Organización OSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

CE

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 00-48530

54. **TÍTULO** "Nuevos derivados de Benceno, un procedimiento para su preparación y las composiciones farmaceuticas que los contienen"

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/55

71. **SOLICITANTE** Sanofi-Synthelabo

DOMICILIO Paris, Francia

74. **APODERADO** Jose Antonio Moreda
T.P 10.784
Codigo 231

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 28 Junio 2000

202037

(FORMA P-10)

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 00-48530

54. **TITULO** "NUEVOS DERIVADOS DE BENCENO, UN PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN"

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K 31/55.

71. **SOLICITANTE** SANOFI-SYNTHELABO

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. **APODERADO** JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784
Código 231

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** 28 JUN. 2000

202037

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

00 48530

DE
DE
ON

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: **SANOFI-SYNTHELABO** sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Francia

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica): JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio: Francia

Departamento o Estado:

Dirección: 174, Avenue de France, 75013 Paris, Francia

Ciudad: Paris Teléfono 33 1 41241242

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio: Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad: Santafé de Bogotá, D.C. Teléfono 57 1 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es): Robert Biogegrain, Martine Bourrie, Pierre Lair, Raymond Paul, Martine Poncelet y Jean Claude Vernieres

Identificación:

Dirección: 80, Chemin de Péret, 34820 Assas; 138 rue des Kermes, 34980 Saint Gely du Fesc; 15, Impasse des Chevreuils, 31120 Goyrans; 75, rue des Chanterelles, 34980 Saint Gely du Fesc; Le Rey, 34270 Valflaunes y rue Sabatier Garat, 31600 Muret, Francia

Ciudad: Assas, Fesc, Goyrans, Fesc, Valflaunes y Muret Teléfono 33 1 41241242

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: **"NUEVOS DERIVADOS DE BENCENO, UN PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN"**

PRIORIDAD REIVINDICADA SI [X] NO [ ] **TIPO DE PRIORIDAD** **ANDINA** [ ] **UNIONISTA** [X]

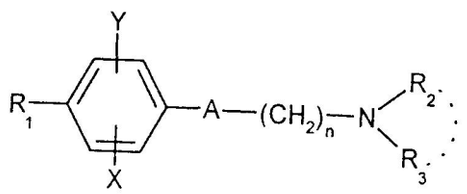
(33) País	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
FR	02-07-99	9908532

Para Publicar a los [ ] **6 meses** [ ] **12 meses** [ ] **18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud**

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/55 .

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula:



(I)

en la cual A, X, Y, n, R_1, R_2 y R_3 son tal como se los ha definido en la reivindicación 1. Esos compuestos se enlazan específicamente con los receptores sigma, en especial con los del sistema nervioso central.
(Fig. Ninguna).

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mensión de su protocolización ante la S.I.C. 19.670	☒
Recibo de la tasa respectiva **$608.000,00**	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático segúr formato	☒
Extracto para publicación segú n formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Folios: 110

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

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

   Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.

c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 19.670. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

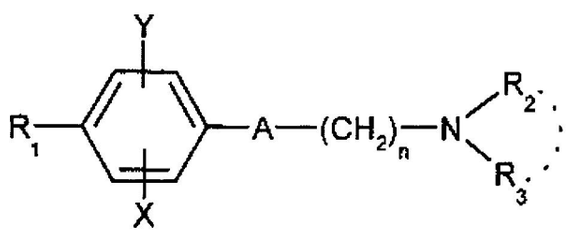


JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. No. 10.784
CODIGO 231

RESUMEN DEL CONTENIDO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

NUEVOS DERIVADOS DE BENCENO, UN PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula:



(I)

en la cual A, X, Y, n, R_1, R_2 y R_3 son tal como se los ha definido en la reivindicación 1. Esos compuestos se enlazan específicamente con los receptores sigma, en especial con los del sistema nervioso central.

(Fig. Ninguna).

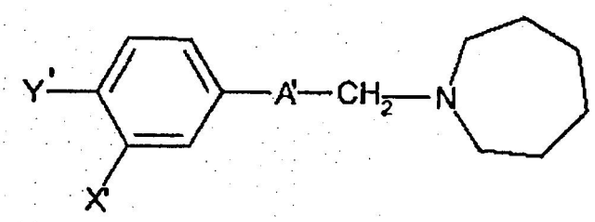
La presente invención se refiere a derivados de benceno que comprenden una amina cíclica que se enlaza, específicamente con los receptores sigma, en especial con los del sistema nervioso central, se refiere también a un procedimiento para la preparación de esos compuestos y a su utilización en composiciones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

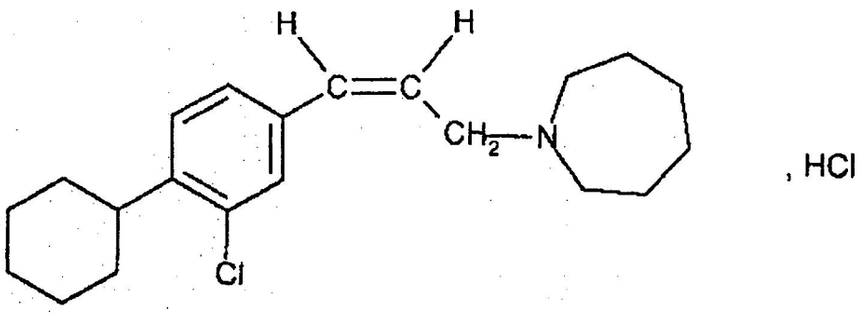
La patente EP 461.986 describe compuestos de fórmula:



(A)

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:



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.

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 P450 llamado 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.

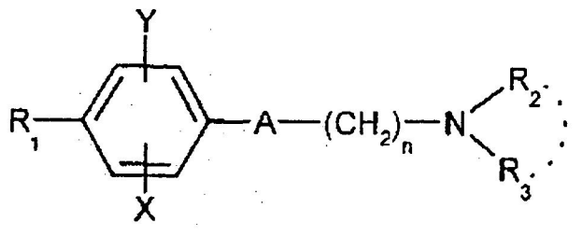
Las consecuencias farmacocinéticas son sobre todo de orden cuantitativo: los sujetos metabolizadores lentos tienen un porcentaje de producto sin cambios más elevado que los otros. Esas diferencias cuantitativas tienen un impacto clínico considerable sobre las moléculas que tienen un índice terapéutico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

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 bajo y/o una implicación nula o muy baja del CYP 2D6 en el proceso de oxidación.

11

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



(I)

en la cual:

- A representa un grupo elegido entre los siguientes:
- C≡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 monosubstituido, disubstituido, trisubstituido o tetrasubstituido por un grupo metilo; un grupo fenilo monosubstituido o disubstituido 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 8 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.

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

Por (C_1-C_4)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:

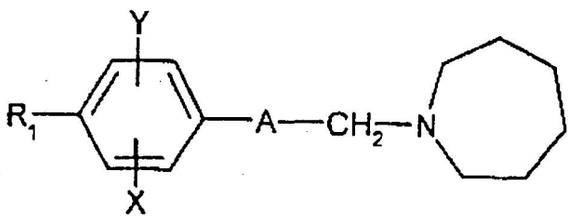
$-C\equiv C-$; $-CH=CH-$; $-CH_2-CH_2-$

- 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 monosubstituido, disubstituido, trisubstituido o tetrasubstituido por un grupo metilo; un grupo fenilo monosubstituido o disubstituido 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 6 a 8 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 les compuestos de fórmula:



(I.1)

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 monosubstituido, disubstituido, trisubstituido o tetrasubstituido por un grupo metilo; un grupo fenilo mono o disubstituido por un átomo de flúor, de cloro o un grupo metoxi; 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 n 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 fenilo monosubstituido o disubstituido por un átomo de flúor o de cloro o un grupo metoxi 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-il]azepane;
- y particularmente el 1-[(Z)-3-(2-Cloro-3'-metoxibifenil-4-il)propen-2-il]azepane;

así como sus sales con ácidos 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.

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 C_{18} 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 descriptos en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene T.W. et Wuts P.G.M., ed. John Wiley et

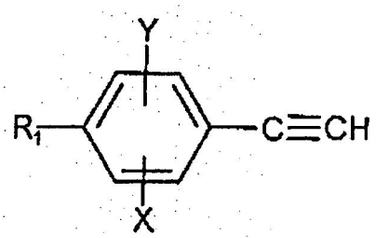
Sons, 1991 et dans Protecting Groups, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag.

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≡C-:

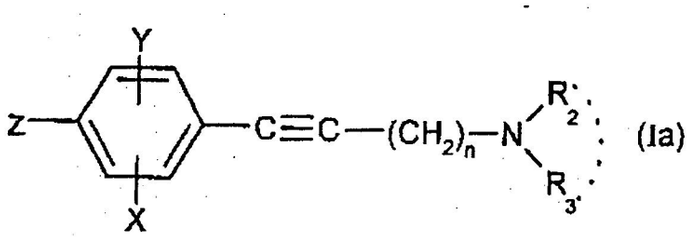
a) o bien, si n = 1, se efectúa una reacción de Mannich entre el derivado fenilacetilénico de fórmula:



(II)

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:



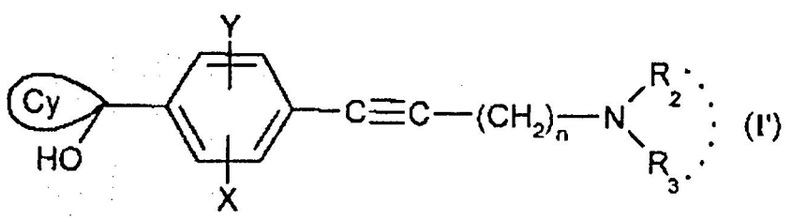
(Ia)

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 monosubstituido, disubstituido, trisubstituido o tetrasubstituido por un grupo metilo; un grupo cicloheptilo, 4-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidrotiopiranilo 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

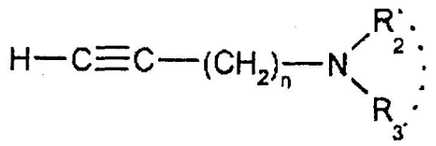


en presencia de una base para obtener intermediariamente el compuesto de fórmula:



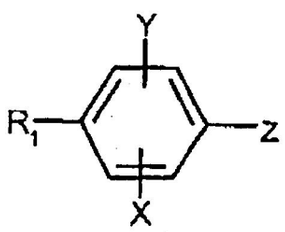
en la cual X, Y, n, R_2 y R_3 son tal como se los ha definido para (I); siendo dicho compuesto (I') reducido en condiciones selectivas;

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



(4)

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



(III)

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 -CH=CH-, se efectúa una hidrogenación por hidrógeno naciente en presencia de ciclohexeno del compuesto (I) en el cual A representa el grupo acetilénico -C≡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 -C≡C- un hidruro metálico para preparar el compuesto etilénico (I) en forma E;

3) en el caso en que A representa el grupo CH_2-CH_2-, se efectúa una hidrogenación del compuesto (I) en el cual A representa un grupo -CH=CH- o -C≡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 R_1-$B(OH)_2$. 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) R1-B(OH)2 son 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 terbutil 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 descripto 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 tríflico.

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 le grupo -CH=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.

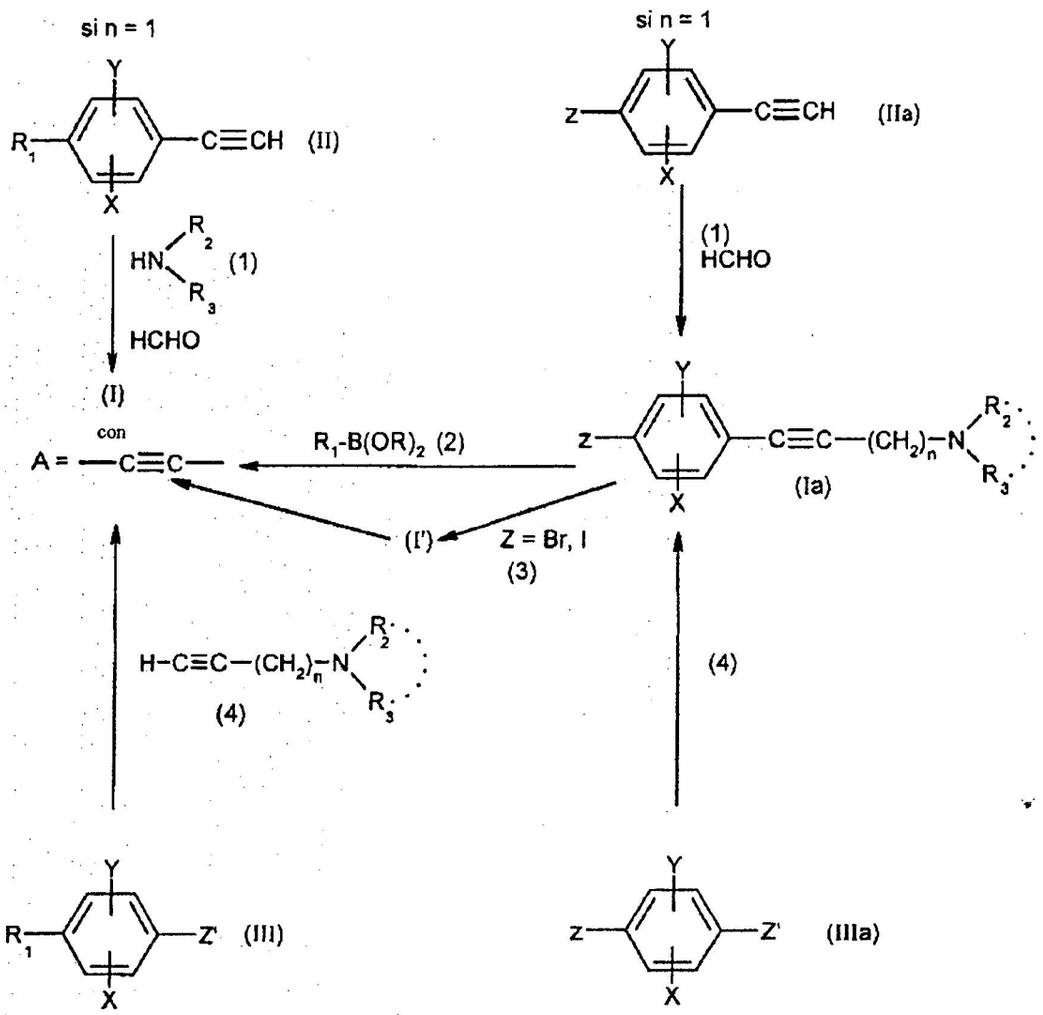
Para preparar los compuestos (I) en los cuales A representa el grupo $-CH_2-CH_2-$ la hidrogenación se realiza por lo general en un alcohol por ejemplo etanol, en presencia de un catalizador como el óxido de platino o preferentemente paladio sobre carbón.

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 $-C\equiv C-$ se describe en el siguiente ESQUEMA 1:

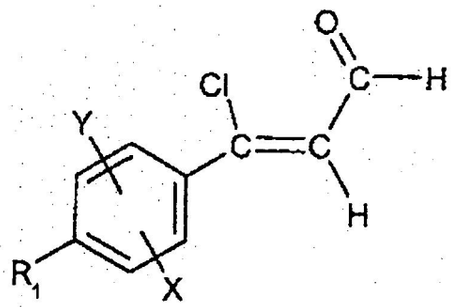
25

ESQUEMA 1


VÍA A
VÍA B
si n = 1
si n = 1
(II)
(IIa)
(1)
HCHO
(I)
con
A =
R1-B(OR)2 (2)
(Ia)
(I')
Z = Br, I
(3)
(4)
(4)
(III)
(IIIa)
VÍA C
VÍA D

En el ESQUEMA 1, A = -C≡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 substituyentes Z y Z' en la reacción de acoplamiento descripta en VÍA D se detallará más adelante.

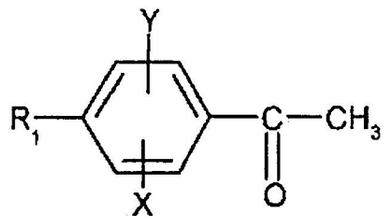
El compuesto (II) se obtiene por tratamiento en medio básico de la cloroacroleína de fórmula:



(IV)

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:



(V)

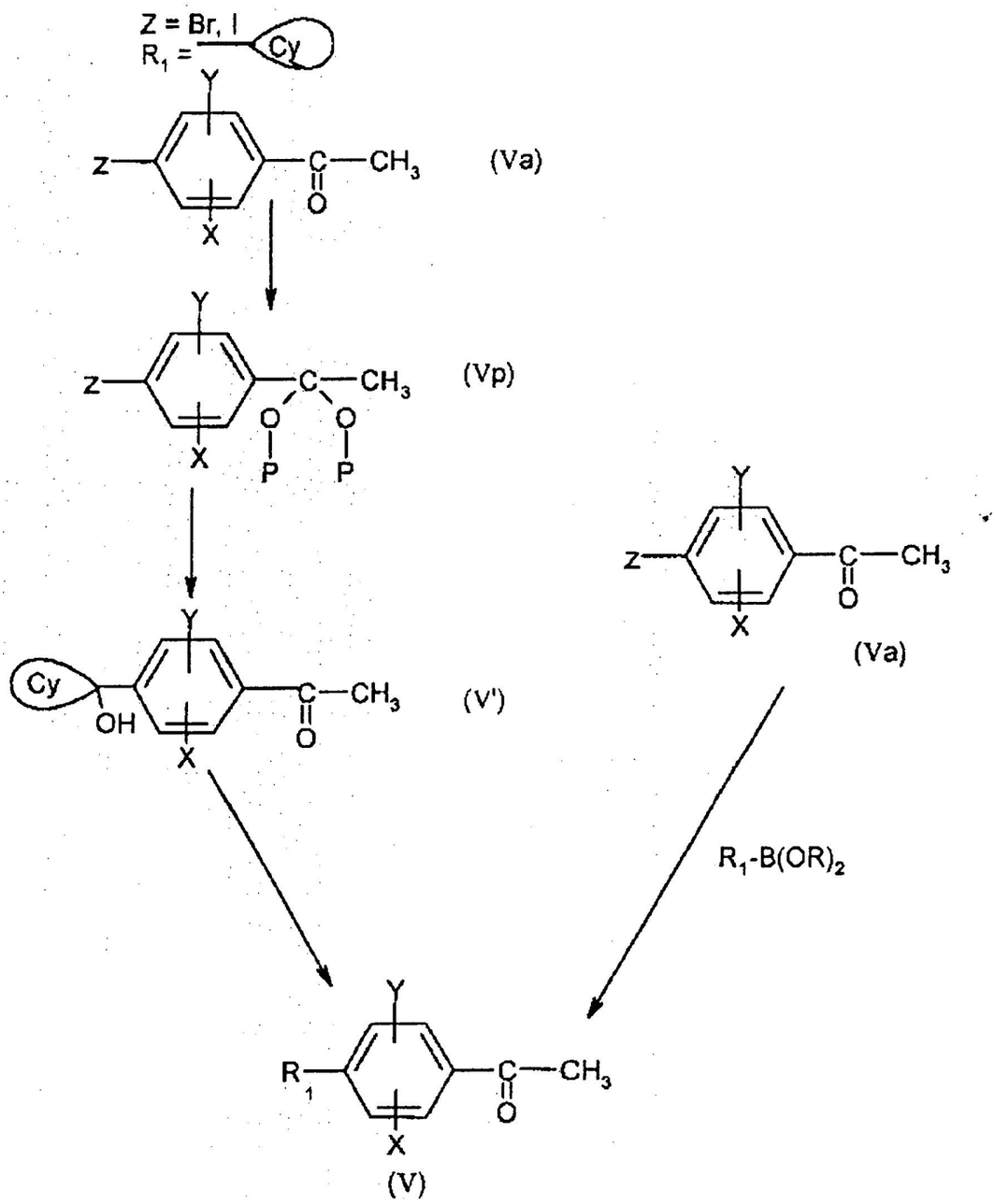
en la cual X, Y y R_1 son tal como se los ha definido para (I), por acción de un complejo de Vilsmeier. Se utiliza por ejemplo cloruro de (clorometilen)dimetilamonio, reactivo de Vilsmeier comercial o un reactivo de Vilsmeier obtenido partiendo de una formamida disubstituida combinada con cloruro de oxalilo, oxicloruro 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



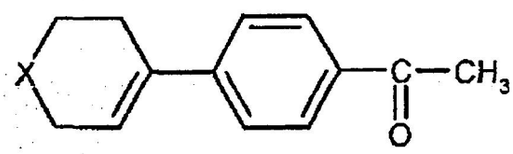
En el ESQUEMA 2, X, Y y R_1 son tal como se los ha definido para (I), Cy es tal como se ha definido precedentemente para (I'), Z representa un átomo de bromo, de yodo o OTf, R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o arilo y P representa un grupo protector de la función cetona como un metilo.

Los compuestos (V) pueden obtenerse directamente a partir de los compuestos (Va) por acción del compuesto borónico R_1-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-tetrahidropiranilo, se podrá formar en forma intermediaria el compuesto de fórmula:



(VI)

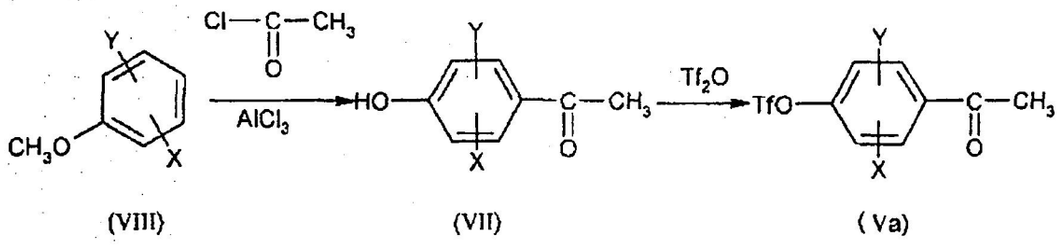
en la cual X = O ó $-C(CH_3)_2$ que conducirá, luego de la protección previa de la función cetona, hidrogenación por ejemplo en presencia de paladio sobre carbón en metanol, seguida de la desprotección de la función cetona, al compuesto (V) deseado.

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°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:

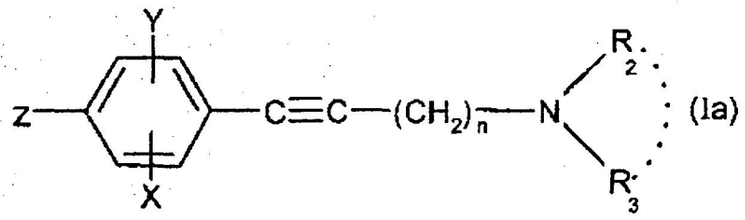
ESQUEMA 3



(VIII) (VII) (Va)

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.

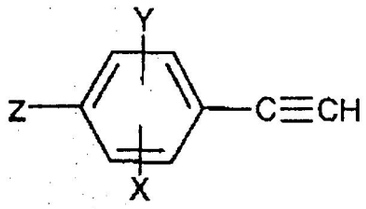
De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención también tiene por objeto los compuestos de fórmula (Ia):



en la cual X, Y, n, R_2 y R_3 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:

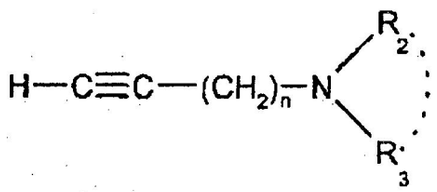
- ó bien, cuando n = 1, se efectúa una reacción de Mannich entre el derivado fenilacetilénico de fórmula:



(IIa)

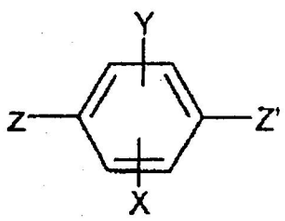
en la cual X e Y son tal como se los ha definido para (I) y Z representa un átomo de bromo, de yodo o OTf, el formaldehído y la amina (1) HNR_2R_3;

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



(4)

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



(IIIa)

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

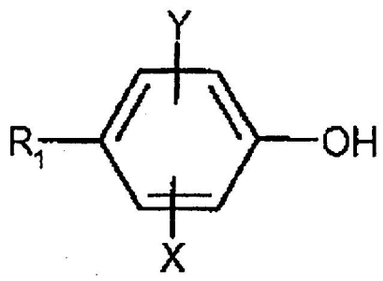
triflato sino Z' representa un triflato, en presencia de un catalizador de paladio, de una o varias aminas terciarias y eventualmente de cloruro de litio.

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

Para el acoplamiento entre los compuestos (IIIa) y (4) se utiliza una reacción de Sonogashira descripta 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.

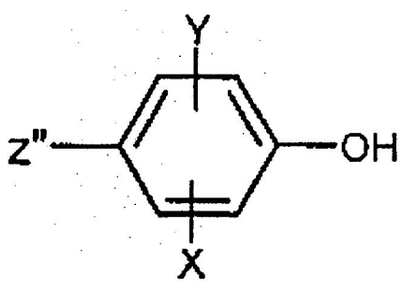
Los compuestos (III) en los cuales Z = OTf se obtienen clásicamente a partir de los alcoholes correspondientes de fórmula:



(IX)

en la cual X, Y y R_1 son tal como se los ha definido para (I), por acción del anhídrido trifluorometansulfónico (anhídrido tríflico) en piridina.

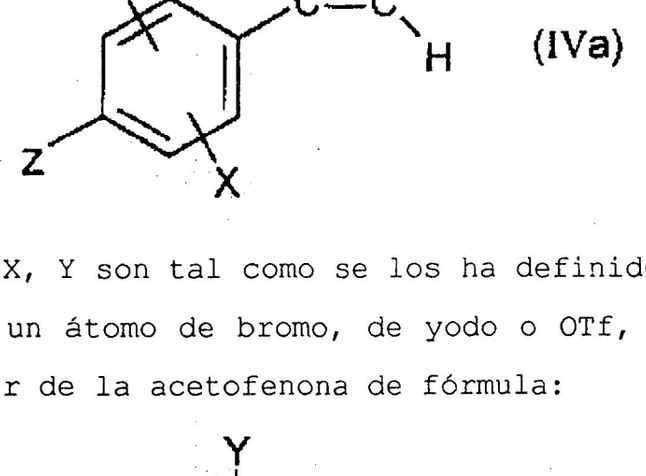
Los alcoholes (IX) son obtenidos a su vez partiendo de los compuestos de fórmula:



(IXa)

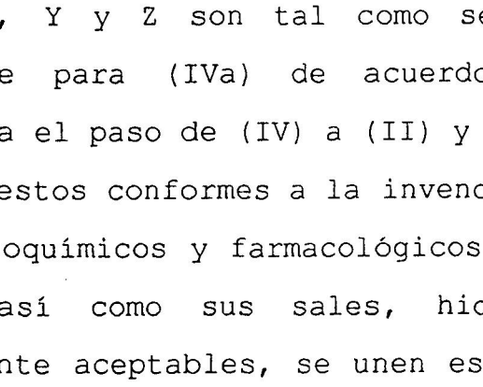
en la cual Z" representa un átomo de bromo o de yodo de acuerdo con los métodos descriptos precedentemente para el paso de (Ia) a (I) o de (Va) a (V). Los compuestos (IXa) son comerciales o preparados de acuerdo con técnicas bien conocidas por el hombre del arte.

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



(IVa)

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:



(Va)

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 CI_{50} 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 µM 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 une 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 µg/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 descriptas 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. Para algunos compuestos, los resultados obtenidos han puesto en evidencia una gran selectividad de los productos conformes a la invención en A10 (aire tegmentale ventrale = VTA) con respecto a A9 (substancia negra) ya sea un aumento del número de neuronas dopaminérgicas espontáneamente activas únicamente en A10 y no en A9. Esta propiedad es muy interesante ya que la estructura A9 está fuertemente implicada en los efectos extrapiramidales obtenidos con los antipsicóticos clásicos (L.A. Chiodo y B.S. Bunney; Catecholamines: Neuropharmacology and Central Nervous System - Theoritical aspects 1984, 369-391).

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

La implicación de CYP2D6 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 Ki - Siendo Ki el valor absoluto de la constante de inhibición de un principio activo frente a una enzima.

Diferentes modelos permiten evidenciar en una reacción metabólica específica, la implicación de CYP2D6.

- se pueden utilizar fracciones microsomales hepáticas humanas que contienen el conjunto de las isoformas hepáticas humanas incubadas en presencia de cofactor de oxidorreducción (NADPH) y en ausencia o en presencia de quinidina a 20 veces su Ki con respecto a CYP2D6. La disminución de la metabolización observada en presencia de quinidina puede asociarse a la inhibición de la isoforma CYP2D6, probando así su eventual implicación en la o las vías metabólicas estudiadas.
- también se pueden utilizar fracciones microsomales preparadas a partir de células transfectadas que expresan una sola isoforma de citocromo P-450 humano (GENTEST Corp.).
- también se pueden utilizar hepatocitos humanos en cultivo primario que son capaces de efectuar reacciones metabólicas de fase I y II. Las incubaciones se realizan entonces en cinética sobre 24 horas en ausencia y en presencia de quinidina, inhibidor poderoso y específico de CYP2D6. 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 incuba con fracciones microsomales hepáticas humanas, de NADPH (cofactor de óxidorreducción) así como en presencia o en ausencia de quinidina. El grado

de inhibición de la metabolización observada en presencia de quinidina refleja la implicación de CYP2D6 en la metabolización de dicho compuesto. Este acercamiento se puede utilizar cuando la metabolización sobre fracciones microsomales hepáticas es de una amplitud suficiente (es decir superior o igual al 10 % de la cantidad de substrato de partida).

- en el caso en que la metabolización de dicho compuesto sobre microsomas hepáticos es demasiado baja como para poder cuantificar una inhibición con precisión, o cuando se requieren verificaciones suplementarias, se realizan estudios complementarios, más profundos, sobre hepatocitos humanos en cultivo primario en cinética sobre 24 horas. Entonces se manifiesta el grado de implicación de CYP2D6 en la metabolización hepática global por la disminución del aclaramiento intrínseco de dicho compuesto eventualmente observada en presencia de quinidina.
- los resultados obtenidos muestran que los compuestos conformes a la invención presentan un porcentaje de metabolización bajo y/o una baja implicación de CYP2D6 en el proceso de oxidación.

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. Los compuestos conformes a la invención también podrán ser utilizados como analgésicos o bien para tratar el abuso de drogas y los síntomas relacionados con la dependencia y la abstinencia de drogas.

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 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.

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 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.

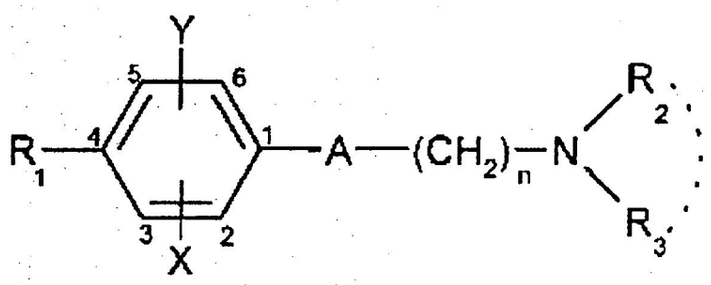
Las PREPARACIONES y EJEMPLOS siguientes ilustran la invención sin por ello limitarla.

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 = cuadruplete.

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



(I)

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

47

PREPARACIÓN 1

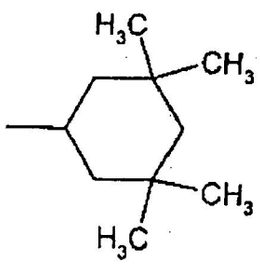
1-Bromo-4(1,1-dimeoxietil)benceno, *compuesto V p*

(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 *para*toluensulfónico 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°C (bajo un presión de 0,003 mbar).

PREPARACIÓN 2

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

(V'.1) : R_1 =  =  ; X = Y = H

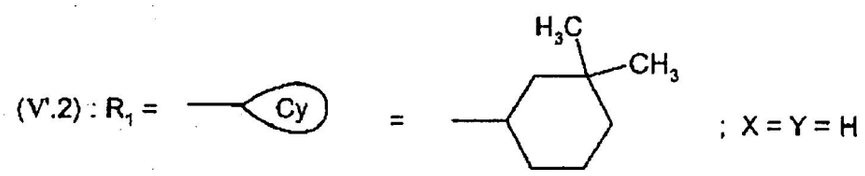
Se agrega gota a gota 27,5 ml de una solución 1,6 M en hexano de n-butil litio a -78°C, a una solución de 10 g de 1-bromo-4-(1,1-dimetoxietil)benceno (*compuesto Vp*) en 100 ml

48

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.

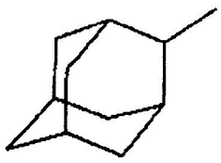
De la misma manera se preparan los siguientes compuestos:

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



F = 99°C.

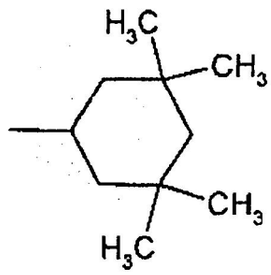
1-[4-(Hidroxiadamantan-2-il)fenil]etanona, *compuesto V'.3*

(V'.3) : R_1 =  =  ; X = Y = H

^{1}H 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

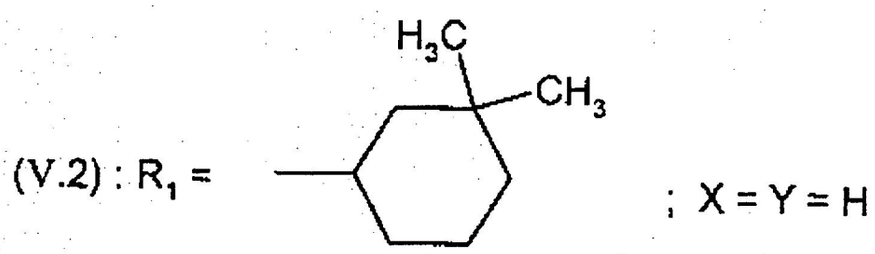
(V.1) : R_1 =  ; X = Y = H

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 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.

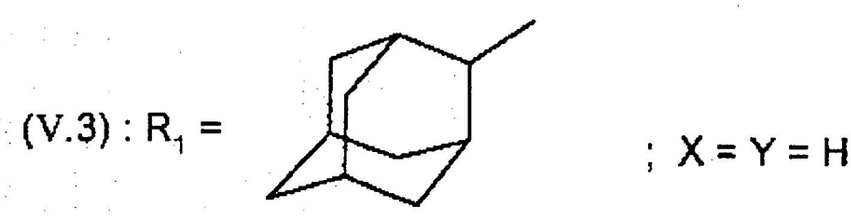
De la misma manera, se preparan los siguientes compuestos:

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



^{1}H 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*

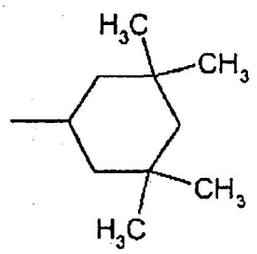


F = 75°C.

51

PREPARACIÓN 4

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

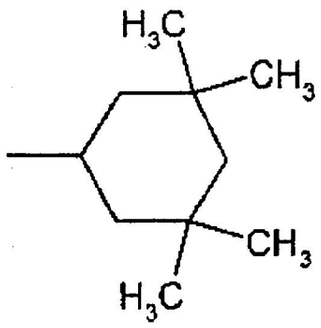
(V.4) : R_1 =  ; X = 3-Cl ; Y = H

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= 74%; F= 64°C.

Se aíslan también los compuestos diclorados:

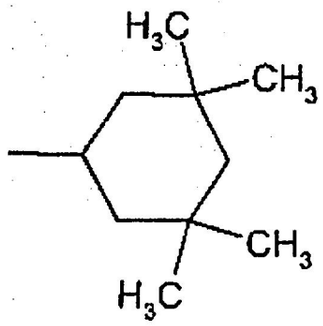
1-[3,5- Dicloro -4- (3,3,5,5-tetrametilciclohexil) fenil]etanona, *compuesto V.5*

52

(V.5) : R_1 =  ; X = 3-Cl ; Y = 5-Cl

^{1}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-Dicloro -4- (3,3,5,5-tetrametilciclohexil) fenil] etanona, *compuesto V.6*

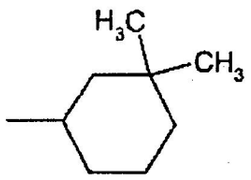
(V.6) : R_1 =  ; X = 3-Cl ; Y = 6-Cl

^{1}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).

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

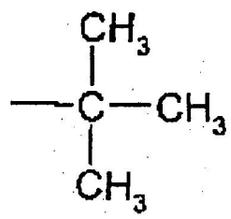
1-[3-Cloro-4-(3,3-dimetilciclohexil)fenil]etanona, *compuesto V.7*

53

(V.7): R_1 =  ; X = 3-Cl ; Y = H

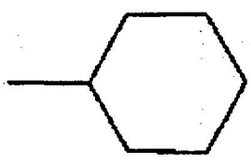
^{1}H RMN: 7,9 (s,1H); 7,8 (d,1H); 7,4 (d,1H); 3,1 (m,1H); 2,5 (s,3H); 1,8-1,1 (m,8H); 0,9 (s,3H); 0,8 (s,3H).

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

(V.8): R_1 =  ; X = 3-Cl ; Y = H

^{1}H 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*

(V.9): R_1 =  ; X = 3-Cl ; Y = 5-Cl

PREPARACIÓN 5

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

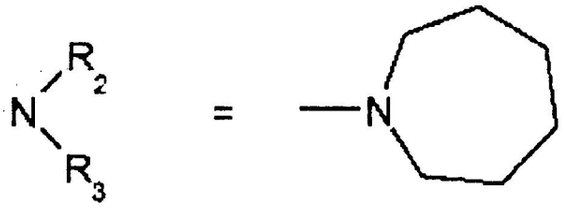
(VII.1): X = 3-Cl; Y = H

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*

(4.1) : 

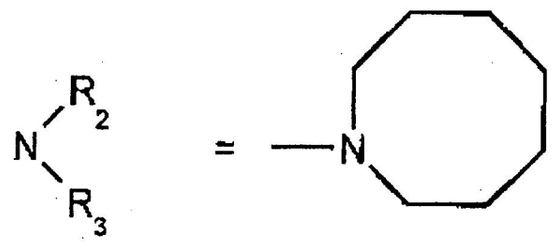
Se agrega gota a gota a 20,8 ml de hexametilenamina y 27,9 g de carbonato de potasio en 300 ml de acetonitrilo, 18,8 ml de una solución de 3-bromopropina al 80% en tolueno. Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante 12 horas y 6 horas a 80°C. Se filtra, se evaporan los solventes bajo presión reducida. El *compuesto 4.1* se purifica por destilación; T_{eb} = 61°C bajo una presión de 26,7 Pa.

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

55

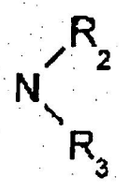
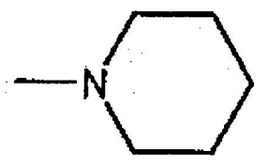
De la misma manera se prepara:

1-Prop-2-inilazocano, *compuesto 4.2*

(4.2):  =

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

1-Prop-2-inilpiperidina, *compuesto 4.3*

(4.3):  = 

^{1}H 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-hidroxi)fenil]etanona (*compuesto VII.1*) en 700 ml de piridina, se agrega gota a gota 26,2 ml de anhídrido 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).

^{1}H 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

^{1}H 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

^{1}H 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

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

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

(IIIa.3): X = 2-CH_3; Y = H

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

57

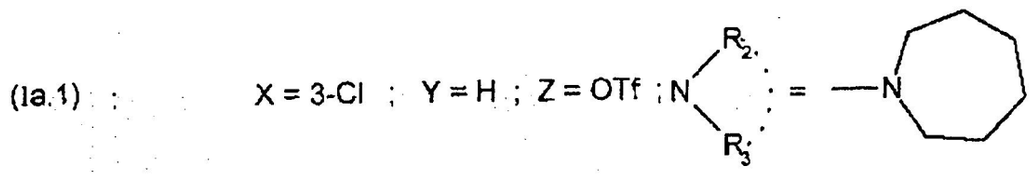
4-Bromofeniltrifluorometansulfonato, *compuesto IIIa.4*

(IIIa.4): X = Y = H

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

PREPARACIÓN 8

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

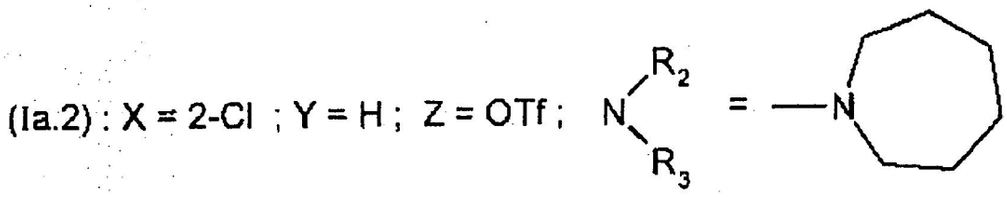


A 4 g de 4-bromo-2-clorofeniltrifluorometansulfonato (*compuesto IIIa.1*), 0,062 g de yoduro de cobre, 10 ml de piridina y 20 ml de trietilamina, se agrega 1,96 g de 1-prop-2-inilazepane (*compuesto 4.1*) luego 0,457 g de catalizador diclorobis(trifenilfosfina)paladio. Se calienta la mezcla reaccionante 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 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.

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

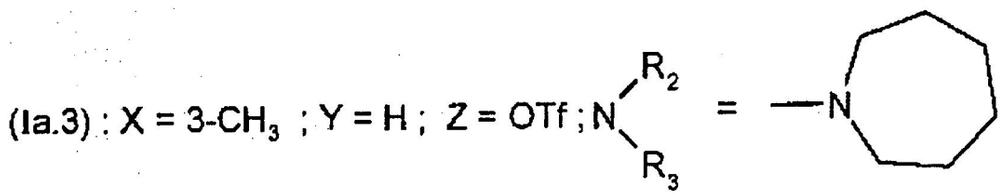
De la misma manera, se preparan los compuestos siguientes:

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



^{1}H 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).

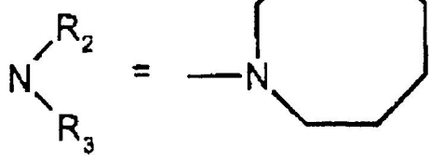
4-[3-(1-Azepanil)prop-1-inil]-2-metilfeniltrifluorometansulfonato, *compuesto Ia.3*



^{1}H 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).

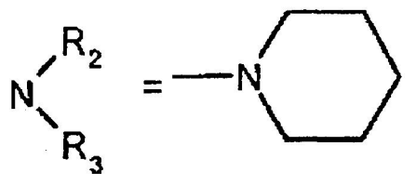
4-[3-(1-Azocanil)prop-1-inil]-2-clorofeniltrifluorometansulfonato, *compuesto Ia.4*

59

(Ia.4) : X = 3-Cl ; Y = H ; Z = OTf ; 

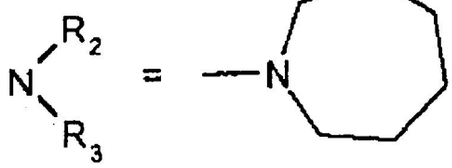
^{1}H RMN: 7,8(s,1H); 7,5(m,2H); 3,6(s,2H); 2,6(m,4H); 1,5(m,10H).

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

(Ia.5) : X = 3-Cl ; Y = H ; Z = OTf ; 

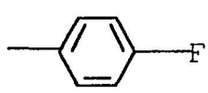
^{1}H RMN: 7,8(s,1H); 7,6(m,2H); 3,5(s,2H); 2,4(m,4H); 1,8-1,5(m,6H).

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

(Ia.6) : X = Y = H ; Z = OTf ; 

PREPARACIÓN 9

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

(V.10): R_1 =  ; X = 3-Cl; Y = H

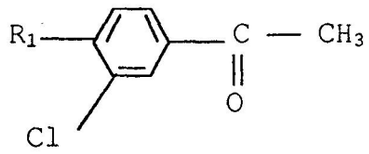
Se agita bajo atmósfera inerte a 60°C durante 8 horas 19,7 g de 4-acetil-2-clorofeniltrifluorometansulfonato (*compuesto Va.1*), 10 g de ácido 4-fluorobencenborónico, 2 g de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, 17,9 g de carbonato de sodio en 84,5 ml de agua, 591 ml de tolueno, 200 ml de etanol y 5,51 g 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%.

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

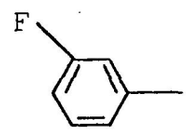
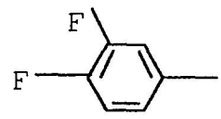
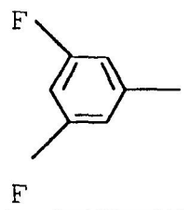
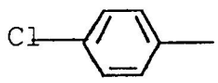
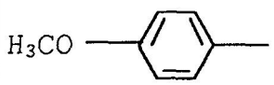
De la misma forma, se preparan los compuestos *V.11* a *V.15* que se presentan en el siguiente CUADRO 1:

61

CUADRO 1

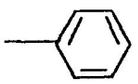


(V) con Y = H

COMPUESTO	R_1	^1H 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)

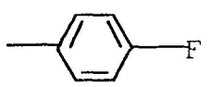
62

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

(V.16): R_1 =  ;X = 3-Cl; Y = 5-Cl

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

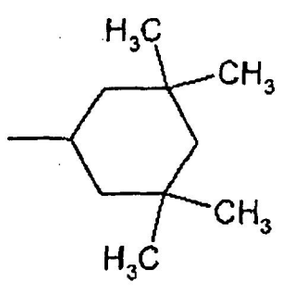
1-(2,6-Dicloro-4'-fluorobifenil-4-il)etanona, *compuesto V.17*

(V.17): R_1 =  ; X = 3-Cl; Y = 5-Cl

^{1}H 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*

(IV.1) R_1 =  ; X = 3-Cl ; Y = H

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

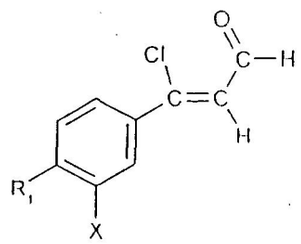
reaccionante durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agrega entonces rápidamente 3,92 g de 1-[3-cloro-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]etanona (*compuesto V.6*) en solución en 10 ml de diclorometano, luego se agita la mezcla reaccionante durante 12 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 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).

^{1}H 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).

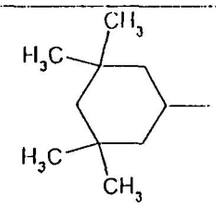
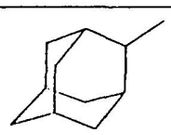
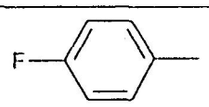
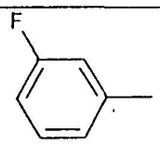
De la misma manera, se preparan los *compuestos IV.2* a *IV.18* que se presentan en los siguientes CUADROS 2 y 3:

64

CUADRO 2

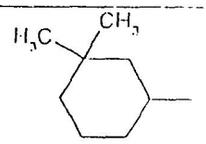
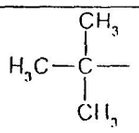
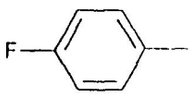
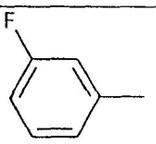
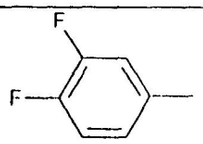
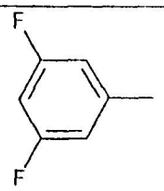
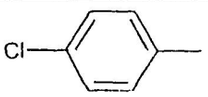
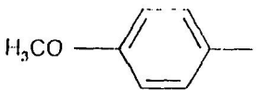


(IV) con Y =H

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	

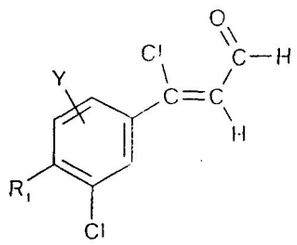
65

CUADRO 2 (continuación 1)

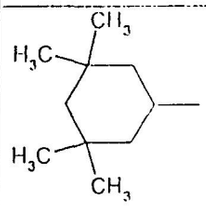
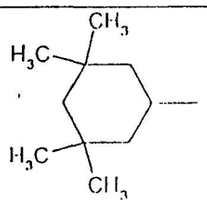
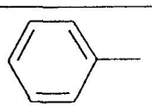
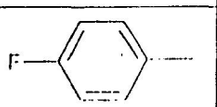
COMPUESTO	R_1	X	F ; °C o ^{1}H RMN
IV.6		Cl	10,0 (d,1H) ; 7,8 (s,1H);7,7(d,1H) 7,4 (d,1H) ; 7,0 (d,1H) ; 3,1(m,1H);1,8-1,1 (m,8H) ; 1,0 (s,3H) ; 0,9 (s,3H)
IV.7		Cl	
IV.8		Cl	139
IV.9		Cl	
IV.10		Cl	
IV.11		Cl	
IV.12		Cl	
IV.13		Cl	10,1 (d,1H) ; 8,0 (s,1H); 7,9 (d,1H) ; 7,6-7,3 (m,3H) ; 7,1 (m,2H) ; 7,0 (d,1H); 3,8 (s,3H)

66

CUADRO 3



(IV) con X = Cl

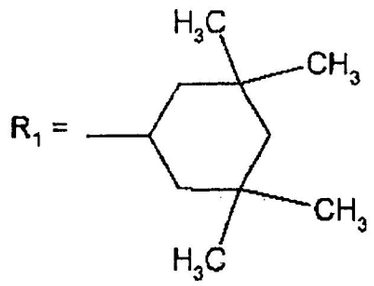
COMPUESTO	R_1	Y	F ; °C o ^{1}H RMN
IV.14		5-Cl	10,1 (d,1H) ; 8,0 (s,1H) ; 7,9 (s,1H) ; 7,1 (d,1H) ; 3,9 (m,1H) ; 2,1 (m,2H) ; 1,3 (m,4H) ; 1,1 (s,6H) ; 0,9 (s,6H)
IV.15		6-Cl	10,0 (d,1H) ; 7,8-7,4 (m,2H) ; 6,6 (d,1H) ; 3,2 (m,1H) ; 1,6-1,2(m,6H) ;1,0 (s,6H) ; 0,9 (s,6H)
IV.16		5-Cl	
IV.17		5-Cl	108
IV.18		5-Cl	

67

PREPARACIÓN 11

3-Cloro-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)feniletina,

compuesto II.1.

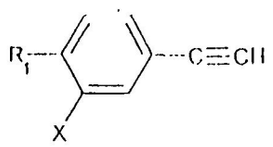
(II.1):  ; X = 3-Cl ; Y = H

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 n gran volumen de diclorometano. Se decanta, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesic 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%.

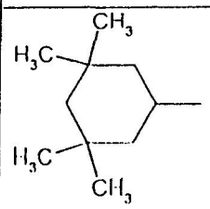
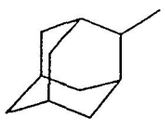
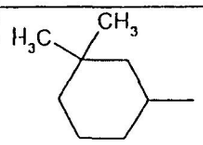
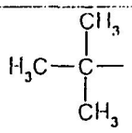
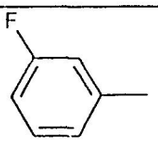
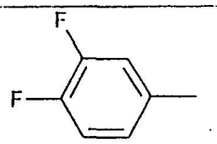
^{1}H RMN: 7,5 (1H,s); 7,3 (2H,m); 4,2 (1H,s); 3,2 (1H,m); 1,4 (2H,m); 1,2 (4H,m); 1,0 (6H,s); 0,9 (6H,s).

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

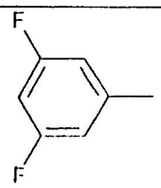
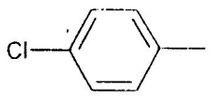
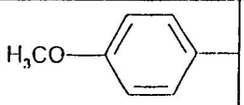


(II) con Y = H

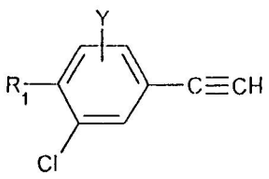
COMPUESTO	R_1	X	F ; °C o ^{1}H RMN
II.2		H	7,3 (d,2H) ; 7,2 (d,2H) ;4,1 (s,1H) 2,9 (m,1H) ;1,5-1,1 (m,6H) ; 1,0 (s,6H) ; 0,9 (s,6H)
II.3		H	
II.4		Cl	7,4 (s,1H) ; 7,3 (d,1H) ;7,2 (d,1H) ; 4,0 (s,1H) ;3,0 (m,1H) ; 1,7-1,0 (m,8H) ;0,9 (s,3H) ;0,8 (s,3H)
II.5		Cl	7,4 (m,3H) ; 4,2 (s,1H) ; 1,3 (s,9H)
II.6		Cl	7,6 (s,1H) ; 7,4 (m,6H) ; 4,3 (s,1H)
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)

70

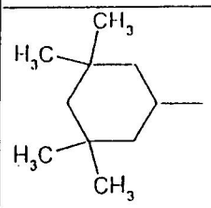
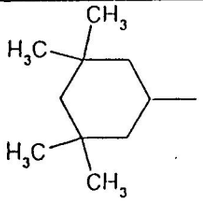
CUADRO 4 (continuación 1)

COMPUESTO	R_1	X	F ; °C o · ^{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)

CUADRO 5

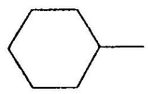
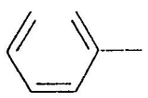
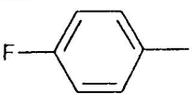


(II) con X = Cl

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)

71

CUADRO 5 (continuación 1)

COMPUESTO	R_1	Y	F ; °C o ^{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)

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.

^{1}H 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 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 recristaliza el residuo obtenido en hexano; rdt = 57%; F = 80°C.

PREPARACIÓN 14

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

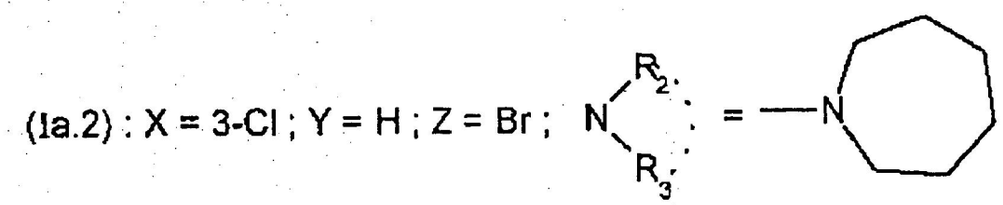
(IVa.1): X = 3-Cl; Y = H; Z = Br

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 recristaliza en ciclohexano; rdt = 87%; F = 134°C.

PREPARACIÓN 15

1-[3-(4-Bromo-3-clorofenil)prop-2-inil]azepane, *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.

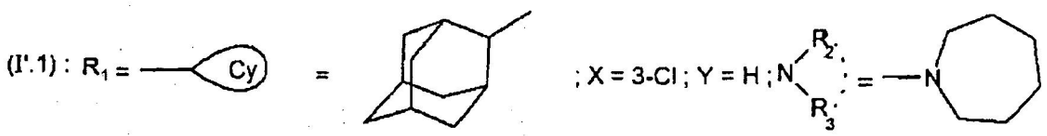
b)1-[3-(4-Bromo-3-clorofenil)prop-2-inil]azepane, *compuesto Ia.7*

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-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%.

^{1}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).

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]azepane (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.

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 bar en presencia de 1,6 g de paladio sobre carbón a 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-hidroxi-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.

^{1}H 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).

^{1}H 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

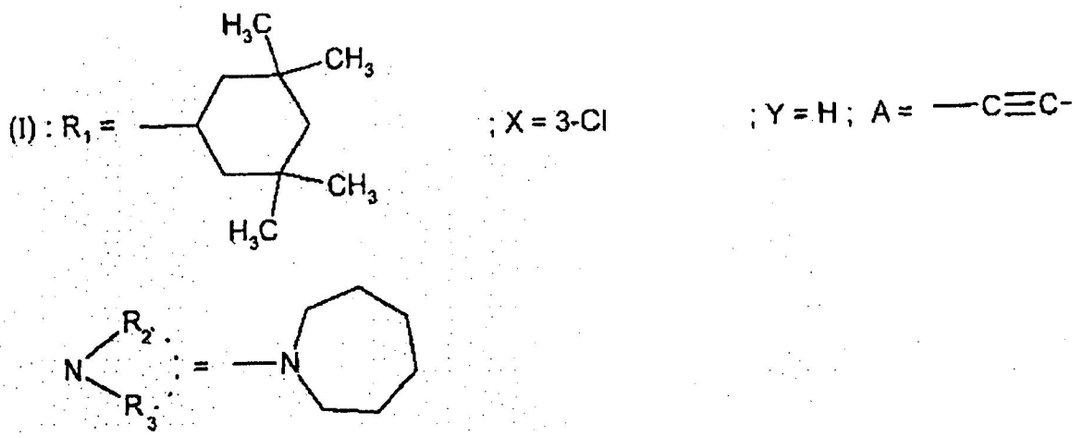
2-Cloro-4-(4,4-dimetilciclohexil) feniltrifluorometansulfonato, *compuesto III.1*

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 tríflico 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 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.

^{1}H 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-inil}azepane.

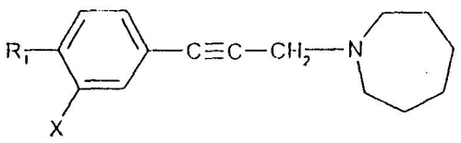


Se agrega bajo atmósfera inerte, a 2,57 g de 3-cloro-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil) feniletina (compuesto II.1) en 20 ml de 1,2-dimetoxietano (DME), 0,08 g de cloruro de cobre II dihidratado. Se agrega luego rápidamente una solución de 1,19 ml de formaldehído y 1,162 ml de hexametilenimina en 10 ml 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).

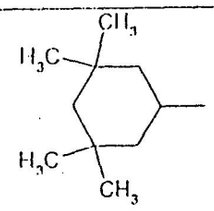
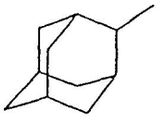
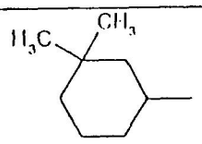
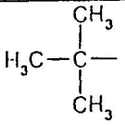
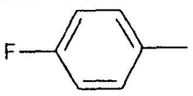
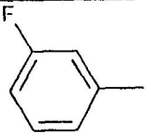
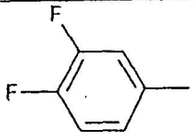
De la misma manera, se preparan los EJEMPLOS 2 a 16 que se presentan en los siguientes CUADROS 6 y 7:

81

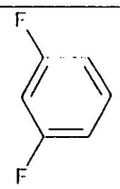
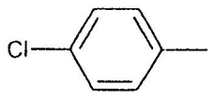
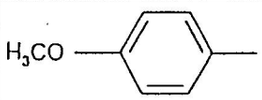
CUADRO 6



(I) con Y = H

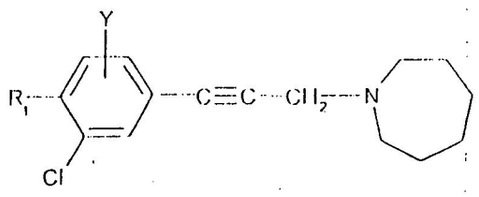
EJEMPLO	R_1	X	F ; °C o ^{1}H RMN
2		H	200 HCl
3		H	158 HCl-0,2 H_2O
4		Cl	176 HCl
5		Cl	190 HCl- 0,3 H_2O
6		Cl	210 HCl
7		Cl	186 HCl-0,3 H_2O
8		Cl	7,6-7,2(m,6H) ; 3,6(s,2H) ; 2,6(m,4H) ; 1,8-1,4(m,8H)

CUADRO 6 (continuación 1)

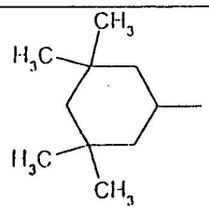
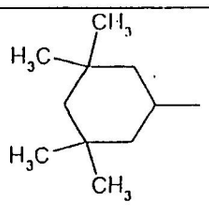
EJEMPLO	R_1	X	F ; °C o ^{1}H RMN
9		Cl	196 HCl
10		Cl	223 HCl
11		Cl	220 HCl

83

CUADRO 7

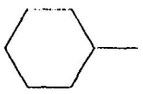
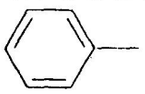


(I) con : X = Cl

EJEMPLO	R_1	Y	F ; °C o ^{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)

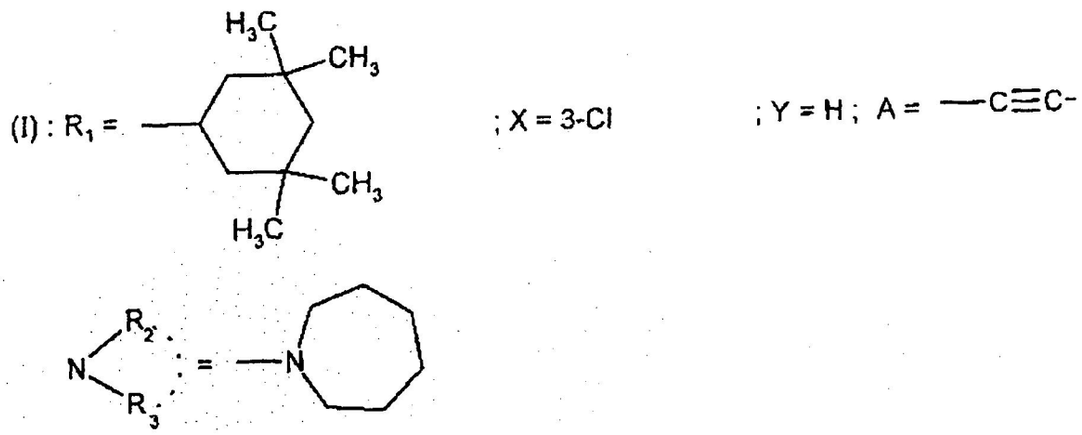
84

CUADRO 7 (continuación 1)

EJEMPLO	R_1	Y	F ; °C o ^{1}H RMN (sal)
14		5-Cl	
15		5-Cl	230 HCl
16		5-Cl	184 HCl

EJEMPLO 17

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

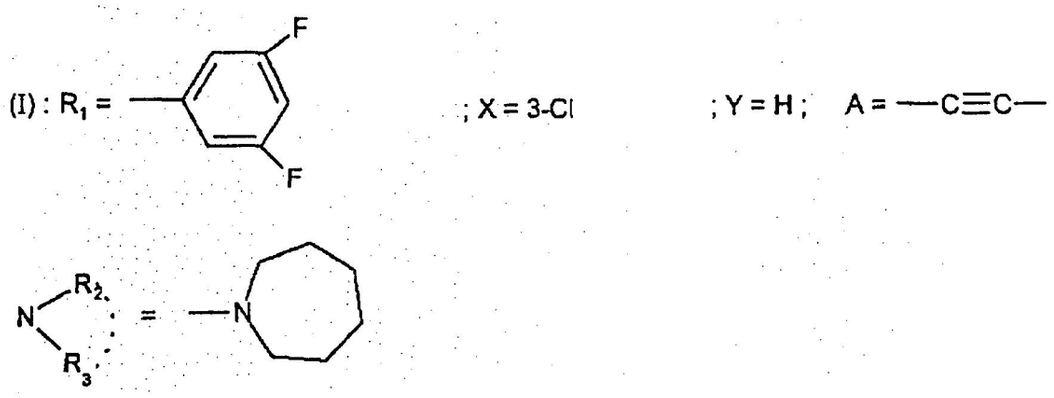


Se agrega bajo atmósfera inerte, a 3,68 g de 2-{2-cloro-4-[3-(1-azepanil)prop-1-inil]fenil} adamantan -2- ol (compuesto I'.1) en 20 ml de acetonitrilo y 10 ml de diclorometano, 3,46 g de yoduro de sodio luego 2,35 ml de clorotrimetilsilano. Se agita la mezcla reaccionante durante 2 horas a 30°C luego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

EJEMPLO 18

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

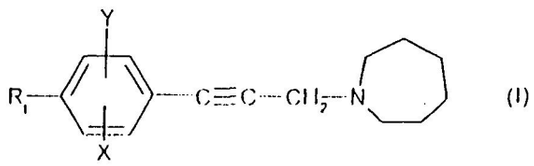


Se agita bajo atmósfera inerte, durante 12 horas a 80°C, 9,5 g de 4-[3-(1-azepanil)prop-1-inil]-2-clorofenltrifluorometansulfonato (*compuestos Ia.1*), 5 g de ácido 3,5-difluorobencenborónico (*compuesto 2.1*), 31 ml de una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio, 2,1 g de cloruro de litio, 300 ml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

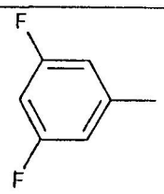
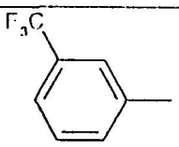
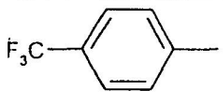
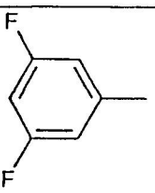
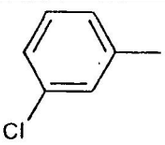
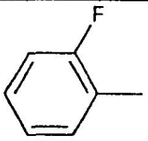
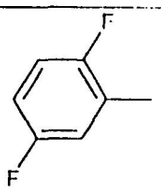
con éter dietílico y se hace burbujear con ácido clorhídrico. Se filtra y recristaliza el precipitado obtenido en tolueno; F = 196°C (HCl).

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

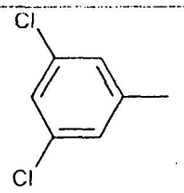
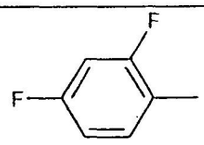
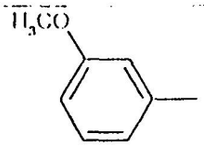
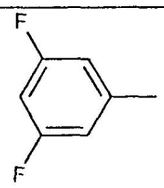
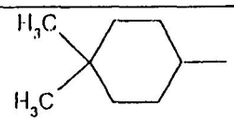
CUADRO 8



(I)

EJEMPLO	R_1	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_2O
23		3-Cl	H	(a)
24		3-Cl	H	(b)
25		3-Cl	H	184 HCl

CUADRO 8 (continuación 1)

EJEMPLO	R_1	X	Y	F ; °C (sal, hidrato)
26		3-Cl	H	(c)
27		3-Cl	H	(d)
28		3-Cl	H	175 HCl 0,4 H_2O
29		H	H	167 HCl
30		2-Cl	H	205 HCl

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

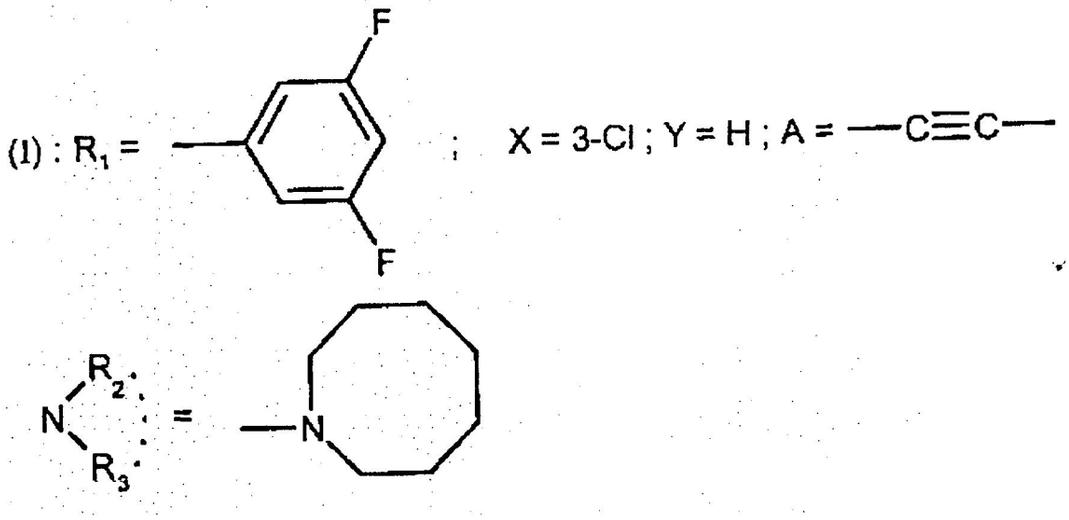
(b) ^{1}H RMN :7,6-6,8(m,7H) ; 3,5(d,2H) ; 2,6(m,4H) ; 1,5(m,8H)

(c) ^{1}H 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) ^{1}H 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

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

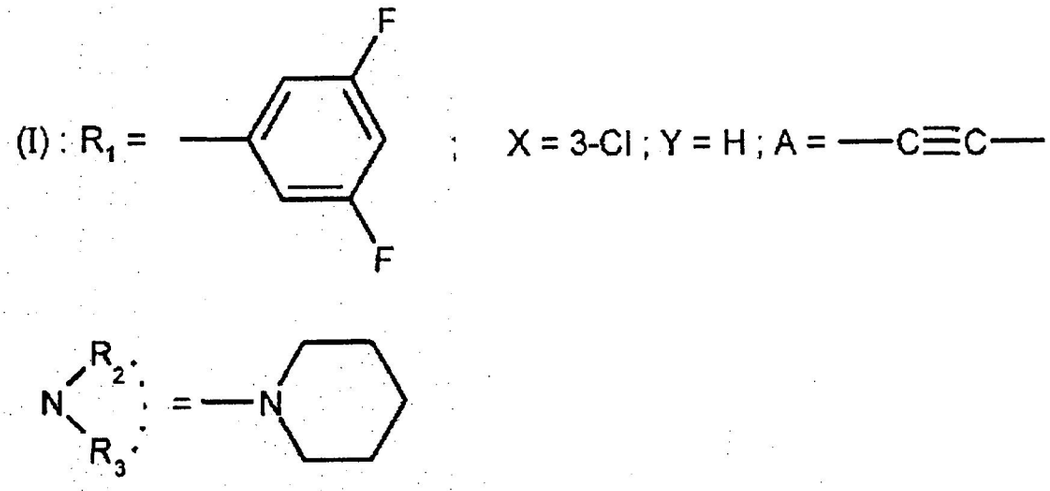


F = 182°C (HCl; 0,1 H_2O)

EJEMPLO 32

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

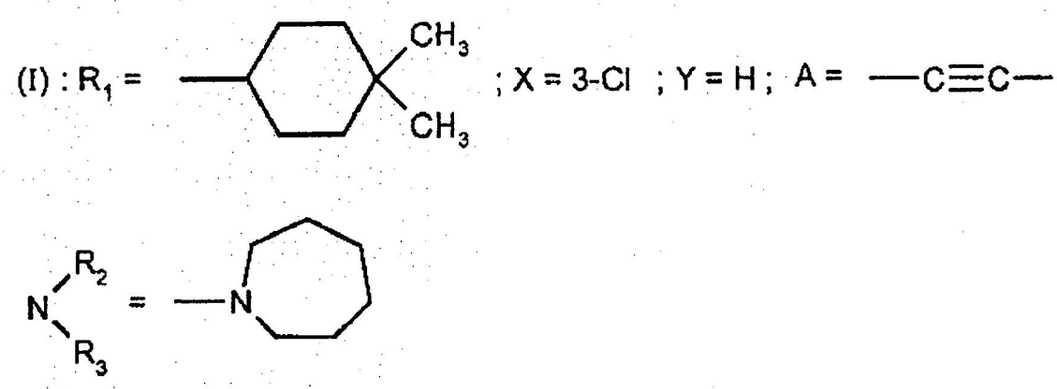
91



F = 220°C (HCl)

EJEMPLO 33

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

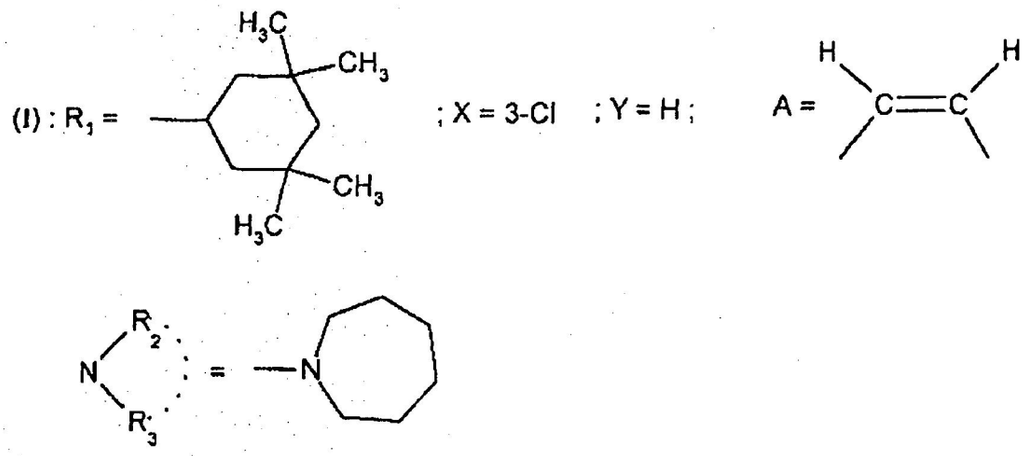


Se agrega bajo atmósfera inerte, 0,76 g de diclorobis(trifenilfosfina) paladio a 3,6 g de 1-prop-2-inilazepane (*compuesto 4.1*), 8 g de [4-(4,4-

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 recristaliza en tolueno.

EJEMPLO 34

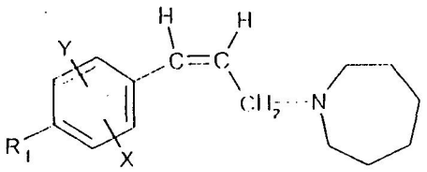
Clorhidrato de 1-{(Z)-3-[3-cloro-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]propen-2-il}azepane.



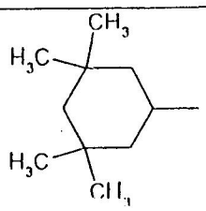
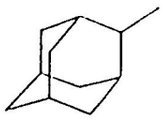
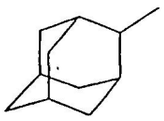
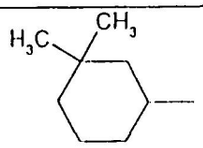
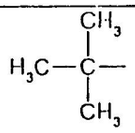
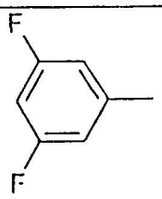
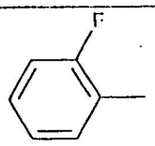
Se hidrogena bajo atmósfera inerte y a presión atmosférica, 2,28 g del compuesto del EJEMPLO 1 en 40 ml de éter de petróleo en presencia de 2,3 ml de ciclohexeno y 0,23 g de paladio sobre carbonato de calcio envenenado con 3,5% de plomo (catalizador de Lindlar). Se filtra sobre Célite, se vuelve a tomar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

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

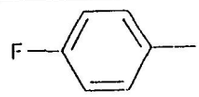
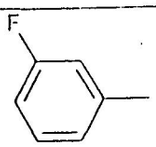
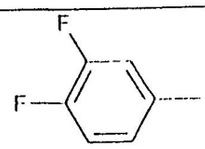
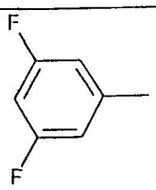
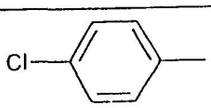
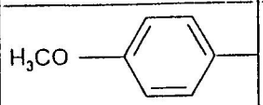
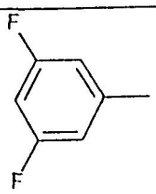
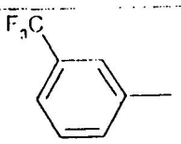
CUADRO 9



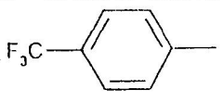
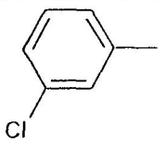
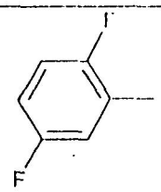
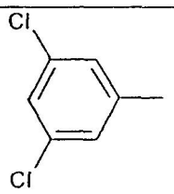
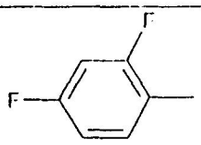
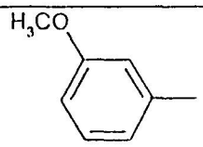
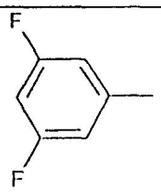
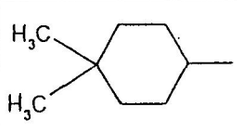
(I)

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
40		3-CH_3	H	115 HCl 0,6 H_2O
41		3-Cl	H	164 HCl 0,3 H_2O

CUADRO 9 (continuación 1)

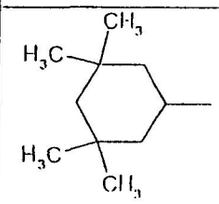
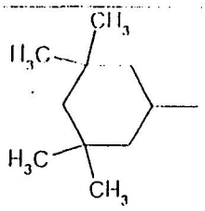
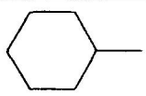
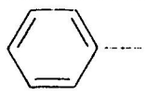
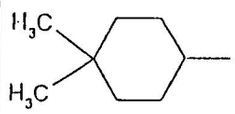
EJEMPLO	R_1	X	Y	F ; °C (sal, hidrato)
42		3-Cl	H	179 HCl
43		3-Cl	H	152 HCl
44		3-Cl	H	138 HCl
45		3-Cl	H	139 HCl
46		3-Cl	H	146 HCl
47		3-Cl	H	142 HCl
48		2-Cl	H	161 HCl 0,2 H_2O
49		3-Cl	H	150 HCl

CUADRO 9 (continuación 2)

EJEMPLO	R_1	X	Y	F ; °C (sal, hidrato)
50		3-Cl	H	141 HCl 0,2 H_2O
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		3-Cl	H	179 HCl 0,2 H_2O

97

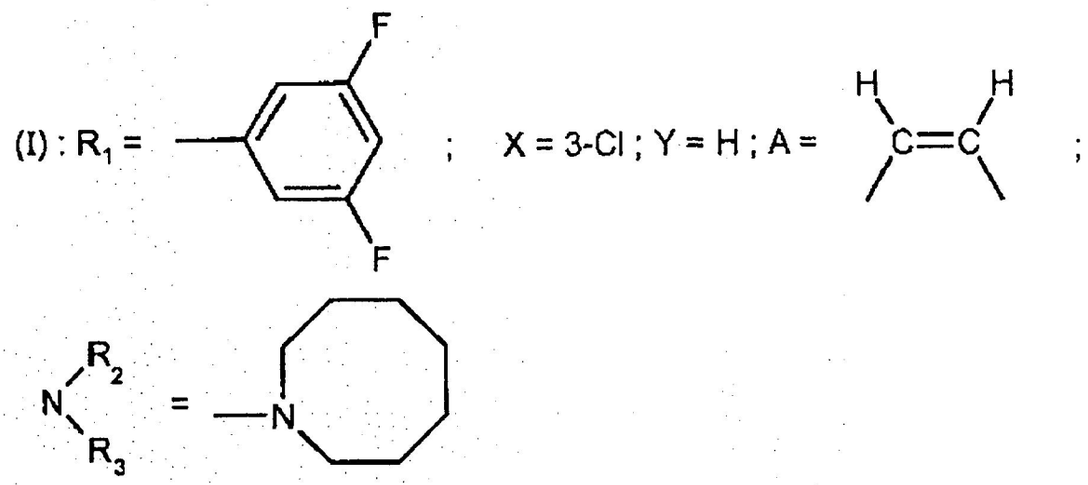
CUADRO 9 (continuación 3)

EJEMPLO	R_1	X	Y	F ; °C (sal)
58		3-Cl	5-Cl	191 HCl-0,2 H_2O
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

98

EJEMPLO 63

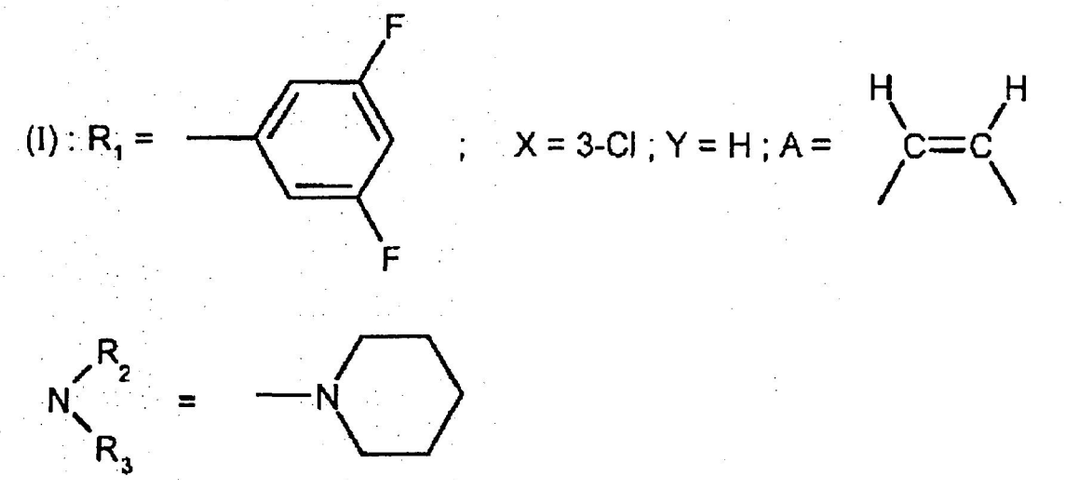
Clorhidrato de 1-{(Z)-3-[3-cloro-4-(3,5-difluorofenil)fenil]propen-2-il}azocano



F = 176°C (HCl).

EJEMPLO 64

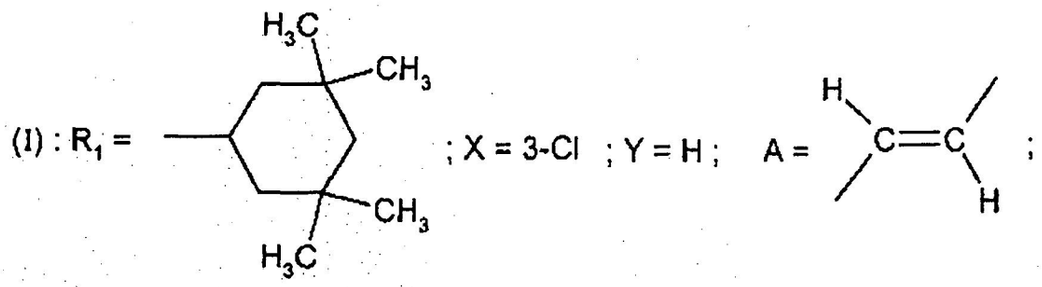
Clorhidrato de 1-{(Z)-3-[3-cloro-4-(3,5-difluorofenil)fenil]propen-2-il} piperidina

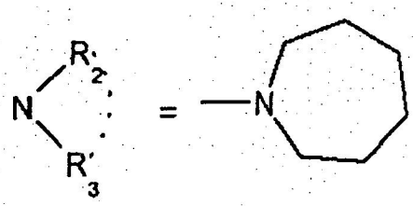


F = 142°C (HCl)

EJEMPLO 65

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



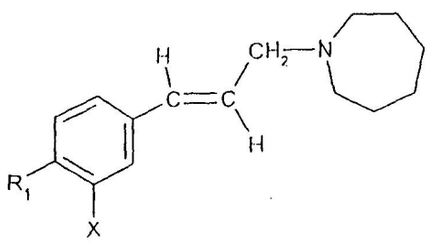


Se agrega gota a gota bajo atmósfera inerte, a una solución de 3 g del compuesto del EJEMPLO 1 en 25 ml de tolueno, 19,5 ml de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio (DIBALH) en tolueno. Se agita le mezcla reaccionante a 40°C durante 1 hora luego se vierte la mezcla reaccionante sobre una 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).

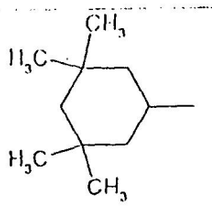
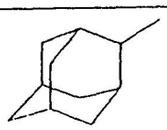
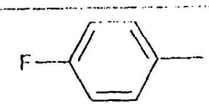
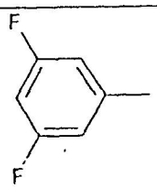
De la misma manera, se preparan los compuestos de los EJEMPLOS 66 a 69 que se presentan en el siguiente CUADRO 10:

101

CUADRO 10

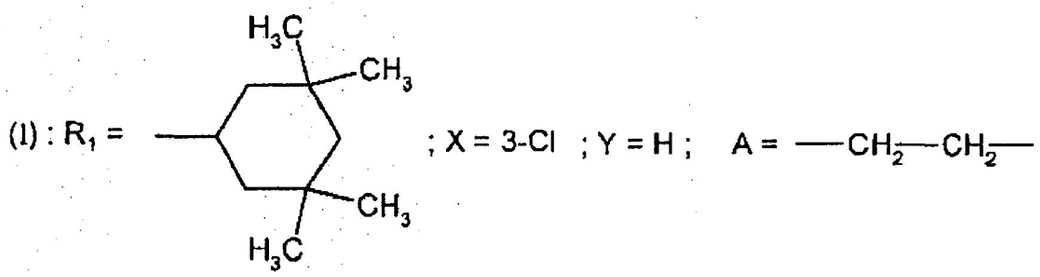


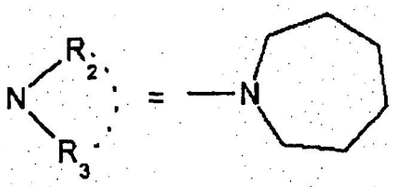
(I) con Y = H

EJEMPLO	R_1	X	F ; °C (sal, hidrato)
66		H	182 HCl 0,2 H_2O
67		H	226 HCl
68		Cl	239 HCl
69		Cl	202 HCl 0,2 H_2O

EJEMPLO 70

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

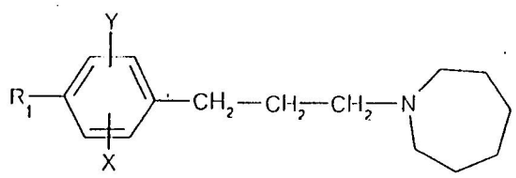




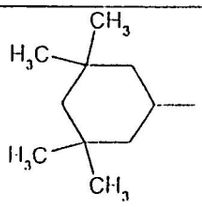
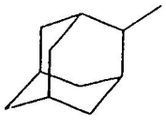
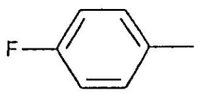
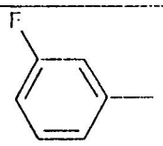
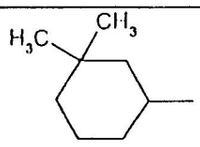
Se hidrogena 3,6 g del compuesto del EJEMPLO 1 en presencia de 0,36 g de paladio sobre carbón al 10% y de 50 ml de etanol. Se filtra y evapora el filtrado bajo presión reducida. Se vuelve a tomar el residuo aceitoso obtenido con éter dietílico, se hace burbujear ácido clorhídrico. Se filtra y seca el 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:

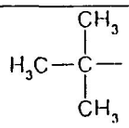
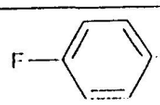
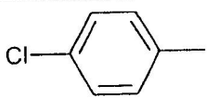
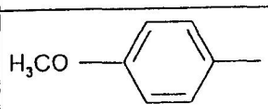
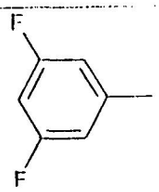
CUADRO 11



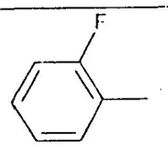
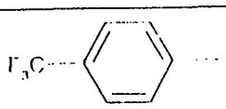
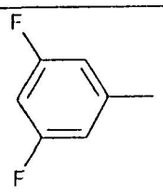
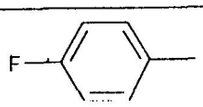
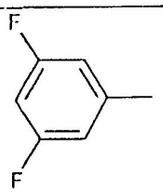
(I)

EJEMPLO	R_1	X	Y	F ; °C (sal)
71		H	H	186 HCl 0,3 H_2O
72		H	H	198 HCl
73		H	H	180 HCl
74		H	H	187 HCl-0,3 H_2O
75		3-Cl	H	177 HCl

CUADRO 11 (continuación 1)

EJEMPLO	R_1	X	X	F ; °C (sal)
76		3-Cl	H	178 HCl-0,6 H_2O
77		3-Cl	H	218 HCl-0,2 H_2O
78		3-Cl	H	201 HCl
79		3-Cl	H	< 50 CF_3COOH, 0,7H_2O
80		3-CH_3	H	165 HCl

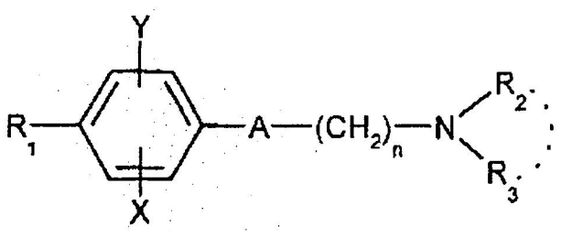
CUADRO 11 (continuación 2)

EJEMPLO	R_1	X	Y	F ; °C (sal)
81		3-Cl	H	176 HCl 0,9 H_2O
82		3-Cl	H	195 HCl
83		3-Cl	H	177 HCl
84		3-Cl	5-Cl	210 CF_3COOH 0,4 H_2O
85		H	H	196 HCl 0,1 H_2O

106

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula:



(I)

en la cual:

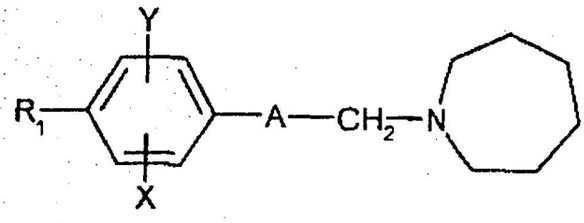
- A representa un grupo elegido entre los siguientes:
- C≡C-; -CH=CH-, $-CH_2-CH_2-$
- n es igual a 1 o 2;
- X representa un átomo de hidrógeno, de cloro o de flúor o un grupo metilo o metoxi;
- Y representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro o de flúor;
- R_1 representa un grupo ciclohexilo monosubstituido, disubstituido, trisubstituido o tetrasubstituido por un grupo metilo; un grupo fenilo monosubstituido o disubstituido 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-

grupo metilo; un grupo fenilo monosubstituido o disubstituido 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 6 a 8 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:



(I.1)

en la cual:

- A representa un grupo elegido entre los siguientes:

-C≡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 monosubstituido, disubstituido, trisubstituido o tetrasubstituido por un grupo metilo; un grupo fenilo mono o disubstituido por un átomo de flúor, de cloro o un grupo metoxi; 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.

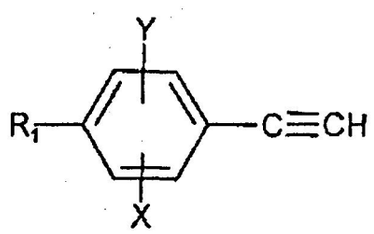
4. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los cuales A representa el grupo -CH=CH- en particular de configuración (Z).
5. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los cuales X representa un átomo de cloro e Y representa un átomo de hidrógeno.
6. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 de en los cuales R_1 representa un grupo fenilo monosubstituido o disubstituido por un átomo de flúor o de cloro o un grupo metoxi y las sales de esos compuestos con ácidos farmacéuticamente aceptables, así como sus solvatos e hidratos.
7. 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-il]azepane;
- y particularmente el 1-[(Z)-3-(2-Cloro-3'-metoxibifenil-4-il)propen-2-il]azepane; de acuerdo con la reivindicación 1, así como sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, solvatos e hidratos.

8. Compuesto 1-[(Z)-3-(2-Cloro-3'-metoxibifenil-4-il)propen-2-il]azepane de acuerdo con la reivindicación 1, así como sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, solvatos e hidratos.

9. Procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual A representa el grupo -C≡C- **caracterizado** porque:

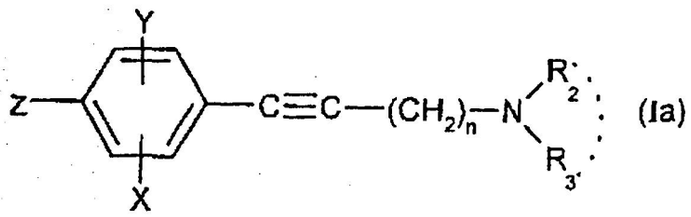
a) o bien, si n = 1, se efectúa una reacción de Mannich entre el derivado fenilacetilénico de fórmula:



(II)

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);

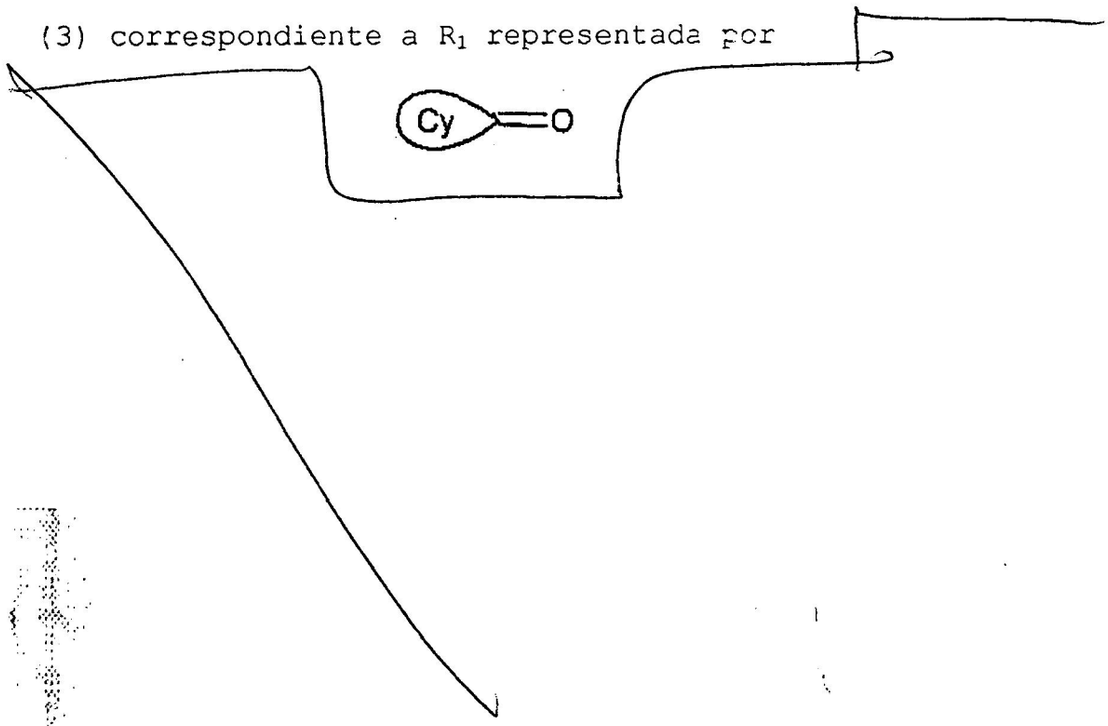
b) o bien se efectúa un acoplamiento de Suzuki entre el compuesto de fórmula:



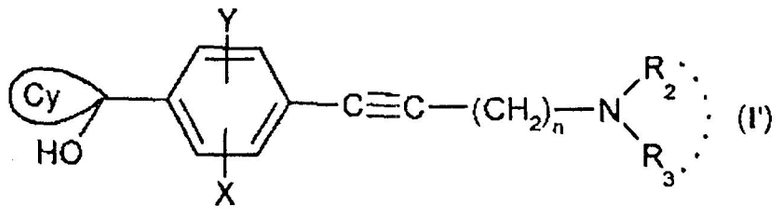
(Ia)

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 monosubstituido, disubstituido, trisubstituido o tetrasubstituido por un grupo metilo; un grupo cicloheptilo, 4-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidrotiopiranilo 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



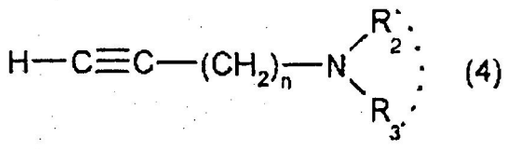
en presencia de una base para obtener intermediariamente el compuesto de fórmula:



(I')

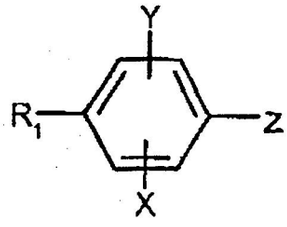
en la cual X, Y, n, R_2 y R_3 son tal como se los ha definido para (I); siendo dicho compuesto (I') reducido en condiciones selectivas;

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



(4)

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



(III)

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).

10. Procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual A representa el grupo -CH=CH-, **caracterizado** porque se efectúa una hidrogenación por hidrógeno naciente donde en presencia de ciclohexeno del compuesto (I) en el cual A representa el grupo acetilénico -C≡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 -C≡C- un hidruro metálico para preparar el compuesto etilénico (I) en forma E.
11. 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≡C-.
12. Composición farmacéutica que contiene (a título de principio activo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para ser usado en la preparación de un medicamento destinado a tratar los trastornos psicóticos.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para ser usado en la preparación de un medicamento destinado a tratar los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

115

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN [✓] **MODELO DE UTILIDAD** [ ]

- Nombre e identificación del Solicitante (1) [✓]
- Nombre e identificación del Inventor (1) [✓]
- Título o nombre de la Invención (1) [✓]
- Descripción (6) [✓]
- Reivindicaciones (106) [✓]
- Resumen (5) [✓]
- Comprobante de Pago (2) [✓]

COMPLETA [✓] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03346533 00000000 Folios: 111
Fecha (AMD): 2003-05-28 16:34:27
Fec Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411
Dependencia: 0220 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

SIC SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO 116

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-48530.

Fecha: 30 de Junio del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 7 de septiembre de 1999

del folio 109.113 al folio 109.119 del libro de Protocolo

Nº 382 obra el poder Nº 19670 conferido por SANOFI-

SINTHELABO

domiciliado(a) en Paris- Francia

al doctor Jose LLoreda Camacho y/o Alfonso Lloreda

Camacho y/o Jose Antonio LLoreda

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos

Facultad para desistir Y Sustituir Si.

Revisado

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

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 establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] **NO [X]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] **NO [X]** **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 [ ] **NO [X]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [X]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [X]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 30 de Junio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 119
118

1° EXAMEN DE FORMA

Radicación n° 00 - 48530 · **CONCEPTO TÉCNICO N° 1559**
430

Clasificación Internacional Patentes: A61K31/55 2000-09-16

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [X] NO [ ]	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ]	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ]	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [X] NO[ ]	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI [X] NO [ ]	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ]	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI [X] NO [ ]	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [X] NO [ ]	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI [X]NO [ ]	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI [-]NO [-]	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
SI [X] NO [ ]	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ]	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ]	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Bogotá, D.C., 16 DE SEPTIEMBRE DE 2000

202012

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia