37, 4389-4397) la diminution du nombre de métabolites formés peut être associée à l'inhibition de l'isoforme CYP 2D6, ce qui prouve son implication dans la formation spécifique du métabolite. Ces différents tests ont montré que le CYP 2D6
10 a une implication nulle ou très faible dans le processus d'oxydation des composés selon l'invention.

Aucun signe de toxicité n'est observé avec ces composés aux doses pharmacologiquement actives et leur toxicité est donc compatible avec leur utilisation comme médicaments.

15 Les composés de la présente invention sont donc particulièrement intéressants et pourront être utilisés avantageusement comme médicaments, notamment comme anti-psychotiques, pour le traitement des troubles liés à l'ischémie cérébrale et les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.

Les composés de l'invention sont également très intéressants pour leur activité
20 neuroprotectrice, plus particulièrement en ce qui concerne l'apoptose.

Par ailleurs, les composés selon l'invention ont également une activité dans le domaine cardiovasculaire plus particulièrement pour la régulation des troubles du rythme cardiaque.

La présente invention a donc également pour objet des compositions pharmaceutiques
25 contenant une dose efficace d'un composé selon l'invention ou d'un sel, d'un solvat ou d'un hydrate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et des excipients convenables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

30 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique, rectale ou intraoculaire, les principes actifs de formule (I) ci-dessus, ou leurs sels, solvats et hydrates éventuels, peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports
35 pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus. Les formes unitaires

d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intranasale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades, lotions ou collyres.

Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut varier entre 0,02 et 1 mg par kg de poids du corps et par jour.

Chaque dose unitaire peut contenir de 1 à 25 mg, de préférence de 5 à 12 mg, d'ingrédients actifs en combinaison avec un support pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 1 à 100 mg, de préférence de 5 à 60 mg.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique, tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosique, ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élisir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs, ou bien avec des matrices telles qu'un polymère ou une cyclodextrine (patch, formes à libération prolongée).

Les compositions de la présente invention peuvent contenir, à côté des produits de formule (I) ci-dessus ou de leurs sels, solvats et hydrates pharmaceutiquement acceptables, d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles ou maladies indiquées ci-dessus.

Ainsi, la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant plusieurs principes actifs en association dont l'un est un composé selon l'invention.

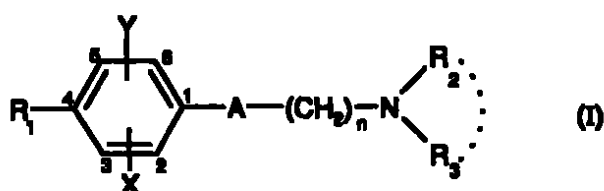
Les PREPARATIONS et EXEMPLES suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Les points de fusion ont été mesurés selon la méthode de Micro-Kofler.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été effectués dans le diméthylsulfoxyde sauf mention contraire, à 200 MHz et les déplacements chimiques sont exprimés en p.p.m. Les abréviations utilisées ci-après sont les suivantes :

s = singulet ; m = multiplet ; d = doublet ; t = triplet ; q = quadruplet.

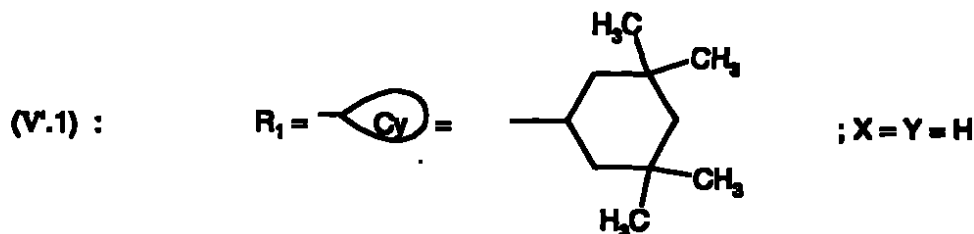
De manière conventionnelle, on numérotera par la suite le groupe phényle des composés (I) de la façon suivante :



Dans les PREPARATIONS et EXEMPLES ci-après, n est égal à 1.

PREPARATION 1**1-Bromo-4-(1,1-diméthoxyéthyl)benzène, composé Vp**(Vp) : $X = Y = H$; $Z = Br$; $P = CH_3$

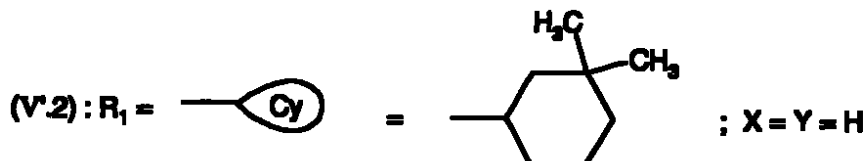
On agite pendant 6 heures à température ambiante un mélange de 19,905 g de
 5 1-(4-bromophényl)éthanone, 101,4 ml de méthanol, 0,22 g d'acide
para-toluènesulfonique hydraté et 19,9 ml de triméthylorthoformate. On neutralise la
 solution avec une solution d'hydroxyde de potassium à 1% dans le méthanol et
 concentre sous pression réduite. On reprend l'huile obtenue avec de l'éther de pétrole,
 élimine le précipité par filtration et évapore le filtrat sous pression réduite. On purifie le
 10 composé Vp par distillation ; rdt = 96% ; $T_{eb} = 82^\circ C$ (sous une pression de 0,003
 mbar).

PREPARATION 2**1-[4-(1-Hydroxy-3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V'.1**

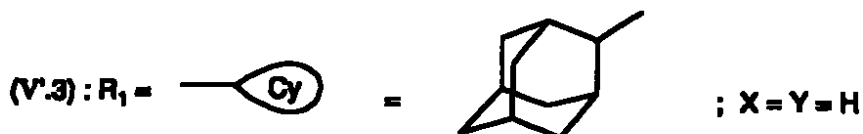
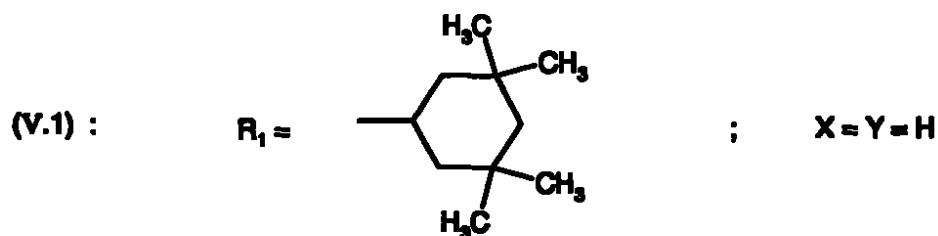
15

A $-78^\circ C$, à une solution de 10 g de 1-bromo-4-(1,1-diméthoxyéthyl)benzène (composé
 Vp) dans 100 ml de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte 27,5 ml d'une solution
 à 1,6 M dans l'hexane de *n*-butyllithium. On agite le mélange réactionnel pendant 2
 heures à cette température. On ajoute en 20 minutes une solution de 6,92 ml de
 20 3,3,5,5-tétraméthylcyclohexanone dans 20 ml de tétrahydrofurane et agite le mélange
 réactionnel à $-78^\circ C$ pendant 1 heure. Après retour à température ambiante on
 additionne 140 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. On
 décante, extrait la phase aqueuse au éther diéthylique, on réunit les phases
 organiques, les sèche sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression
 25 réduite. On purifie l'huile obtenue par chromatographie sur une colonne de gel de silice
 en éluant avec un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle, 95 / 5 (v/v) ; rdt = 88% ;
 $F = 135^\circ C$.

De la même manière, on prépare les composés suivants :

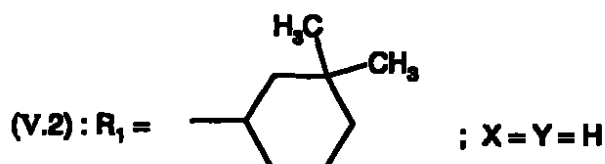
[4-(Hydroxy-3,3-diméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V'.2

F = 99°C.

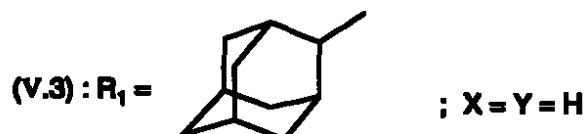
1-[4-(Hydroxyadamantan-2-yl)phényl]éthanone, composé V'.3¹H RMN : 7,9 (d,2H) ; 7,6 (d,2H) ; 4,8 (s,1H) ; 2,6-1,4 (m,18H).**PREPARATION 3****1-[4-(3,3,5,5-Tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V.1**

A une solution de 40,45 g de 1-[4-(hydroxy-3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone (composé V'.1) et de 56,21 g d'iodure de sodium dans 230 ml d'acétonitrile anhydre, on additionne 38,1 ml de chlorotriméthylsilane en 45 minutes. Pendant l'addition, on maintient la température entre 35 et 40°C. Après 2 heures d'agitation, on additionne 40 ml d'acétonitrile et 39,4 ml d'acide acétique. Ensuite, on ajoute par portions 29,4 g de zinc en poudre fine, sous agitation et à température ambiante. On chauffe le mélange réactionnel à reflux sous forte agitation pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, on filtre sur célite puis lave avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium. On concentre la phase organique sous pression réduite et purifie l'huile obtenue par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle, 95/5 (v/v) ; rdt = 68% ; F = 54°C.

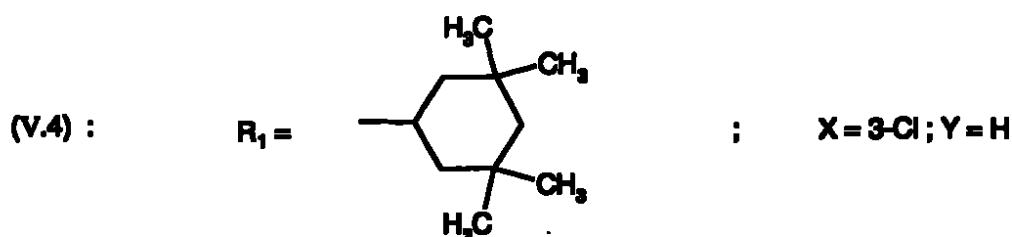
De la même manière, on prépare les composés suivants :

1-[4-(3,3-Diméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V.2

^1H RMN : 7,8 (d,2H) ; 7,2 (d,2H) ; 2,7 (m,1H) ; 2,5 (s,3H) ; 1,8-1,1 (m,8H) ; 1,0 (s,3H) ; 0,9 (s,3H).

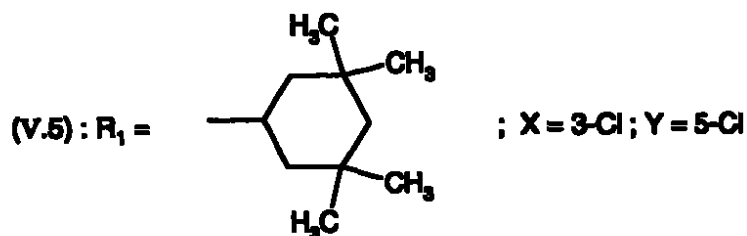
5 1-(4-Adamantan-2-ylphényl)éthanone, composé V.3

F = 75°C.

PREPARATION 4**10 1-[3-Chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V.4**

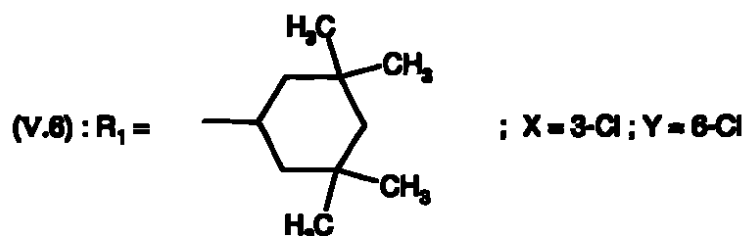
- Sous atmosphère inerte, à 350 ml de dichlorométhane on additionne à 0°C 40,25 g de chlorure d'aluminium puis 5 g de 1-[4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone (composé V.1) en solution dans du dichlorométhane. Après 2 heures d'agitation à 0°C
- 15 on fait barboter dans la réaction 17,1 ml de chlore gazeux ($d = 1,565$, mesuré à l'état liquide à -78°C). Après retour à température ambiante, on additionne au mélange réactionnel un mélange eau / glace. On extrait au dichlorométhane, décante, sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et concentre sous pression réduite. On purifie sur une colonne de gel de silica en éluant avec un mélange cyclohexane /
- 20 dichlorométhane, 7/3 (v/v) ; rdt = 74% ; F = 64°C.

On isole également les composés dichlorés :

1-[3,5-Dichloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V.5

$^1\text{H RMN}$: 7,9 (s,1H) ; 7,8 (s,1H) ; 3,9 (m,1H) ; 2,5 (s,3H) ; 2,1 (m,2H) ; 1,2 (m,4H) ; 1,0 (s,6H) ; 0,9 (s,6H).

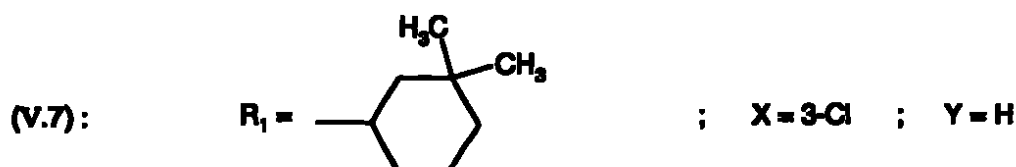
1-[3,6-Dichloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V.6



5 $^1\text{H RMN}$: 7,6 (s,1H) ; 7,2 (s,1H) ; 3,3 (m,1H) ; 2,6 (s,3H) ; 1,5 (m,2H) ; 1,2 (m,4H) ; 1,1 (s,6H) ; 0,9 (s,6H).

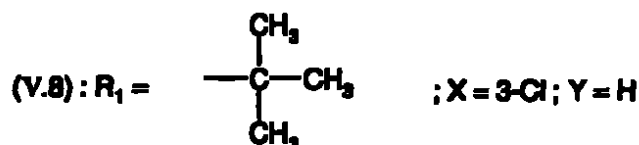
Selon le mode opératoire décrit pour le composé V.4., on isole les composés suivants :

1-[3-Chloro-4-(3,3-diméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V.7



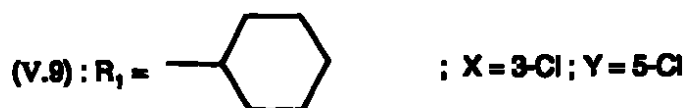
10 $^1\text{H RMN}$: 7,9 (s,1H) ; 7,8 (d,1H) ; 7,4 (d,1H) ; 3,1 (m,1H) ; 2,5 (s,3H) ; 1,8-1,1 (m,8H) ; 0,9 (s,3H) ; 0,8 (s,3H).

1-(3-Chloro-4-tert-butylphényl)éthanone, composé V.8



$^1\text{H RMN}$: 7,8 (s,1H) ; 7,7 (d,1H) ; 7,5 (d,1H) ; 2,5 (s,3H) ; 1,4 (s,9H).

15 **1-(3,5-Chloro-4-cyclohexylphényl)éthanone, composé V.9**



PREPARATION 5

1-[(3-Chloro-4-hydroxy)phényl]éthanone, composé VII.1

20 (VII.1) : X = 3-Cl ; Y = H

Sous atmosphère Inerte, à 63,5 ml de 2-chloro-1-méthoxybenzène dans 500 ml de 1,2-dichloroéthane, on additionne 167 g de trichlorure d'aluminium puis on ajoute goutte à goutte 167 g de chlorure d'acétyle en solution dans 200 ml de 1,2-dichloroéthane. On chauffe le mélange réactionnel à 45°C pendant 48 heures. On

25 verse le mélange réactionnel sur un mélange eau/glace, extrait au dichlorométhane,

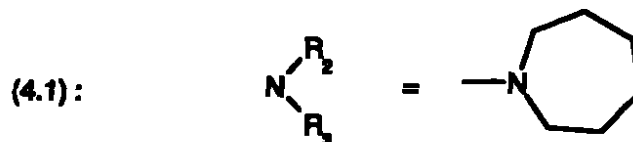
254

évapore les solvants sous pression réduite et purifie le résidu obtenu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle, 90/10 (v/v). On recristallise le composé VII.1 dans le cyclohexane ; F = 107°C.

5

PREPARATION 6

1-Prop-2-ynylazépane, composé 4.1

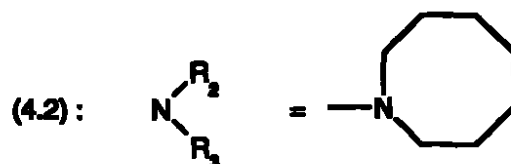


A 20,8 ml d'hexaméthylèneimine et 27,9 g de carbonate de potassium dans 300 ml d'acétonitrile, on additionne goutte à goutte 18,8 ml de 3-bromopropyne à 80%. On chauffe le mélange réactionnel à 50°C pendant 12 heures et 6 heures à 80°C. On filtre, évapore les solvants sous pression réduite. Le composé 4.1 est purifié par distillation ; T_{eb} = 61°C sous une pression de 26,7 Pa.

¹H RMN : 3,3 (s,2H) ; 3,0 (s,1H) ; 2,5 (m,4H) ; 1,5 (m,8H).

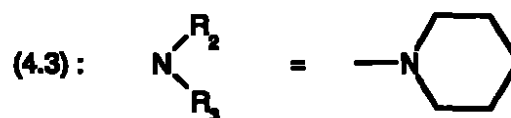
15 De la même manière on prépare:

1-Prop-2-ynylazocane, composé 4.2



¹H RMN : 3,3(s,2H) ; 3,0(s,1H) ; 2,5(m,4H) ; 1,5(m,10H).

1-Prop-2-ynylpipéridine, composé 4.3



20

¹H RMN : 3,2(s,2H) ; 3,1(s,1H) ; 2,3(m,4H) ; 1,5(m,2H) ; 1,3(m,4H).

PREPARATION 7

4-Acétyl-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé Va.1

25 (Va.1) : X = 3-Cl ; Y = H ; Z = OTf

A 0°C, à 26,7 g de 1-[(3-chloro-4-hydroxy)phényl]éthanone (composé VII.1) dans 700 ml de pyridine, on additionne goutte à goutte 26,2 ml d'anhydride triflique. On agite le mélange réactionnel à 0°C pendant 36 heures, évapore les solvants sous pression réduite et reprend le résidu avec une solution 0,1 N d'acide chlorhydrique dans le

dichlorométhane. On décante, sèche les phases organiques sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle, 95/5 (v/v).

- 5 ^1H RMN : 8,2 (s,1H) ; 8,0 (d,1H) ; 7,8 (d,1H).

De la même manière on prépare les composés suivants :

4-Acétyle-2,6-dichlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé Va.2

(Va.2) : X = 3-Cl ; Y = 6-Cl ; Z = OTf

^1H RMN : 8,2 (s,2H) ; 2,6 (s,3H).

- 10 **4-Bromo-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé IIIa.1** à partir du 4-bromo-2-chlorophénol.

(IIIa.1) : X = 3-Cl ; Y = H

^1H RMN : 8,1 (s,1H) ; 7,7 (d,1H) ; 7,6 (d,1H).

4-Bromo-3-chlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé IIIa.2

- 15 (IIIa.2) : X = 2-Cl ; Y = H

^1H RMN : 8,0(m,2H) ; 7,5(d,1H)

4-Bromo-2-méthylphényltrifluorométhanesulfonate, composé IIIa.3

(IIIa.3) : X = 2-CH₃ ; Y = H

^1H RMN : 7,7(s,1H) ; 7,6(d,1H) ; 7,3(d,1H) ; 2,3(s,3H).

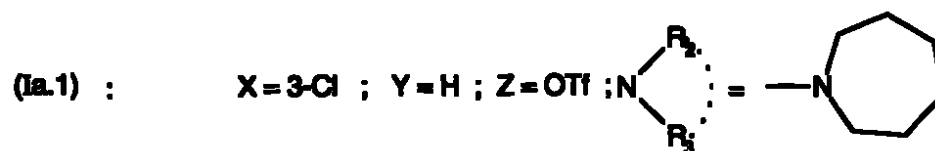
- 20 **4-Bromophényltrifluorométhanesulfonate, composé IIIa.4**

(IIIa.4) : X = Y = H

^1H RMN : 7,8(d,2H) ; 7,4(d,2H).

PREPARATION 8

- 25 **4-[3-(1-Azépanyl)prop-1-ynyl]-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé Ia.1**



- 30 Sous atmosphère inerte, à 4 g de 4-bromo-3-chlorophényltrifluorométhanesulfonate (composé IIIa.1), 0,062 g d'iodure de cuivre, 10 ml de pyridine et 20 ml de triéthylamine, on additionne 1,96 g de 1-prop-2-ynylazépane (composé 4.1) puis 0,457 g du catalyseur dichlorobis(triphénylphosphine)palladium. On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 2 heures, évapore les solvants sous pression

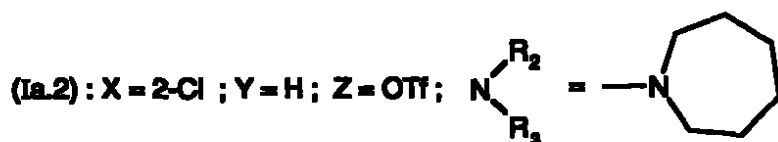
255

réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane ; rdt = 76% ; F = 192°C.

^1H RMN : 7,8 (s, 1H) ; 7,5 (m, 2H) ; 3,6 (s, 2H) ; 2,6 (m, 4H) ; 1,5 (m, 8H).

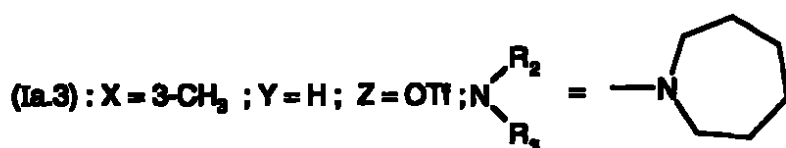
De la même manière, on prépare les composés suivants :

- 5 **4-[3-(1-Azépanyl)prop-1-ynyl]-3-chlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé Ia.2**



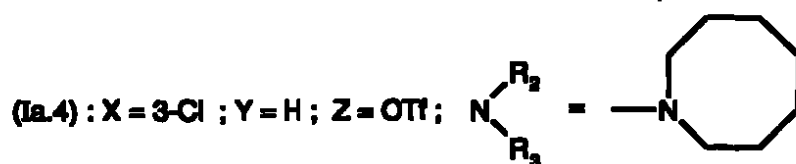
^1H RMN : 7,7 (d, 1H) ; 7,6 (s, 1H) ; 7,3 (d, 1H) ; 3,5 (s, 2H) ; 2,6 (m, 4H) ; 1,5 (m, 8H).

- 10 **4-[3-(1-Azépanyl)prop-1-ynyl]-2-méthylphényltrifluorométhanesulfonate, composé Ia.3**



^1H RMN : 7,5 (s, 1H) ; 7,4 (m, 2H) ; 3,5 (s, 2H) ; 2,6 (m, 4H) ; 2,3 (s, 3H) ; 1,5 (m, 8H).

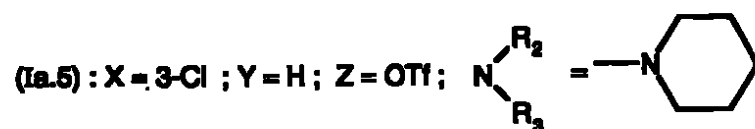
- 4-[3-(1-Azocanyl)prop-1-ynyl]-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé Ia.4**



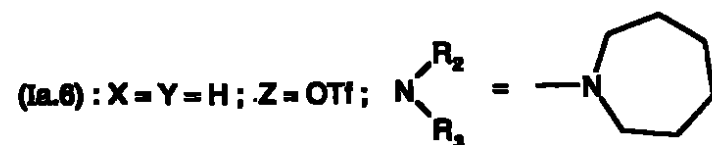
15

^1H RMN : 7,8 (s, 1H) ; 7,5 (m, 2H) ; 3,6 (s, 2H) ; 2,6 (m, 4H) ; 1,5 (m, 10H).

- 4-[3-(1-Pipéridinyl)prop-1-ynyl]-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé Ia.5**

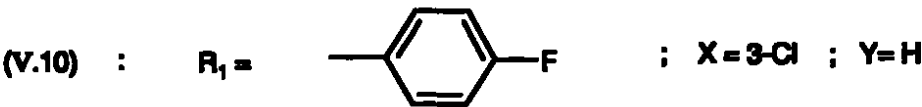
20 ^1H RMN : 7,8 (s, 1H) ; 7,6 (m, 2H) ; 3,5 (s, 2H) ; 2,4 (m, 4H) ; 1,8-1,5 (m, 6H).

- 4-[3-(1-Azépanyl)prop-1-ynyl]phényltrifluorométhanesulfonate, composé Ia.6**



PREPARATION 9

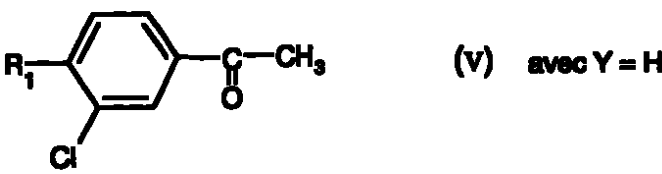
1-[3-Chloro-4-(4-fluorophényl)phényl]éthanone, composé V.10



Sous atmosphère Inerte, on agite à 60°C pendant 8 heures 19,7 g de
5 4-acétyl-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate (composé Va.1), 10 g d'acide
4-fluorobenzèneboronique, 2 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, 17,9 g de
carbonate de sodium dans 84,5 ml d'eau, 591 ml de toluène, 200 ml d'éthanol et
5,51 g de chlorure de lithium. On agite ensuite le mélange réactionnel pendant 12
10 heures à température ambiante. On filtre, évapore les solvants du filtrat sous pression
réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de
silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle, 97/3 (v/v) ; rdt = 94%.
¹H RMN : 8,0 (1H,s) ; 7,9 (1H,d) ; 7,5 (3H,m) ; 7,3 (2H,m) ; 2,6 (3H,s).
De la même manière, on prépare les composés V.11 à V.15 présentés dans le
TABLEAU 1 suivant :

15

TABLEAU 1



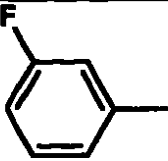
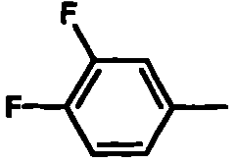
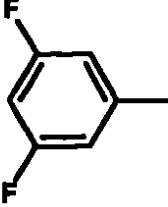
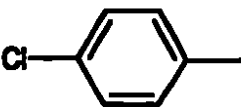
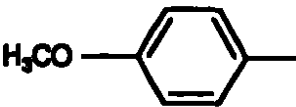
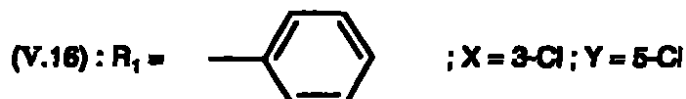
COMPOSE	R ₁	¹ H RMN
V.11		8,1 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,5 (m,2H) ; 7,2 (m,3H) ; 2,6 (s,3H)
V.12		8,0 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,6 (m,3H) ; 7,3 (m,1H) ; 2,6 (s,3H)
V.13		8,0 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,6 (d,1H) ; 7,4-7,1 (m,3H) 2,6 (s,3H)

TABLEAU 1 (suite 1)

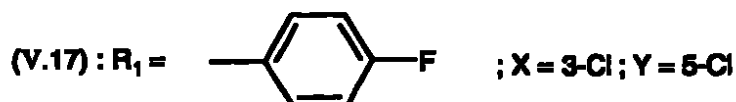
COMPOSE	R ₁	¹ H RMN
V.14		8,0 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,5 (m,5H) ; 2,6 (s,3H)
V.15		8,0 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,5 (d,1H) ; 7,4 (m,2H) ; 7,0 (m,2H) ; 3,8 (s,3H) ; 2,6 (s,3H)

1-(2,6-Dichlorobiphényl-4-yl)éthanone, composé V.16



5 ¹H RMN : 8,0 (s,2H) ; 7,4 (m,3H) ; 7,2 (m,2H) ; 2,6 (s,3H).

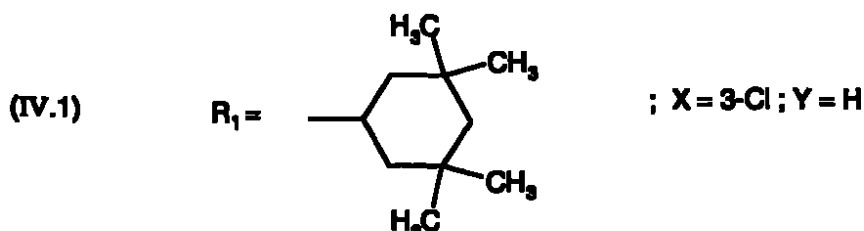
1-(2,6-Dichloro-4'-fluorobiphényl-4-yl)éthanone, composé V.17



¹H RMN : 8,0 (s,2H) ; 7,3 (m,4H) ; 2,6 (s,3H).

10 PREPARATION 10

3-Chloro-3-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]propéanal,
composé IV.1



A une température comprise entre -5 et 2°C, à une solution de 3,72 ml de
15 diméthylformamide et de 20 ml de dichlorométhane anhydre, on ajoute goutte à goutte
3,51 ml de chlorure d'oxalyle, puis agite le mélange réactionnel pendant 30 minutes à
température ambiante. On additionne alors rapidement 3,92 g de
1-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone (composé V.6) en
solution dans 10 ml de dichlorométhane, puis on agite le mélange réactionnel à
20 température ambiante pendant 12 heures. On verse le mélange réactionnel sur un
mélange eau/glacé, puis on ajoute 20 ml d'une solution aqueuse d'éthanoate de

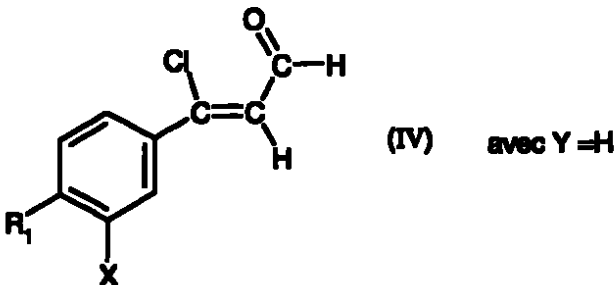
sodium à 2,84 M. On lave avec 50 ml d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium et 50 ml d'eau, décante, sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression réduite. On purifie l'huile obtenue par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange

5 cyclohexane/acétate d'éthyle, 97/3 (v/v).
¹H RMN : 10,2 (d,1H) ; 7,7 (s,1H) ; 7,5 (d,1H) ; 7,3 (d,1H) ; 6,6 (d,1H) ; 3,4 (m,1H) ; 1,5 (m,2H) ; 1,3 (m,4H) ; 1,1 (s,6H) ; 0,9 (s,6H).

De la même manière, on prépare les composés IV.2 à IV.18 présentés dans les TABLEAUX 2 et 3 ci-après :

10

TABLEAU 2



COMPOSE	R ₁	X	F ; °C ou ¹ H RMN
IV.2		H	10,1 (d,1H) ; 7,8 (m,2H); 7,4 (m,2H) ; 6,9 (m,1H); 2,9 (m,1H) ; 1,4-0,8 (18H)
IV.3		H	146
IV.4		H	
IV.5		H	

TABLEAU 2 (suite1)

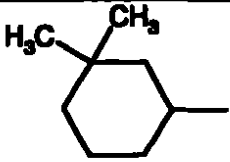
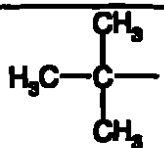
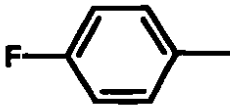
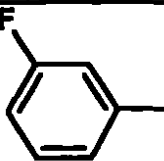
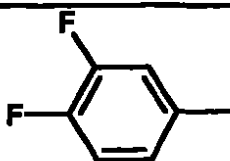
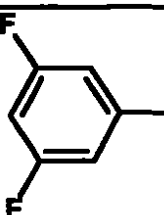
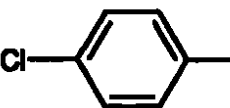
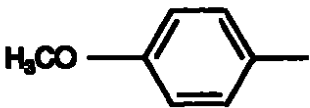
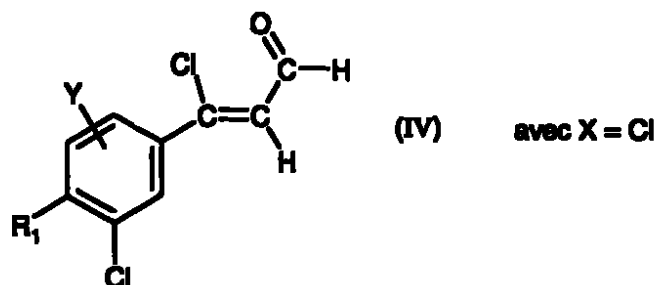
COMPOSE	R ₁	X	F ; °C ou ¹ H RMN
IV.6		Cl	10,0 (d,1H) ; 7,8 (s,1H);7,7(d,1H) 7,4 (d,1H) ; 7,0 (d,1H) ; 3,1(m,1H);1,8-1,1 (m,8H) ; 1,0 (s,3H) ; 0,9 (s,3H)
IV.7		Cl	
IV.8		Cl	139
IV.9		Cl	
IV.10		Cl	
IV.11		Cl	
IV.12		Cl	
IV.13		Cl	10,1 (d,1H) ; 8,0 (s,1H); 7,9 (d,1H) ; 7,6-7,3 (m,3H) ; 7,1 (m,2H) ; 7,0 (d,1H); 3,8 (s,3H)

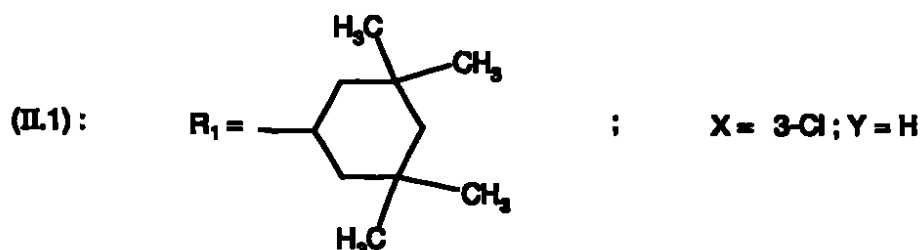
TABLEAU 3



COMPOSE	R ₁	Y	F ; °C ou ¹ H RMN
IV.14		5-Cl	10,1 (d,1H) ; 8,0 (s,1H) ; 7,9 (s,1H) ; 7,1 (d,1H) ; 3,9 (m,1H) ; 2,1 (m,2H) ; 1,3 (m,4H) ; 1,1 (s,6H) ; 0,9 (s,6H)
IV.15		6-Cl	10,0 (d,1H) ; 7,8-7,4 (m,2H) ; 6,6 (d,1H) ; 3,2 (m,1H) ; 1,6-1,2(m,6H) ; 1,0 (s,6H) ; 0,9 (s,6H)
IV.16		5-Cl	
IV.17		5-Cl	108
IV.18		5-Cl	

PREPARATION 11

3-Chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényléthyne, composé II.1.

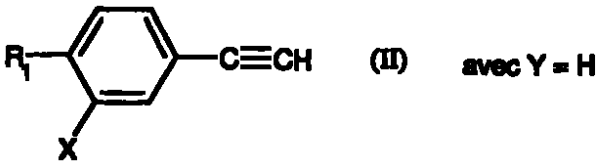


Sous atmosphère inerte et sous forte agitation on dissout 5,3 g d'hydroxyde de sodium dans 150 ml d'eau. On ajoute 80 ml de 1,4-dioxane et chauffe à reflux. On additionne rapidement 15 g de 3-chloro-3-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]propénal (*composé IV.1*) en solution dans 130 ml de 1,4-dioxane et maintient le mélange réactionnel à reflux pendant 1 heure. Après retour à température ambiante on verse le mélange réactionnel sur un grand volume de dichlorométhane. On décante, sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression réduite. On purifie par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec du cyclohexane ; rdt = 80%.

^1H RMN : 7,5 (1H,s) ; 7,3 (2H,m) ; 4,2 (1H,s) ; 3,2 (1H,m) ; 1,4 (2H,m) ; 1,2 (4H,m) ; 1,0 (6H,s) ; 0,9 (6H,s).

De la même manière, on prépare les *composés II.2 à II.16* présentés dans les TABLEAUX 4 et 5 ci-après :

TABLEAU 4

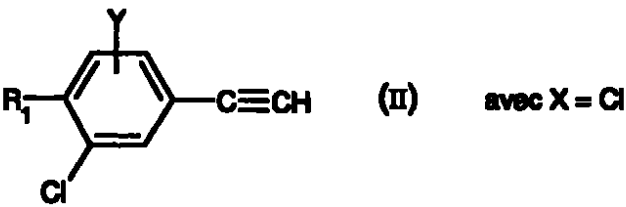


259
760

TABLEAU 4 (suite 1)

COMPOSE	R ₁	X	F ; °C ou ¹ H RMN
II.9		Cl	
II.10		Cl	78
II.11		Cl	7,6 (s,1H) ; 7,4 (d,1H) ; 7,3 (m,3H) ; 7,0 (d,2H) ; 4,3 (s,1H) ; 3,8 (s,3H)

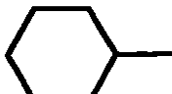
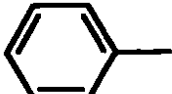
TABLEAU 5



5

COMPOSE	R ₁	Y	F ; °C ou ¹ H RMN
II.12		5-Cl	7,6 (s,1H) ; 7,5 (s,1H) ; 4,4 (s,1H) ; 3,9 (m,1H) ; 2,0 (t,2H) ; 1,2 (m,4H) ; 1,1 (s,6H) ; 0,9 (s,6H)
II.13		6-Cl	7,6 (s,1H) ; 7,4 (s,1H) ; 4,6 (s,1H) ; 3,2 (m,1H) ; 1,5-1,1 (m,6H) ; 1,0 (s,6H) ; 0,9 (s,6H)

TABLEAU 5 (suite1)

COMPOSE	R ₁	Y	F ; °C ou ¹ H RMN
III.14		5-Cl	
II.15		5-Cl	7,7 (s,2H) ; 7,4 (m,3H) ; 7,2 (d,2H) ; 4,5 (s,1H)
II.16		5-Cl	7,6 (s,2H) ; 7,3 (d,4H) ; 4,5 (s,1H)

PREPARATION 12

Acide 3,5-difluorobenzèneboronique, composé 2.1

- 5 A -78°C, à 20 g de 1-bromo-3,5-fluorobenzène dans 300 ml de éther diéthylique, on additionne 91,5 ml de *tert*-butyllithium. On agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à -78°C puis additionne 14,2 ml de triméthylborate. On agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à -78°C puis pendant 12 heures à température ambiante. On additionne 200 ml d'une solution aqueuse 1 N d'acide chlorhydrique. On extrait au
- 10 éther diéthylique, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée en hydrogènocarbonate de sodium, la sèche sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression réduite. On reprend le résidu au cyclohexane et isole le précipité obtenu par filtration.
- ¹H RMN : 7,4 (3H,m) ; 7,2 (2H,m).

15

PREPARATION 13

4-Bromo-3-chloroacétophénone, composé Va.3

(Va.3) ; X = 3-Cl ; Y = H ; Z = Br

- 20 A 0°C, à 133,34 g de chlorure d'aluminium dans 600 ml de dichlorométhane, on additionne goutte à goutte une solution de 100 g de 4-bromoacétophénone dans 250 ml de dichlorométhane. Après 2 heures d'agitation à 0°C, on fait barboter dans le milieu à 0°C 28,3 ml de chlore préalablement congelé (-75°C). On agite à température ambiante pendant 12 heures puis hydrolyse le mélange réactionnel. On décante, extrait au dichlorométhane, sèche les phases organiques sur sulfate de magnésium et

260/281

évacue les solvants sous pression réduite. On recristallise le résidu obtenu dans l'hexane ; rdt = 57% ; F = 80°C.

PREPARATION 14

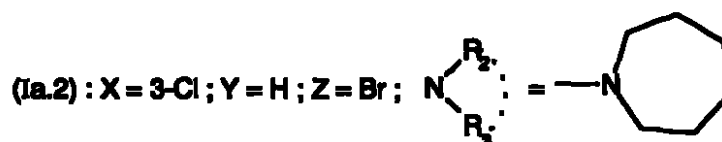
5 3-Chloro-3-(4-bromo-3-chlorophényl)propéanal, composé IVa.1

(IVa.1) : X = 3-Cl ; Y = H ; Z = Br

- A une température comprise entre 3 et 6°C, on additionne sous forte agitation 15,08 ml de chlorure d'oxalyte à 16 ml de diméthylformamide dans 200 ml de dichlorométhane. Après retour à température ambiante, on agite pendant 30 minutes
- 10 puis ajoute une solution de 13,4 g de 4-bromo-3-chloroacétophénone (composé Va.3) dans 40 ml de dichlorométhane. On agite le mélange réactionnel pendant 12 heures à température ambiante, hydrolyse le mélange réactionnel par ajout d'une solution de 18,9 g d'acétate de sodium dans 50 ml d'eau. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, on décante, extrait au dichlorométhane, sèche les phases
- 15 organiques sur sulfate de magnésium et évacue les solvants sous pression réduite. Le résidu obtenu est recristallisé dans le cyclohexane ; rdt = 87% ; F = 134°C.

PREPARATION 15

1-[3-(4-Bromo-3-chlorophényl)prop-2-ynyl]azépane, composé Ia.7



20

a) 1-Bromo-2-chloro-4-éthynylbenzène, composé IIa.1

- Sous atmosphère inerte, on dissout 6,9 g d'hydroxyde de sodium dans 220 ml d'eau, on additionne 100 ml de 1,4-dioxane et chauffe le mélange réactionnel à 75°C. On additionne 16 g de 3-chloro-3-(4-bromo-3-chlorophényl)propéanal (composé IVa.1) en
- 25 solution dans 400 ml de 1,4-dioxane et agite le mélange réactionnel pendant 30 minutes à 85°C. On laisse revenir le mélange réactionnel à température ambiante puis additionne 1300 ml de dichlorométhane. On décante, lave la phase organique à l'eau et la sèche sur sulfate de magnésium et évacue les solvants. Le composé obtenu est directement engagé dans l'étape suivante.

30 b) 1-[3-(4-Bromo-3-chlorophényl)prop-2-ynyl]azépane, composé Ia.7

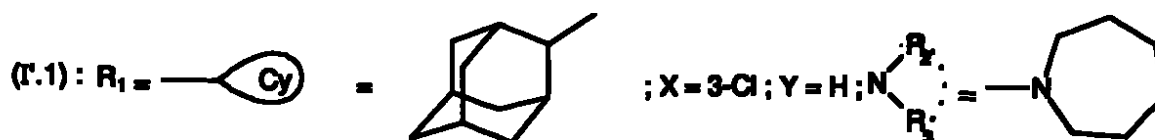
On ajoute 2,53 ml d'une solution aqueuse à 36% de formaldéhyde sur 2,46 ml d'hexaméthylèneimine dans 40 ml de 1,2-diméthoxyéthane. On additionne cette solution à 4,28 g du composé obtenu précédemment en présence de 0,17 g de chlorure de cuivre II, dihydraté dans 120 ml de 1,2-diméthoxyéthane. On agite le

mélange réactionnel pendant 1 heure à reflux, évapore les solvants sous pression réduite puis purifie le résidu obtenu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle variant de 90/10 à 80/20 (v/v) ; rdt = 82%.

- 5 $^1\text{H RMN}$: 7,7 (d,1H) ; 7,6 (s,1H) ; 7,2 (d,1H) ; 3,5 (s,2H) ; 2,6 (m,4H) ; 1,5 (m,8H).

PREPARATION 16

2-[2-Chloro-4-[3-(1-azépanyl)prop-1-ynyl]phényl]adamantan-2-ol, composé 1'.1



- 10 A -78°C , à 3,1 g de 1-[3-(4-bromo-3-chlorophényl)prop-2-ynyl]azépane (composé 1a.7) dans 50 ml de éther diéthylique, on additionne 5,6 ml d'une solution de *n*-butyllithium à 15% dans l'hexane et maintient l'agitation à -75°C pendant 1 heure. Toujours à -78°C , on additionne 1,38 g d'adamantan-2-one dans 25 ml de éther diéthylique puis agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à -78°C .
- 15 On laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante puis on additionne un mélange eau/glace. On décante, extrait au éther diéthylique, sèche les phases organiques sur sulfate de sodium et évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 85/15 (v/v) ; rdt = 73% ;
- 20 $F = 95^\circ\text{C}$.

PREPARATION 17

4,4-Diméthylcyclohexanone, composé 3.1

a) 4,4-Diméthylcyclohex-2-ènone

- 25 A 81 ml de but-3-èn-2-one et 88 ml de 2-méthylpropanaldéhyde dans 450 ml de benzène, on additionne à température ambiante 1 ml d'acide sulfurique concentré, puis chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 13 heures pour éliminer l'eau par entraînement azéotropique. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est lavé avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium,
- 30 puis à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants évaporés sous pression réduite. Après distillation, on isole 31,1 g du composé attendu ; $T_B = 78^\circ\text{C}$ (sous une pression de 22 mbar).
- b) 31,1 g de 4,4-diméthylcyclohex-2-ènone dans 100 ml de pentane, sont hydrogénés en autoclave sous une pression de 5 bar en présence de 1,6 g de palladium sur

261
7/8/2

charbon à 5%. Le mélange réactionnel est filtré et les solvants évaporés sous pression réduite.

PREPARATION 18

5 2-Chloro-4-(4,4-diméthylcyclohexyl)phénol, composé IX.1

a) 2-Chloro-4-(1-hydroxy-4,4-diméthylcyclohexyl)phénol

A 15,1 g de 4-bromo-2-chlorophénol dans 150 ml de tétrahydrofurane, on additionne à -78°C 100 ml d'une solution 1,6M de butyllithium dans l'hexane, agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à -78°C. On additionne 10,1 g du
10 4,4-diméthylcyclohexanone (composé 3.1) et agite à nouveau le mélange réactionnel pendant 30 minutes à -78°C puis pendant 12 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution d'acide chlorhydrique 1N et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants évaporés sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par
15 chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle variant de 98/2 à 90/10 (v/v). On obtient 11,8 g de solide.
¹H RMN : 7,4(s,1H) ; 7,2(d,2H) ; 6,9(d,2H) ; 4,5(s,1H) ; 1,9-1,1(m,8H) ; 0,9(s,6H)

b) A 11,8 g du 2-chloro-4-(1-hydroxy-4,4-diméthylcyclohexyl)phénol dans 200 ml d'acide acétique, on additionne 50 ml d'une solution aqueuse d'acide iodhydrique à
20 57%. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures, les solvants évaporés sous pression réduite. On ajoute une solution aqueuse à 40% d'hydroxyde de sodium, une solution aqueuse de carbonate de sodium, puis une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de sodium et extrait avec de l'éther diéthylique. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants évaporés sous
25 pression réduite. On purifie le composé obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5 (v/v).
¹H RMN : 9,8(s,1H) ; 7,1(s,1H) ; 7(d,1H) ; 6,9(d,1H) ; 1,9(m,1H) ; 1,6-1,2(m,8H) ; 0,9(s,6H)

30 PREPARATION 19

2-Chloro-4-(4,4-diméthylcyclohexyl)phényltrifluorométhanesulfonate, composé III.1

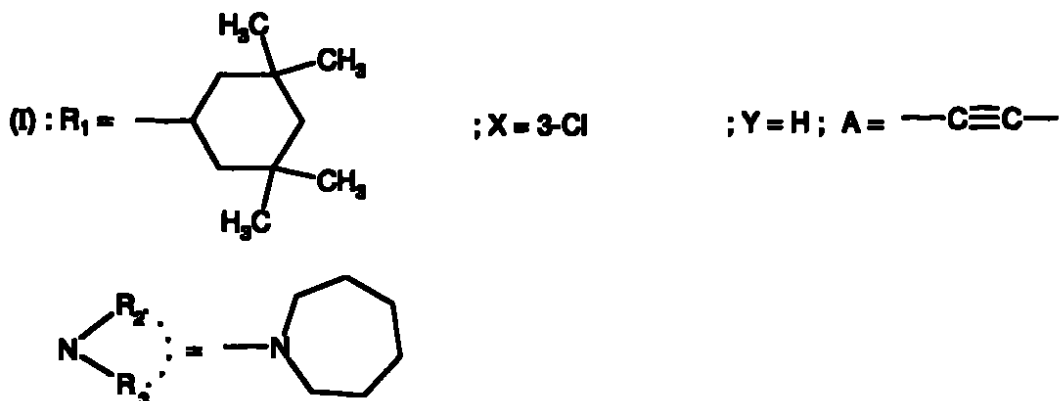
A 9,7 g du 2-chloro-4-(4,4-diméthylcyclohexyl)phénol (composé IX.1) dans 60 ml de pyridine, on additionne à 5°C 8,2 ml d'anhydride triflique et laisse le mélange
35 réactionnel pendant 30 minutes à 0°C, puis on agite le mélange réactionnel à température ambiante pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est hydrolysé puis

extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris avec du toluène puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane /acétate d'éthyle variant de 100/0 à 99/1 (v/v). On obtient 15 g du composé.

^1H RMN : 7,7(s,1H) ; 7,5(d,1H) ; 7,4(d,1H) ; 2,5(m,1H) ; 1,6-1,2(m,8H) ; 0,92(s,3H) ; 0,86(s,3H).

10 EXEMPLE 1

Chlorhydrate de 1-[3-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]prop-2-ynyl]azépane.

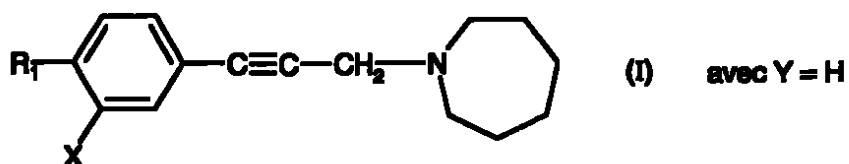


Sous atmosphère inerte, à 2,57 g de 3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényléthyne (composé II.1) dans 20 ml de 1,2-diméthoxyéthane (DME) , on additionne 0,08 g de chlorure de cuivre II dihydraté. On ajoute ensuite rapidement une solution de 1,19 ml de formaldéhyde et 1,162 ml d'hexaméthylèneimine dans 10 ml de DME. On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant une heure. Après retour à température ambiante, on évapore les solvants sous pression réduite. On reprend le résidu avec du éther diéthylique et fait barboter de l'acide chlorhydrique gazeux sous forte agitation. On isole le précipité obtenu par filtration. Ce précipité est séché sous pression réduite puis recristallisé dans le toluène ; rdt = 75% ; F = 187°C (HCl).

De la même manière, on prépare les EXEMPLES 2 à 16 présentés dans les TABLEAUX 6 et 7 ci-après :

262
763

TABLEAU 6



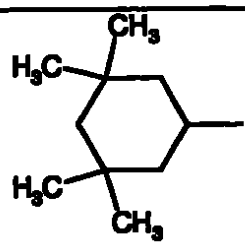
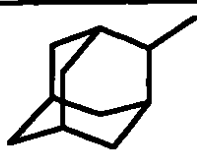
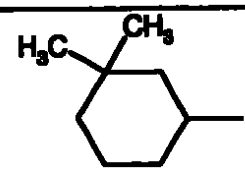
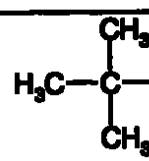
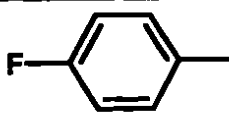
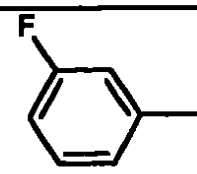
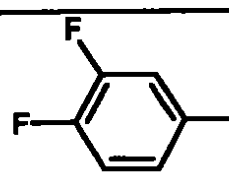
EXEMPLE	R ₁	X	F ; °C ou ¹ H RMN
2		H	200 HCl
3		H	158 HCl-0,2 H ₂ O
4		Cl	176 HCl
5		Cl	190 HCl- 0,3 H ₂ O
6		Cl	210 HCl
7		Cl	186 HCl-0,3 H ₂ O
8		Cl	7,6-7,2(m,6H) ; 3,6(s,2H) ; 2,6(m,4H) ; 1,8-1,4(m,8H)

TABLEAU 6 (suite1)

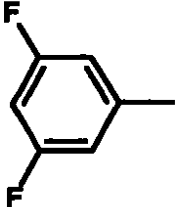
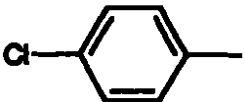
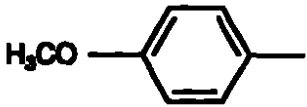
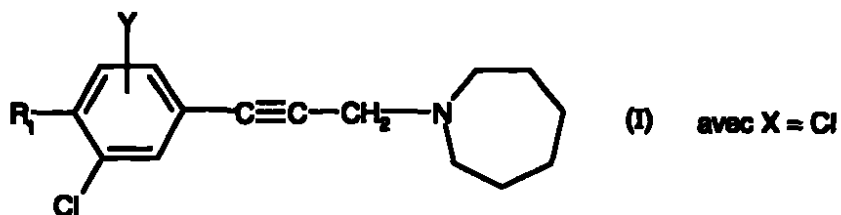
EXEMPLE	R ₁	X	F ; °C ou ¹ H RMN
9		Cl	196 HCl
10		Cl	223 HCl
11		Cl	220 HCl

TABLEAU 7



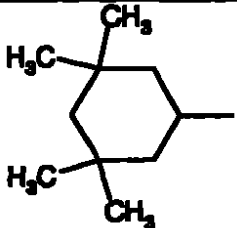
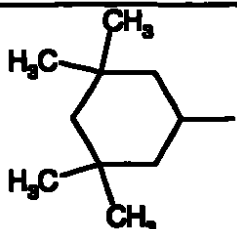
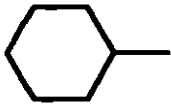
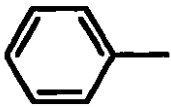
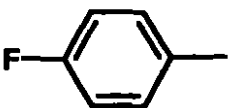
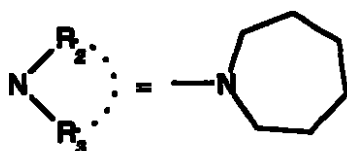
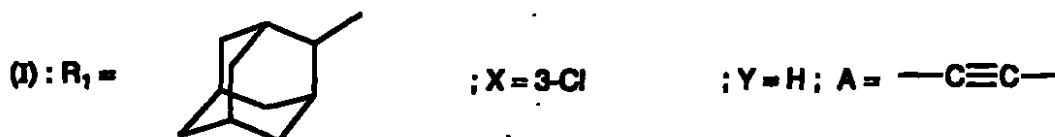
EXEMPLE	R ₁	Y	F ; °C ou ¹ H RMN (sol)
12		5-Cl	7,5(s,1H) ; 7,4(s,1H) ; 3,8(m,1H) 3,5(s,2H) ; 2,6(m,4H) ; 2,0(t,2H) 1,5(m,8H) ; 1,2(m,4H) ; 1,0(s,6H) 0,8(s,6H)
13		6-Cl	7,5(s,1H) ; 7,4(s,1H) ; 3,6(s,2H) 3,3(m,1H) ; 2,7(m,4H) ; 2,4(m,2H) ; 1,5(m,8H) ; 1,3(m,4H) ; 1,0(s,6H) ; 0,9(s,6H)

TABLEAU 7 (suite 1)

EXEMPLE	R ₁	Y	F ; °C ou ¹ H RMN (sol)
14		5-Cl	
15		5-Cl	230 HCl
16		5-Cl	184 HCl

EXEMPLE 17

Chlorhydrate de 1-[3-(4-adamantan-2-yl-3-chlorophényl)prop-2-ynyl]azépane.



5

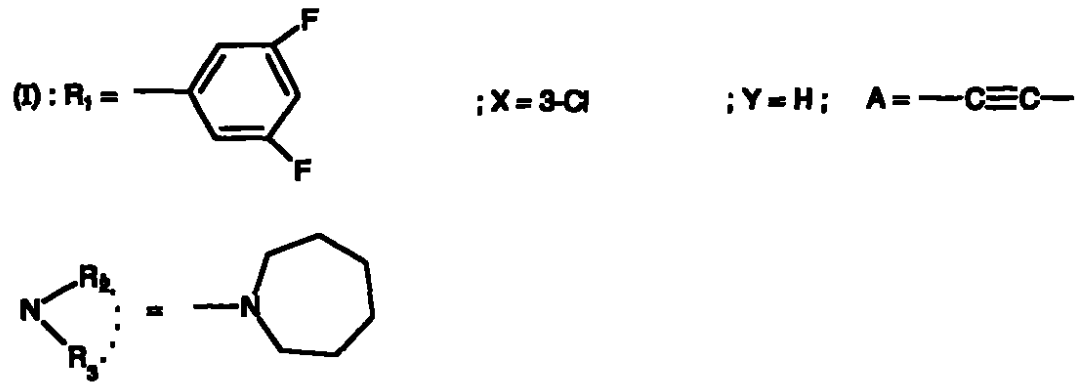
Sous atmosphère inerte, à 3,68 g de 2-[2-chloro-4-[3-(1-azépanyl)prop-1-ynyl]phényl]adamantan-2-ol (*composé I'.1*) dans 20ml d'acétonitrile et 10 ml de dichlorométhane, on additionne 3,46 g d'iodure de sodium puis 2,35 ml de chlorotriméthylsilane. On agite le mélange réactionnel pendant 2 heures à 30°C puis additionne 1,06 ml d'acide acétique, 10 ml d'acétonitrile puis 1,81 g de zinc en poudre. On chauffe le mélange réactionnel à 80°C pendant 3 heures, laisse revenir à température ambiante, filtre et lave au éther diéthylique. On sèche les phases organiques sur sulfate de sodium puis évapore les solvants sous pression réduite. La résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 87,5/12,5 (v/v) ; F = 218°C (HCl).

10

15

EXEMPLE 18

Chlorhydrate de 1-[3-(2-chloro-3',5'-difluorobiphényl-4-yl)prop-2-ynyl]azépane.



5 Sous atmosphère inerte, on agite pendant 12 heures à 80°C, 9,5 g de 4-[3-(1-azépanyl)prop-1-ynyl]-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate (*composés 1a.1*), 5 g d'acide 3,5-difluorobenzèneboronique (*composé 2.1*), 31 ml d'une solution aqueuse 2 M de carbonate de sodium, 2,1 g de chlorure de lithium, 300 ml de toluène, 100 ml d'éthanol et 0,7 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium. On évapore les solvants

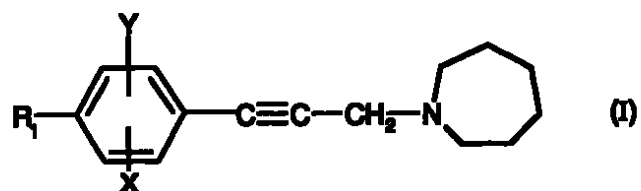
10 sous pression réduite et purifie le résidu obtenu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange toluène/éthanol, 99/1 (v/v). On reprend le composé obtenu avec du éther diéthylique et fait barboter de l'acide chlorhydrique. On filtre et recristallise le précipité obtenu dans le toluène ; F = 196°C (HCl).

De la même manière, on prépare les composés des EXEMPLES 19 à 32 présentés

15 ci-après :

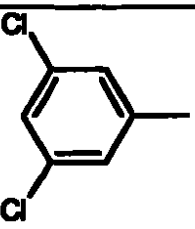
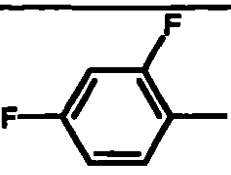
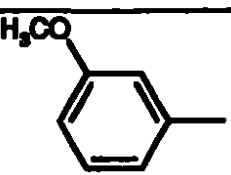
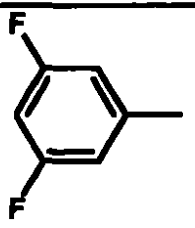
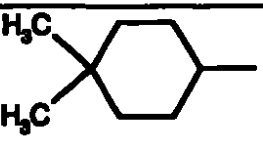
264/245

TABLEAU 8



EXEMPLE	R ₁	X	Y	F ; °C (sol, hydrate)
19		2-Cl	H	205 HCl
20		3-Cl	H	172 HCl
21		3-Cl	H	198 HCl
22		3-CH ₃	H	175 HCl 0,8 H ₂ O
23		3-Cl	H	(a)
24		3-Cl	H	(b)
25		3-Cl	H	184 HCl

TABLEAU 8 (suite 1)

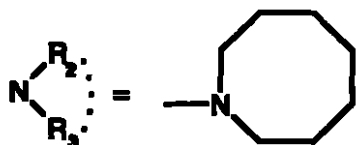
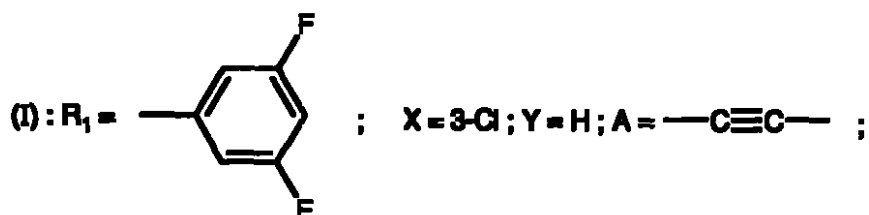
EXEMPLE	R ₁	X	Y	F ; °C (sol, hydrate)
26		3-Cl	H	(c)
27		3-Cl	H	(d)
28		3-Cl	H	175 HCl 0,4 H ₂ O
29		H	H	167 HCl
30		2-Cl	H	205 HCl

(a) ¹H RMN : 7,7-7,3(m,7H) ; 3,6(s,2H) ; 2,7(m,4H) ; 1,6(m,8H)

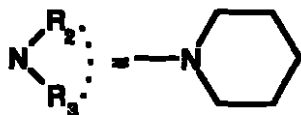
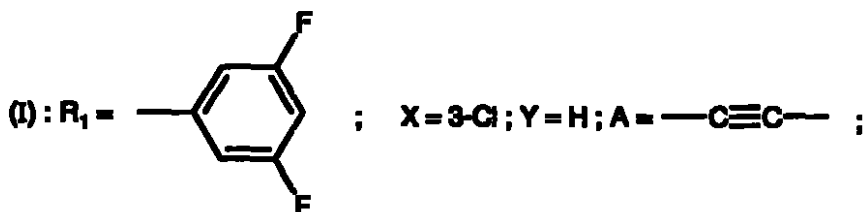
(b) ¹H RMN : 7,6-6,8(m,7H) ; 3,5(d,2H) ; 2,6(m,4H) ; 1,5(m,8H)

(c) ¹H RMN : 7,8(s,1H) ; 7,7(s,1H) ; 7,6-7,5(m,4H) ; 4,3(s,2H) ; 3,4-3,3(m,4H) ;
5 1,9(m,4H) ; 1,6(m,4H)

(d) ¹H RMN : 7,8(s,1H) ; 7,6-7,1(m,5H) ; 4,3(s,2H) ; 3,4(m,2H) ; 3,3(m,2H) ; 1,8(m,4H) ;
1,6(m,4H)

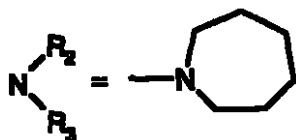
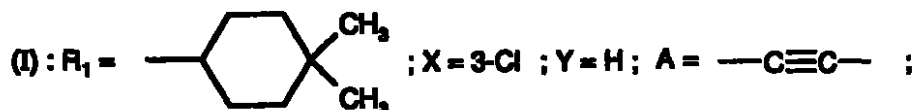
EXEMPLE 31**Chlorhydrate de 1-[3-[4-(3,5-difluorophényl)-3-chlorophényl]prop-2-ynyl]azocane**F = 182°C (HCl ; 0,1 H₂O)

5

EXEMPLE 32**Chlorhydrate de {3-[4-(3,5-difluorophényl)-3-chlorophényl]prop-2-ynyl}pipéridine**

F = 220°C (HCl)

10

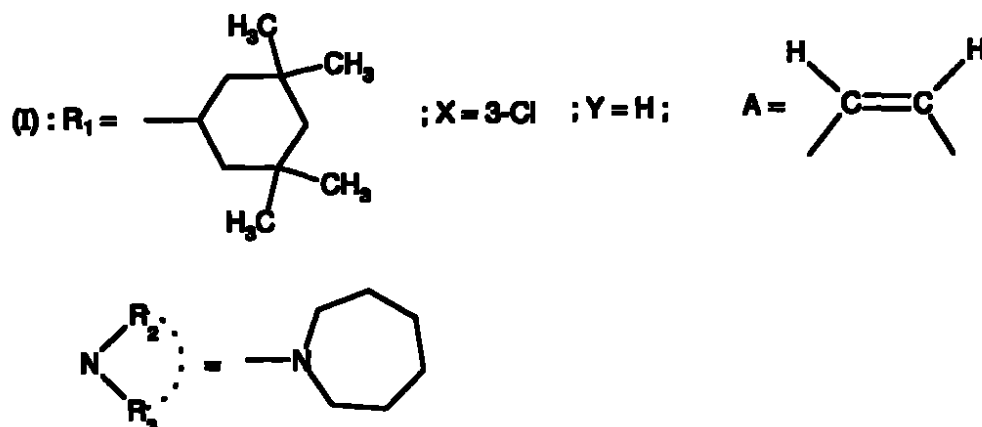
EXEMPLE 33**Chlorhydrate de {3-[4-(4,4-diméthylcyclohexyl)-3-chlorophényl]prop-2-ynyl}azépane**

15 Sous atmosphère inerte, on additionne 0,76 g de dichlorobis(triphénylphosphine) palladium à 3,6 g de 1-prop-2-ynylazépane (composé 4.1), 8 g de [4-(4,4-diméthylcyclohexyl)-3-chlorophényl]trifluorométhanesulfonate (composé III.1),

0,103 g d'iodure de cuivre, 1,83 g de chlorure de lithium dans 200 ml de triéthylamine et 100 ml de pyridine. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 12 heures. On évapore les solvants sous pression réduite et purifie le résidu obtenu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 5 cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5 (v/v). On reprend le résidu obtenu avec de l'éther diéthylique et forme le chlorhydrate en faisant barboter de l'acide chlorhydrique. Après filtration, le résidu obtenu est recristallisé dans le toluène.

EXEMPLE 34

10 Chlorhydrate de 1-[(Z)-3-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]propèn-2-yl]azépane.

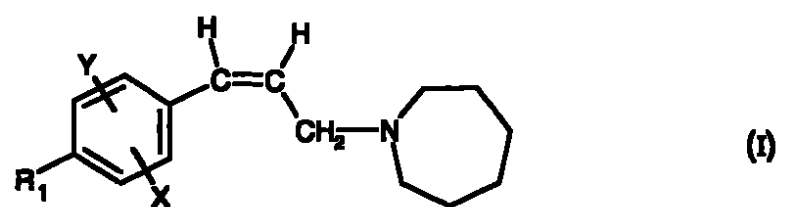


Sous atmosphère inerte et à pression atmosphérique, on hydrogène 2,28 g du composé de l'EXEMPLE 1 dans 40 ml d'éther de pétrole en présence de 2,3 ml de cyclohexène et 0,23 g de palladium sur carbonate de calcium empoisonné par 3,5% de plomb (catalyseur de Lindlar). On filtre sur célite, reprend le résidu huileux obtenu avec du éther diéthylique et fait barboter de l'acide chlorhydrique. On filtre et sèche le précipité sous pression réduite ; $F = 190^{\circ}\text{C}$ (HCl).

De la même manière, on prépare les composés des EXEMPLES 35 à 64 ci-après :

266
ZKJ

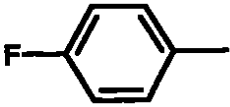
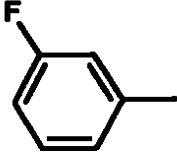
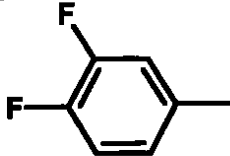
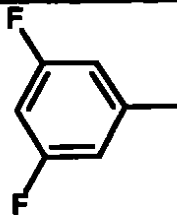
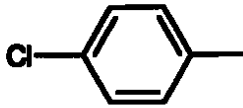
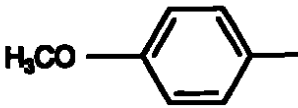
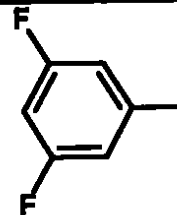
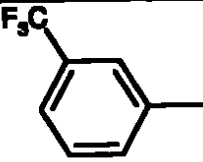
TABLEAU 9



EXEMPLE	R ₁	X	Y	F; °C (sol, hydrate)
35		H	H	120 HCl
36		H	H	186 HCl
37		3-Cl	H	162 HCl
38		3-Cl	H	155 HCl
39		3-Cl	H	158 HCl
40		3-CH ₃	H	115 HCl 0,6 H ₂ O
41		3-Cl	H	164 HCl 0,3 H ₂ O

148

TABLEAU 9 (suite 1)

EXEMPLE	R ₁	X	Y	F ; °C (sol,hydrate)
42		3-Cl	H	179 HCl
43		3-Cl	H	152 HCl
44		3-Cl	H	138 HCl
45		3-Cl	H	139 HCl
46		3-Cl	H	146 HCl
47		3-Cl	H	142 HCl
48		2-Cl	H	161 HCl 0,2 H ₂ O
49		3-Cl	H	150 HCl

267
268

TABLEAU 9 (suite 2)

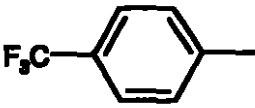
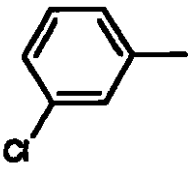
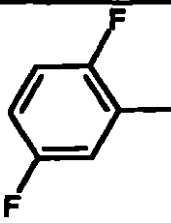
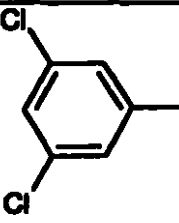
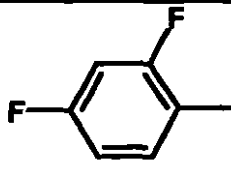
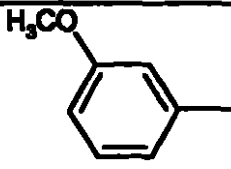
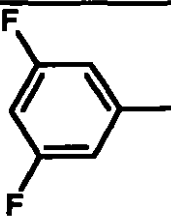
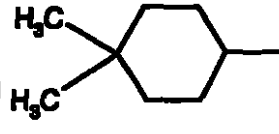
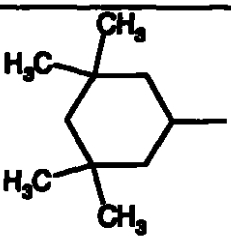
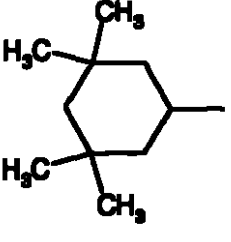
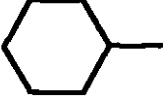
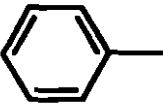
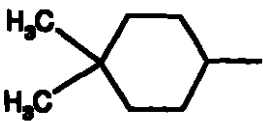
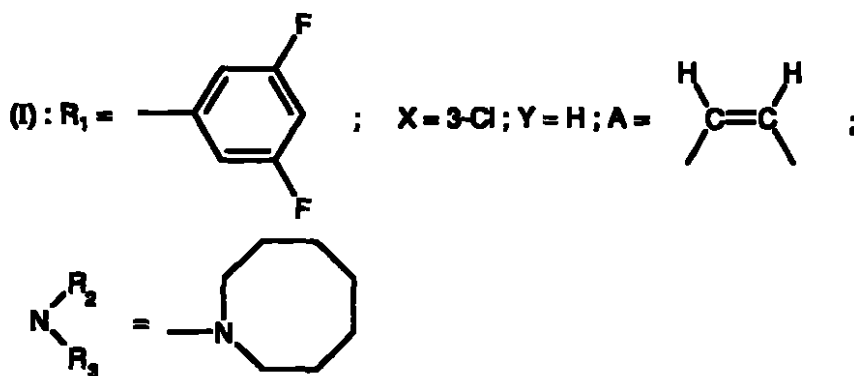
EXEMPLE	R ₁	X	Y	F ; °C (sol,hydrate)
50 SR 124794A		3-Cl	H	141 HCl 0,2 H ₂ O
51 SR 124752A		3-Cl	H	147 HCl
52 SR 124940A		3-Cl	H	128 HCl
53 SR125088A		3-Cl	H	220 HCl
54 SR 125015A		3-Cl	H	158 HCl
55 SR 125047A		3-Cl	H	132 HCl
56 SR124993A		H	H	157 HCl
57 SR 125543A		2-Cl	H	150 HCl

TABLEAU 9 (SUITE 3)

EXEMPLE	R ₁	X	Y	F ; °C (sol)
58		3-Cl	5-Cl	191 HCl-0,2 H ₂ O
59		3-Cl	6-Cl	181 HCl
60		3-Cl	5-Cl	
61		3-Cl	5-Cl	228 HCl
62		2-Cl	H	150 HCl

EXEMPLE 63

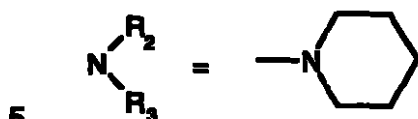
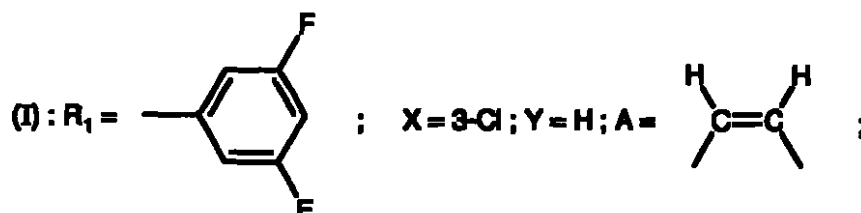
5 Chlorhydrate de 1-[(Z)-3-[3-chloro-4-(3,5-difluorophényl)phényl]propèn-2-yl]azocane



F = 176°C (HCl).

EXEMPLE 64

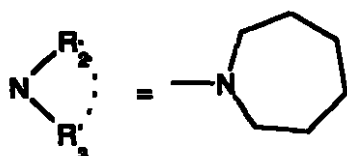
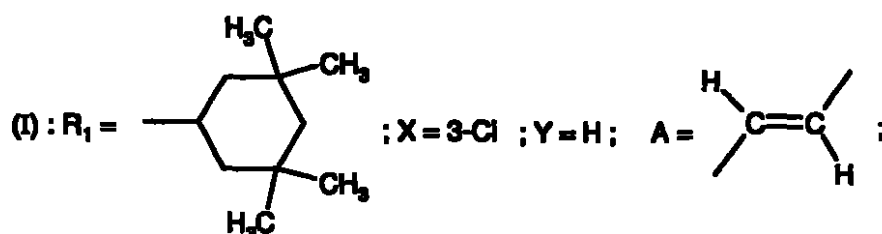
Chlorhydrate de 1-[(Z)-3-[3-chloro-4-(3,5-difluorophényl)phényl]propèn-2-yl]pipéridine



F = 142°C (HCl)

EXEMPLE 65

10 Chlorhydrate de 1-[(E)-3-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]propèn-2-yl]azépane.



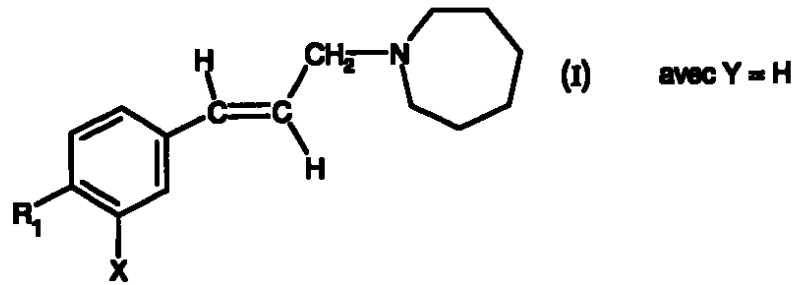
Sous

- atmosphère inerte, à une solution de 3 g du composé de l'EXEMPLE 1 dans 25 ml de toluène, on additionne goutte à goutte 19,5 ml d'une solution 1 M d'hydru
- 15 re de diisobutylaluminium (DIBALH) dans le toluène. On agite le mélange réactionnel à 40°C pendant 1 heure puis verse le mélange réactionnel sur un mélange eau/glace. On extrait au dichlorométhane, décante, sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression réduite. On reprend le résidu avec du éther diéthylique, fait barboter de l'acide chlorhydrique. On filtre et sèche le précipité obtenu ; rdt = 74% ; F = 205°C (HCl).
- 20 De la même manière, on prépare les composés des EXEMPLES 66 à 69 présentés dans le TABLEAU 10 ci-après :

150

55

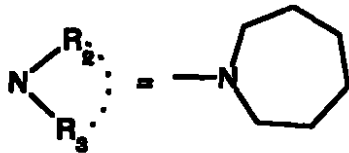
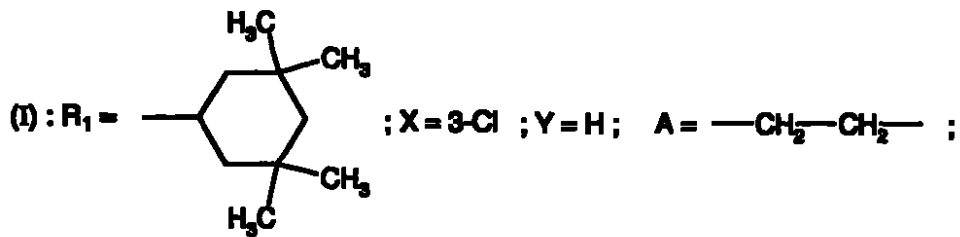
TABLEAU 10



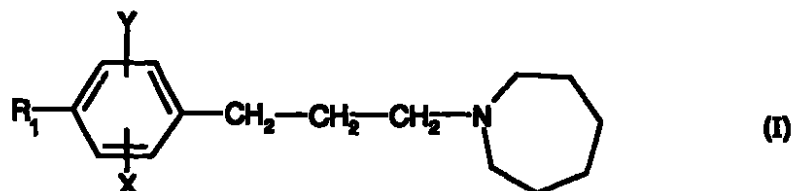
EXEMPLE	R ₁	X	F ; °C (sol, hydrate)
66		H	182 HCl 0,2 H ₂ O
67		H	226 HCl
68		Cl	239 HCl
69		Cl	202 HCl 0,2 H ₂ O

EXEMPLE 70

Chlorhydrate de 1-[3-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]propyl]azépane.



- 5 On hydrogène 3,6 g du composé de l'EXEMPLE 1 en présence de 0,36 g de palladium sur charbon à 10% et de 50 ml d'éthanol. On filtre et évapore le filtrat sous pression réduite. On reprend le résidu huileux obtenu avec du éther diéthylique, fait barboter de l'acide chlorhydrique. On filtre et sèche le précipité obtenu ; rdt = 59% ; F = 215°C (HCl).
- 10 De la même manière on prépare les composés des EXEMPLES 71 à 85 présentés dans le TABLEAU 11 ci-après :

TABLEAU 11

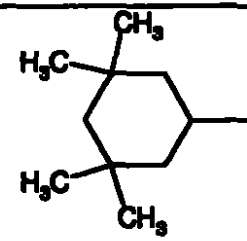
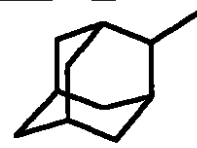
EXEMPLE	R_1	X	Y	F ; °C (sel)
71		H	H	186 HCl 0,3 H ₂ O
72		H	H	198 HCl

TABLEAU 11 (suite 1)

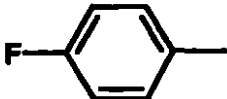
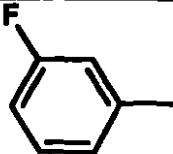
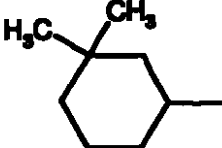
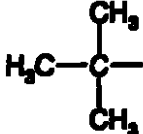
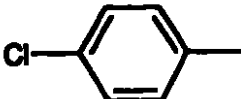
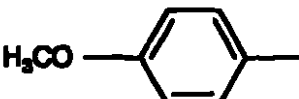
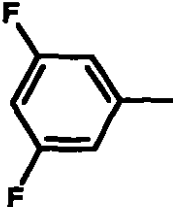
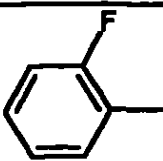
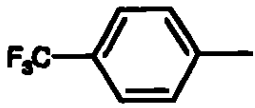
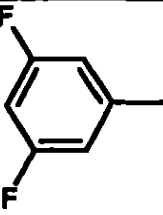
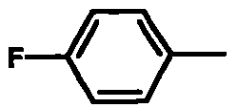
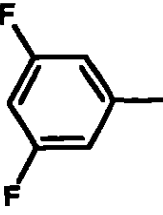
EXEMPLE	R ₁	X	X	F ; °C (sol)
73		H	H	180 HCl
74		H	H	187 HCl-0,3 H ₂ O
75		3-Cl	H	177 HCl
76		3-Cl	H	178 HCl-0,6 H ₂ O
77		3-Cl	H	218 HCl-0,2 H ₂ O
78		3-Cl	H	201 HCl
79		3-Cl	H	< 50 CF ₃ COOH, 0,7H ₂ O
80 SR 124852A		3-CH ₃	H	165 HCl

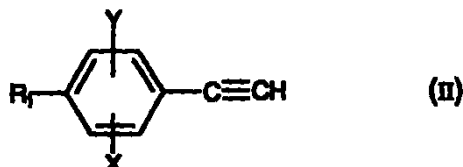
TABLEAU 11 (suite 2)

EXEMPLE	R ₁	X	Y	F ; °C (sol)
81 SR 124881A		3-Cl	H	176 HCl 0,9 H ₂ O
82 SR 124814A		3-Cl	H	195 HCl
83 SR 124635A		3-Cl	H	177 HCl
84 SR 124705A		3-Cl	5-Cl	210 CF ₃ COOH 0,4 H ₂ O
85 SR 125003A		H	H	196 HCl 0,1 H ₂ O

6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans lesquels R_1 représente un groupe 3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyle ou 4,4-diméthylcyclohexyle, un groupe phényle monosubstitué ou disubstitué par un atome de fluor ou substitué en position 4 par un atome de chlore ; ou un groupe adamantan-2-yle ; ou lorsque X et Y sont différents de l'hydrogène, un groupe cyclohexyle.

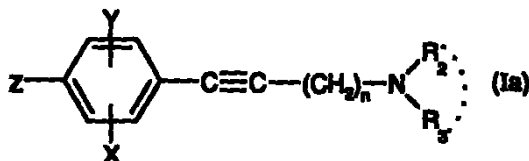
7. Procédé pour la préparation d'un composé selon la revendication 1 dans lequel A représente le groupe $-C\equiv C-$ caractérisé en ce que :

a) soit, si $n = 1$, on effectue une réaction de Mannich entre le dérivé phénylacétylénique de formule :



dans laquelle R_1 , X et Y sont tels que définis pour (I), le formaldéhyde et l'amine (1) HNR_2R_3 , R_2 et R_3 étant tels que définis pour (I) ;

b) soit on effectue un couplage de Suzuki entre le composé de formule :

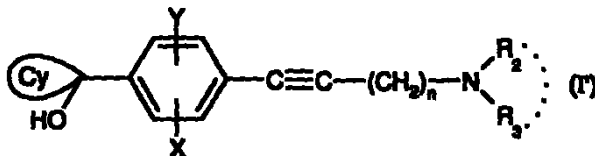


15

dans laquelle X, Y, n, R_2 et R_3 sont tels que définis pour (I) et Z représente un brome, un iode ou le groupe trifluorométhanesulfonate (OTf) et un dérivé boronique (2) de formule $R_1-B(OR)_2$ dans lequel R représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou aryle en présence d'une base et d'un catalyseur métallique ;

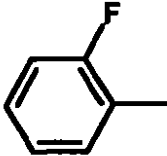
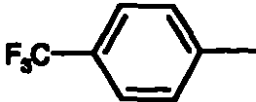
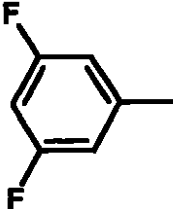
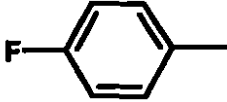
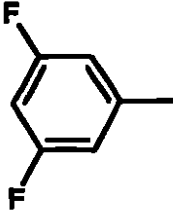
20 c) soit lorsque R_1 représente un groupe cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe cycloheptyle, 4-tétrahydropyranyle, 4-tétrahydrothiopyranyle ou adamantyle, on effectue un couplage entre le composé (Ia) dans lequel Z représente un atome d'iode ou de brome avec la cétone (3) correspondant à R_1 représentée par en présence d'une

base pour obtenir intermédiairement le composé de formule :



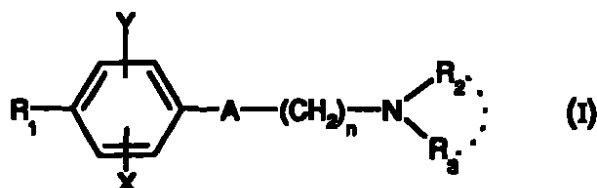
25

TABLEAU 11 (suite 2)

EXEMPLE	R ₁	X	Y	F ; °C (sol)
81 SR 124881A		3-Cl	H	176 HCl 0,9 H ₂ O
82 SR 124814A		3-Cl	H	195 HCl
83 SR 124635A		3-Cl	H	177 HCl
84 SR 124705A		3-Cl	5-Cl	210 CF ₃ COOH 0,4 H ₂ O
85 SR 125003A		H	H	196 HCl 0,1 H ₂ O

REVENDICATIONS

1. Composés de formule :



5 dans laquelle :

- A représente un groupe choisi parmi les suivants :

$-\text{C}\equiv\text{C}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

- n est égal à 1 ou 2 ;

- X représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de fluor ou un groupe méthyle ou méthoxy ;

- Y représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore ou de fluor ;

- R_1 représente un groupe cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe phényle monosubstitué ou disubstitué par un atome de fluor ou de chlore ou par un groupe méthoxy ou trifluorométhyle ; un groupe cycloheptyle, *tert*-butyle, dicyclopropylméthyle, bicyclo[3.2.1]octanyle, 4-tétrahydropyranyle, 4-tétrahydrothiopyranyle ou adamantyle 1 ou 2 ; ou R_1 représente un groupe phényle étant entendu que dans ce cas X ou Y est différent de l'hydrogène ; ou bien R_1 représente un groupe cyclohexyle étant entendu que dans ce cas X et Y sont différents de l'hydrogène ;

- R_2 et R_3 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés une amine cyclique comprenant 5 à 7 chaînons ; un groupe morpholinyle éventuellement substitué en position 3 et 5 par un méthyle ; ou un groupe 4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridinyle éventuellement substitué sur le phényle par un halogène ou un groupe trifluorométhyle, (C_1-C_4) alkyle ou (C_1-C_4) alcoxy ;

et les sels d'addition de ces composés avec des acides, ainsi que leurs solvats et hydrates.

2. Composés selon la revendication 1 dans lesquels :

- A représente un groupe choisi parmi les suivants :

$-\text{C}\equiv\text{C}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

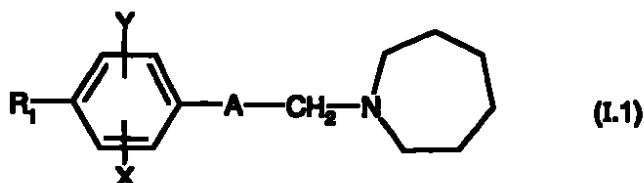
- n est égal à 1 ;

- X représente un atome d'hydrogène, de chlore ou un groupe méthyle ;

27/7/21

- Y représente un atome d'hydrogène ou de chlore ;
- R₁ représente un groupe cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe phényle monosubstitué ou disubstitué par un atome de fluor ou de chlore ou par un groupe méthoxy ou trifluorométhyle ; un groupe *tert*-butyle ou adamantyle 1 ou 2 ; ou R₁ représente un groupe phényle étant entendu que dans ce cas X ou Y sont différents de l'hydrogène ; ou bien R₁ représente un groupe cyclohexyle étant entendu que dans ce cas X et Y sont différents de l'hydrogène ;
- R₂ et R₃ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés une amine cyclique comprenant 5 à 7 chaînons.

3. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 de formule :



dans laquelle :

- A représente un groupe choisi parmi les suivants :
 $-\text{C}\equiv\text{C}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-$; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
 - X représente un atome d'hydrogène ou de chlore ;
 - Y représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore ;
 - R₁ représente un cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe phényle substitué par un atome de chlore, un groupe méthoxy ou un ou deux atomes de fluor ; un groupe *tert*-butyle ou adamantyle 1 ou 2 ; R₁ représente un groupe cyclohexyle ou phényle étant entendu que dans ce cas X et Y sont différents de l'hydrogène ;
- et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates.

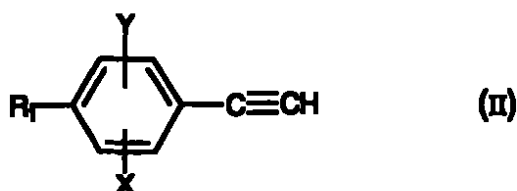
4. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 dans lesquels A représente le groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$ en particulier de configuration (Z).

- 5. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans lesquels X représente un atome de chlore et Y représente un atome d'hydrogène.

6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans lesquels R_1 représente un groupe 3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyle ou 4,4-diméthylcyclohexyle, un groupe phényle monosubstitué ou disubstitué par un atome de fluor ou substitué en position 4 par un atome de chlore ; ou un groupe adamantan-2-yle ; ou lorsque X et Y sont différents de l'hydrogène, un groupe cyclohexyle.

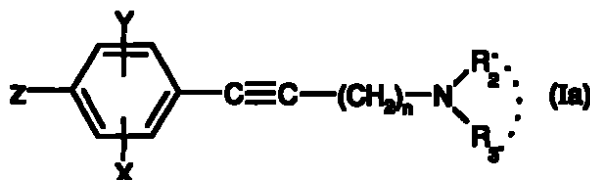
7. Procédé pour la préparation d'un composé selon la revendication 1 dans lequel A représente le groupe $-C\equiv C-$ caractérisé en ce que :

a) soit, si $n = 1$, on effectue une réaction de Mannich entre le dérivé phénylacétylénique de formule :



dans laquelle R_1 , X et Y sont tels que définis pour (I), le formaldéhyde et l'amine (1) HNR_2R_3 , R_2 et R_3 étant tels que définis pour (I) ;

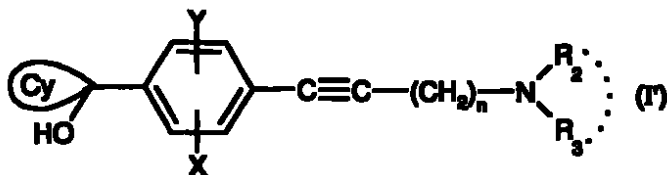
b) soit on effectue un couplage de Suzuki entre le composé de formule :



dans laquelle X, Y, n, R_2 et R_3 sont tels que définis pour (I) et Z représente un brome, un iode ou le groupe trifluorométhanesulfonate (OTf) et un dérivé boronique (2) de formule $R_1-B(OR)_2$ dans lequel R représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou aryle en présence d'une base et d'un catalyseur métallique ;

c) soit lorsque R_1 représente un groupe cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe cycloheptyle, 4-tétrahydropyranyle, 4-tétrahydrothiopyranyle ou adamantyle, on effectue un couplage entre le composé (Ia) dans lequel Z représente un atome d'iode ou de brome avec la cétone (3) correspondant à R_1 représentée par en présence d'une

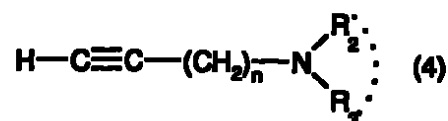
base pour obtenir intermédiairement le composé de formule :



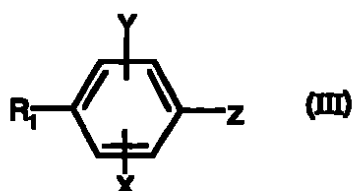
272

dans laquelle X, Y, n, R₂ et R₃ sont tels que définis pour (I) ; ledit composé (I') étant ensuite réduit dans des conditions sélectives ;

d) soit on effectue une réaction de couplage entre l'amine de formule :



5 dans laquelle n, R₂ et R₃ sont tels que définis pour (I) et le composé de formule :



dans laquelle R₁, X et Y sont tels que définis pour (I) et Z représente un atome de brome, iode ou un groupe trifluorométhylsulfonate (triflate ou OTf).

- 10 8. Procédé pour la préparation d'un composé selon la revendication 1 dans lequel A représente le groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$, caractérisé en ce qu'on effectue une hydrogénation par l'hydrogène naissant où en présence de cyclohexène du composé (I) dans lequel A représente le groupe acétylénique $-\text{C}\equiv\text{C}-$ pour préparer le composé éthylénique (I) sous forme d'un mélange des isomères Z et E ou on effectue cette hydrogénation en
- 15 présence d'un catalyseur métallique sur support pour préparer le composé éthylénique (I) sous forme Z, ou encore on fait réagir sur le composé (I) dans lequel A représente le groupe acétylénique $-\text{C}\equiv\text{C}-$ un hydrure métallique pour préparer le composé éthylénique (I) sous forme E.
- 20 9. Procédé pour la préparation d'un composé selon la revendication 1 dans lequel A représente le groupe $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, caractérisé en ce qu'on effectue une hydrogénation du composé (I) dans lequel A représente un groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$.
10. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif un composé selon
- 25 l'une quelconque des revendications 1 à 6.
11. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les troubles psychotiques.

12. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie.

TABLEAU 9 (suite 2)

273
64

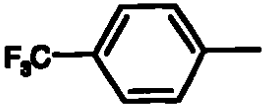
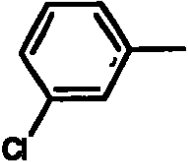
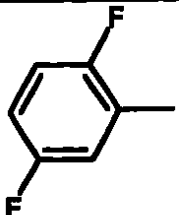
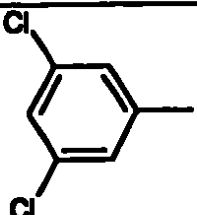
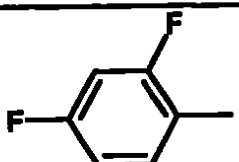
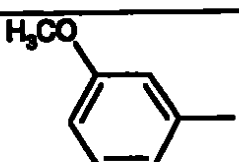
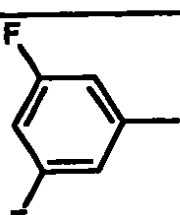
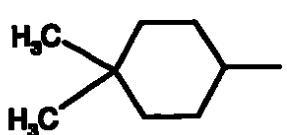
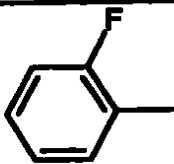
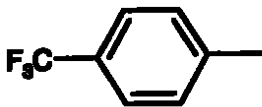
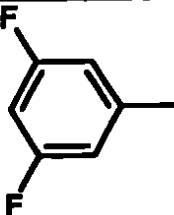
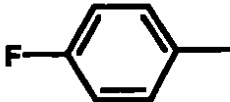
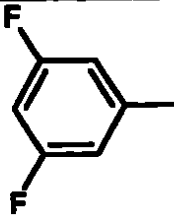
EXEMPLE	R ₁	X	Y	F ; °C (sol,hydrate)
50		3-Cl	H	141 HCl 0,2 H ₂ O
51		3-Cl	H	147 HCl
52		3-Cl	H	128 HCl
53		3-Cl	H	220 HCl
54		3-Cl	H	158 HCl
55		3-Cl	H	132 HCl
56		H	H	157 HCl
57		2-Cl	H	150 HCl

TABLEAU 11 (suite 2)

EXEMPLE	R ₁	X	Y	F ; °C (sol)
81		3-Cl	H	176 HCl 0,9 H ₂ O
82		3-Cl	H	195 HCl
83		3-Cl	H	177 HCl
84		3-Cl	5-Cl	210 CF ₃ COOH 0,4 H ₂ O
85		H	H	196 HCl 0,1 H ₂ O

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS. LLEVA FIRMA Y SELLO DE EULENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL, SEGÚN RESOLUCION No. 3618 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA EL 6 DE SEPTIEMBRE DE 1972

TRASPASO

Los Abajo Firmantes:

- 1) BOIGEGRAIN Robert
- 2) BOURRIE Martine
- 3) LAIR Pierre
- 4) PAUL Raymond
- 5) PONCELET Martine
- 6) VERNIERES Jean Claude

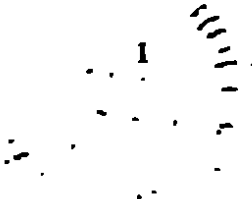
Domiciliados en:

- 1) CHEMIN DE PERET -FR- 34820 ASSAAC
- 2) 138, RUE DES KERMES -FR- 34980 SAINT GELY DU FESC
- 3) 15, IMPASSE DES CHEVREUILLE -FR- 31120 COYANS
- 4) 75, RUE DES CHANTERELLES -FR- 34980 SAINT GELY DUS FESC
- 5) LE REY -FR- 34270- VALFLAUNES
- 6) RUE SABATIER GARAT -FR- 31600 MURET

Declaran bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de:

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación a favor de la sociedad: SANOFI-SYNTHELABO, organizada y existente de conformidad con las leyes de FRANCIA, domiciliada en 174, Avenue de France - 75013 París, Francia,

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su



275
207

TRADUCCION OFICIAL NO. 384 /2000

nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

FIRMADO: BOIGEGRAIN ROBERT

FIRMADO: PAUL RAYMOND

FIRMADO: BOURRIE MARTINE

FIRMADO: PONCELET MARTINE

FIRMADO: LAIR PIERRE

FIRMADO: VERNIERES JEAN-CLAUDE

VISTO PARA CERTIFICACION MATERIAL DE LAS FIRMAS DE LOS SEÑORES BOIGEGRAIN, PAUL, BOURRIE, PONCELET, LAIR Y VERNIERES COLOCADAS EN EL PRESENTE DOCUMENTO.

PARIS 23 DE JUNIO DE 2000.

FIRMADO: GONIDEC DE KERHALID, NOTARIO EN PARIS.

HAY SELLO DEL NOTARIO.

REPUBLICA FRANCESA - MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

NO. 053385

FECHA: 27 DE JUNIO DE 2000

EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES CERTIFICA QUE LA PRESENTE CERTIFICACION DE FIRMA HA SIDO EFECTUADA DE CONFORMIDAD CON LA LEY FRANCESA. POR EL MINISTRO Y POR DELEGACION: FIRMADO: MARTINE BOCQUET.

HAY SELLO DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES.

2



22C
228

TRADUCCION OFICIAL NO. 384 /2000

SIGUE AUTENTICACION DE LA FIRMA QUE PRECEDE EFECTUADA POR
EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN PARIS BAJO EL NO.
2579 DEL 4 DE JULIO DE 2000 Y AUTENTICACION DE LA FIRMA
DEL CONSUL EFECTUADA POR EL MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES EN BOGOTA BAJO EL NO. 299664 DEL 18 DE JULIO
DE 2000.

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
402059.
H22779-29113
CONVENCION PARA LA AUTENTICACION
DE DOCUMENTOS DESEMPLEA
CLASIFICACIONES INDICADAS.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 JUL 24 11:15
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

3

274
277

ASSIGNMENT

TRAPASO

The undersigned

Abajo firmado

- 1) BOIGEGRAIN Robert
- 2) BOURRIE Martine
- 3) LAIR Pierre
- 4) PAUL Raymond
- 5) PONCELET Martine
- 6) VERNIERES Jean-Claude

- 1)Boigegrain Robert
- 2)Bourrie Martine
- 3)Lair Pierre
- 4)Paul Raymond
- 5)Poncelet Martine
- 6)Vernieres Jean-Claude

Domiciled in

Domiciliado en

- 1) CHEMIN DE PERET - FR- 34820 ASSAC
- 2) 138, RUE DES KERMES - FR - 34980 SAINT GELY DU FESC
- 2) 15, IMPASSE DES CHEVREUILLE - FR - 31120 COYANS
- 3) 75, RUE DES CHANTERELLES - FR- 34980 SAINT GELY DU FESC
- 4) LE REY - FR - 34270 - VALFLAUNES
- 5) RUE SABATIER GARAT - FR- 31600 MURET

- 1)Chemin De Peret - FR-34820 ASSAC
- 2)138,Rue Des Kermes-FR-34980 Saint Gely Du Fesc
- 2)15,Impasse Des Chevreuille-FR-31120 Coyans
- 3)75,Rue Des Chanterelles-FR-34980 Saint Gely Du Fesc
- 4)Le Rey-FR-34270-Valflaunes
- 5)Rue Sabatier Garat-FR-31600 Muret

Hereby state under oath to be the sole and true inventor of NOUVEAUX DERIVES, UN PROCEDE POUR LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT.

Decla bajo juramento ser unico y verdadero inventor de NUEVOS DERIVADOS DE BENZENO, UN PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN.

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

Declar asimismoo que ced y transf sin reserva ni limitacion, a favor de la sociedad SANOFI-SYNTHELABO

A corporation organized and existing under the laws of France

Organizada y existente de conformidad con las leyes de FRANCIA
LE MINISTRE DES AFFAIRES ETRANGERES certifie que la présente certification de signature a été effectuée conformément à la loi française Pour le Ministre et par délégation.

Domiciled in
174, Avenue de France
75013 Paris
France

Domiciliada en

174, Avenue de France
75013 Paris
France
Martine BOCQUET

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

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

BOIGEGRAIN Robert

PAUL Raymond





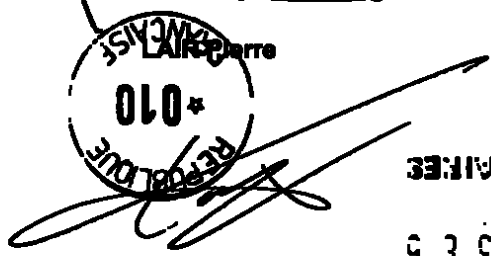
BOURRIE Martine

PONCELET Martine





VERNIERES Jean-Claude



MINISTRE DES AFFAIRES ETRANGERES

Vu pour certification matérielle de la signature de M. BOIGEGRAIN: PAUL BOURRIE, PONCELET LAIR, VERNIERES apposee ci contre... PARIS, le 23.06.2000



0 1 0 1 0

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 Público,

quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
el documento que precede, declarando ante mí que otorga
el mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan.

NOTARY PUBLIC
CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

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,

a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarando ante mí que otorga
el mismo para los fines y propósitos que en él se
expresan.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

CONSULADO DE COLOMBIA
04 JUL. 2000 N° 2579

El suscrito Cónsul en Colombia CERTIFICA

Que lo me known-and-known-to-me-to-be-the person
quien autoriza el presente documento, ejercía legalmente
en la described-in-and-who has executed the foregoing document.
Ministerio Relaciones Exteriores y que la firma y sello que
en el documento aparecen como suyos son los que me that
acostumbra en sus actos oficiales
El Cónsul no asume responsabilidad por el contenido del documento.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
VALOR US\$ 22



ANDRES GAFARO BARRERA
Vice-Cónsul

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

228
40

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SEGUNDO EXAMEN DE FORMA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXPEDIENTE: 00-48530

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- | | | |
|---------------|---------------|--|
| SI [X] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI [X] | NO [] | NO APLICABLE [] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI [X] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación (art. 13-f de la Decisión 344 y el Decreto 298 del 17 de febrero de 1999) |
| SI [X] | NO [] | EXTEMPORANEAMENTE [] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo Cuarto del Convenio de París. |
| SI [X] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, dentro del plazo previsto en el Art. Cuarto - D 3o. del Convenio de París. |
| SI [X] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D. -3 Convenio de París; concepto 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI [X] | NO [] | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES JURIDICAS:

OTROS:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- | | | |
|---------------|---------------|--|
| SI [X] | NO [] | Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto, |
| SI [X] | NO [] | Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente. |

Bogotá D.C., 17 de Octubre del 2000

EXAMINADOR JURÍDICO
202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

229

22A

Expediente 00-48630

Auto 2266

LA JEFE DE DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TENIENDO EN CUENTA:

Que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 13 y 14 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena y los artículos 3 y 4 del Decreto 117 de 1994.

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Tener como representante de la sociedad solicitante al doctor JOSE ANTONIO LLOREDA.

ARTICULO SEGUNDO: Enviar el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 23 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.

CUMPLASE.

Dado en Bogotá D.C., a los 18 OCT 2000.

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

Bogotá D.C., 04-05-09 el extracto de esta solicitud fue publicado en el N° 502 (de fecha 27-03-01) de la Gaceta de la Propiedad Industrial. El término hábil señalado por la ley expiró el 28-06-2001 y SI NO se presentaron observaciones por parte de terceros.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia