



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

00-42775

54. TITULO " NUEVOS DERIVADOS DEL BENZENO, UN PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y
LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN."

NUEVO TITULO: FOLIO 272

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/13 // 31/01
31/015 // 31/03

71. SOLICITANTE SANOFI-SYNTHELABO

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO JOSE ANTONIO LLOREDA

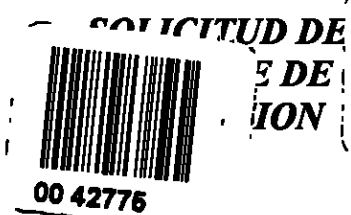
T.P. #10.784
CODIGO 231

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

- 8 JUN. 2000

207037

05
SS



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radscacion : 00042775 00000000 Folios: 115
Fecha (AMD): 2000-06-08 17:32:49
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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 009 33 1 41 2412 42

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-82 Piso 6º

Ciudad Santafé de Bogotá Teléfono 3 26 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Boigegrain Robert. Bourrie Bernard. Bourrie Martine. Casellas Pierre. Herbert Jean Marc. Lair Pierre. Nisato Dino. Paul Raymond y Vernieres Jean Claude.

Identificación _____

Dirección Ver Anexo Adjunto

Ciudad _____ Teléfono 009 33 1 41 2412 42

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

54) Título de la Invención " NUEVOS DERIVADOS DEL BENCENO, UN PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN. "

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

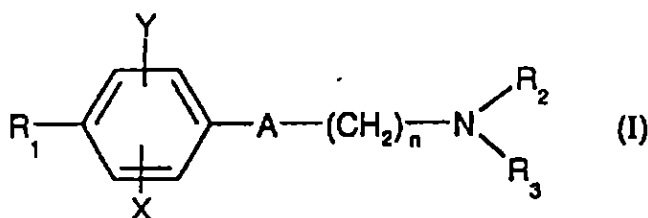
País FR (32) Fecha 11-06-99 (31) No Solicitud 9907396

Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

REGISTRACION INTERNACIONAL A 61K 31/13 // 31/01 // 31/015 // 31/03

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula:



en la cual A, X, Y, n, R₁, R₂ y R₃ son tal como se han definido en la reivindicación 1. Estos compuestos se enlazan específicamente a los receptores sigma, en especial a los del sistema nervioso periférico.

Certifico
Los po

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 de la 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 según formato



Extracto para publicación según 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 INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C C 17 159 681 de Bogotá TP No. 10 784

ANEXO (72) INVENTORES

1. **Boigegrain Robert :**
80, Chemin de Péret, 34820 Assas
2. **Bourrie Bernard :**
138 Rue des Kermes, 34980 Saint Gely du Fesc
3. **Bourrie Martine :**
138 Rue des Kermes, 34980 Saint Gely du Fesc
4. **Casellas Pierre :**
10, Rue Carl Von Linne, 34090 Montpellier
5. **Herbert Jean Marc :**
10, rue de l'Amandier, 31170 Tournefeuille
6. **Lair Pierre :**
15 Impasse des Chevreuils, 31120 Goyrans
7. **Nisato Dino :**
2, rue de Terre Rouge, 34680 Saint Georges d'Orques
8. **Paul Raymond :**
75 rue des Chanterelles, 34980 Saint Gely du Fesc
9. **Vernieres Jean Claude :**
rue Sabatier Garat, 31600 Muret

Todos residentes en Francia.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00042775 00000000 Folios: 115
Fecha (AMD): 2000-06-08 17:32:49
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 31,776
FECHA : MAYO 22 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2898406	3,739,000.00

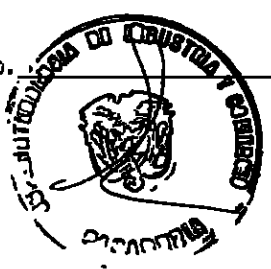
***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



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 LLORED CAMACHO y/o ALFONSO LLORED CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED 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.



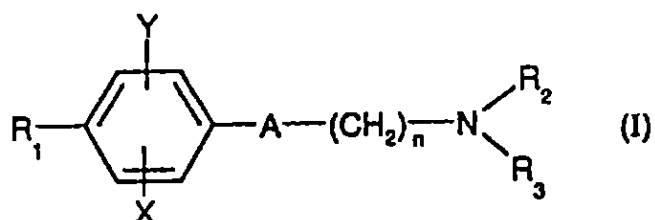
JOSE ANTONIO LLORED

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula:



en la cual A , X , Y , n , R_1 , R_2 y R_3 son tal como se han definido en la reivindicación 1. Estos compuestos se enlazan específicamente a los receptores sigma, en especial a los del sistema nervioso periférico.

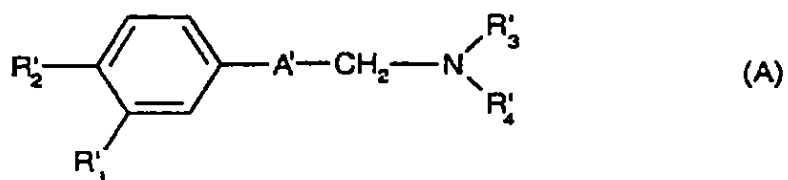
La presente invención se refiere a derivados del benceno que comprenden una función amina sustituida por un grupo alquilo y un grupo cicloalquilo, que se enlazan específicamente a los receptores sigma, en especial a los del sistema nervioso periférico, un procedimiento para la preparación de estos compuestos y su utilización en composiciones farmacéuticas y más particularmente como inmunosupresores.

Los receptores sigma han sido puestos en evidencia por medio de varios ligandos. En primer lugar, pueden citarse 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 estos compuestos, los más utilizados son la (+)N-alilnormetazocina o (+)NANM y la (+)pentazocina. Un neuroléptico, el haloperidol, también es un ligando de los receptores sigma, así como el (+)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 la guanidina muy activos como ligandos específicos de los receptores sigma; más particularmente puede citarse la di-(O-tolil)guanidina o DTG. La distribución anatómica de los receptores sigma en el cerebro ha sido estudiada por autorradiografía, luego de marcar estos receptores con la DTG, según E. Weber et al., Proc. Nat.

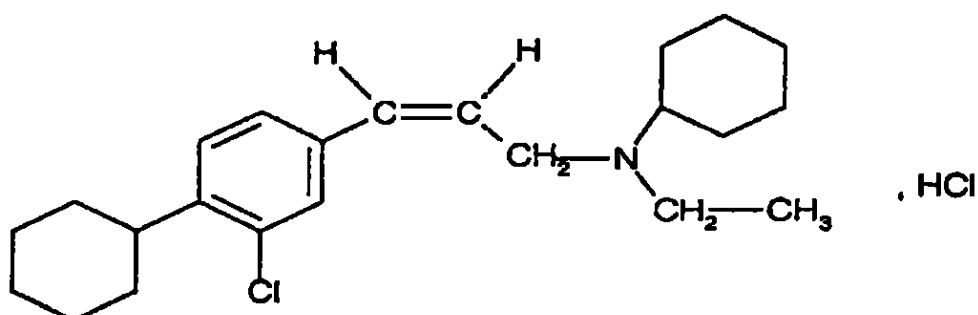
Acad. Sci. USA 1986, 83, 8784-8788), así como por los ligandos (+) SKF-10,047 y (+)3-PPP según B. L. Largent et al., J. Pharmacol.Exp. Ther.USA 1986, 238, 739-748. El estudio por autorradiografía ha permitido identificar claramente los receptores sigma del cerebro y distinguirlos de los otros receptores de los opiáceos, así como los de la fenciclidina. Los receptores sigma son particularmente abundantes en el sistema nervioso central y se concentran en el tronco cerebral, el sistema límbico y las regiones implicadas en la regulación de las emociones. También se encuentran receptores sigma en diferentes tejidos periféricos. Se distinguen por lo menos dos tipos de receptores sigma: los receptores sigma-1 y los receptores sigma-2. 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 a la vez para los receptores sigma-1 y sigma-2.

La patente EP 461 986 describe compuestos de fórmula:



que se enlazan selectivamente a los receptores sigma y que poseen una actividad inmunosupresora.

Entre esta serie de compuestos, ha sido estudiado en especial el clorhidrato de [3-(3-cloro-4-ciclohexilfenil)alil] ciclohexiletilamina, (Z) de fórmula:



Podrá hacerse referencia por ejemplo a Biological Chemistry 1997, 272(43), 27107-27115; Immunopharmacology and Immunotoxicology 1996, 18 (2), 179-191. Los compuestos de fórmula (A) poseen sin embargo una propiedad específica que podría ser considerada como un inconveniente. Se trata de una propiedad que aparece durante la metabolización: la dependencia al citocromo denominado CYP 2D6.

En 1957, por primera vez, se previó 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 durante los últimos 15 años han demostrado que las

variaciones de la expresión funcional de la familia del citocromo P450 (CYP) multigénico es el origen de tales diferencias. Sólo algunas isoformas del citocromo P450 entre las ya caracterizadas en el hombre poseen un rol en el metabolismo oxidativo de los medicamentos. Podrá hacerse referencia a Xenobiotica, 1986, 16, 367-378. Hasta ahora 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 responsables por sí mismos (y en grados variables) del 90% del metabolismo de oxidación de los medicamentos. Aunque la expresión funcional de estas isoformas esté regulada y bajo la influencia de gran cantidad de factores medioambientales, fisiológicos, los factores genéticos presentan la influencia más marcada, lo cual subraya el importante rol que juega el polimorfismo en la oxidación de los medicamentos. Un cierto número de polimorfismos han sido estudiados (particularmente los del CYP 2C19 y del CYP 2D6). Más particularmente, se demostró 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 demostró que esta isoforma controla la biotransformación de medicamentos como los

antiarrítmicos, los β -bloqueantes, los antihipertensores, los antianginales, los neurolépticos y los antidepresores. Aparte de algunas excepciones, estos medicamentos son utilizados en medicina psiquiátrica y cardiovascular para el tratamiento a largo plazo.

Las consecuencias farmacocinéticas son sobre todo de orden cuantitativo: los sujetos metabolizadores lentos poseen una tasa de producto sin cambio más alta que los otros. Estas diferencias cuantitativas tienen un impacto clínico considerable para las moléculas que presentan un índice terapéutico reducido.

Por lo tanto, la genética influye fuertemente en las diferencias de eficacia⁷ y de efectos secundarios observados según los individuos. Así, es importante determinar si el metabolismo de un medicamento puede ser modificado en caso de deficiencia genética de una enzima.

Ahora se descubrió, de acuerdo con la presente invención,
nuevos derivados del benceno afines para los receptores sigma,
en especial los del sistema nervioso periférico, provistos de
una actividad inmunosupresora pero con una tasa de
metabolización baja y/o una implicación nula o baja del CYP 2D6,
en el proceso de oxidación.

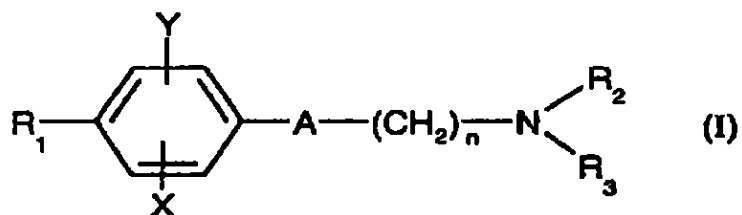
Los compuestos de acuerdo con la invención también tienen una actividad antitumoral; en especial inhiben la proliferación de las células cancerosas.

7

Por otro lado, estos nuevos compuestos han demostrado que poseen una actividad desde el punto de vista cardiovascular, con más particularidad en lo que respecta al control del ritmo cardíaco.

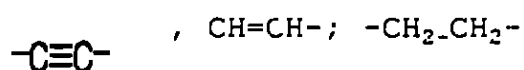
Los compuestos de acuerdo con la invención también tienen una actividad sobre la apoptosis.

Así, según uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula:



en la cual:

- A representa un grupo seleccionado entre los siguientes:



- n es igual a 1 ó 2;

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

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

- R_1 representa un grupo ciclohexilo monosustituido, disustituido, trisustituido o tetrasustituido por un grupo metilo; un grupo fenilo monosustituido o disustituido por un átomo de flúor o de cloro o por un grupo metoxi; un grupo cicloheptilo, tert-butilo, díciclopropilmetilo, biciclo[3.2.1] octanilo, 4-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidrotiopiranilo o adamantilo 1 ó 2 o adamantano-2-ol; ó R_1 representa un grupo fenilo, entendiéndose que en este caso X e Y son diferentes del hidrógeno;

- R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo (C_1-C_4) alquilo eventualmente sustituido por un grupo trifluorometilo;

- R_3 representa un (C_5-C_7) cicloalquilo;

y las sales de adición de estos 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.

De acuerdo con otro de sus aspectos, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) en los cuales:

- A representa un grupo seleccionado entre los siguientes:



- n es igual a 1 ó 2;

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

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

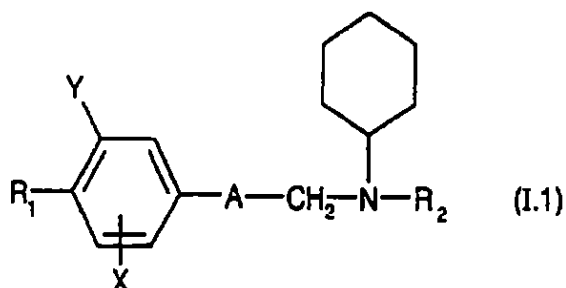
- R_1 representa un grupo ciclohexilo monosustituido, disustituido, trisustituido o tetrasustituido por un grupo metilo; un grupo fenilo monosustituido o disustituido por un átomo de flúor o de cloro o por un grupo metoxi; un grupo cicloheptilo, tert-butilo, diciclopropilmetilo, biciclo[3.2.1]octanilo, 4-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidrotiopiranilo o adamantilo 1 ó 2; o R_1 representa un grupo fenilo, entendiéndose que en este caso X e Y son diferentes del hidrógeno;

- R_2 representa un (C_1 - C_4)alquilo eventualmente sustituido por un grupo trifluorometilo;

R_3 representa un (C_5 - C_7)cicloalquilo;

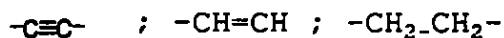
y las sales de adición de estos compuestos con ácidos farmacéuticamente aceptables, así como sus solvatos e hidratos.

De acuerdo con otro de sus aspectos, la invención se refiere a los compuestos de fórmula:



en la cual:

- A representa un grupo seleccionado entre los siguientes:



- X representa un átomo de hidrógeno o de cloro;

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

- R_1 representa un ciclohexilo monosustituido, disustituido, trisustituido o tetrasustituido por un grupo metilo; un grupo fenilo sustituido por un átomo de cloro, un grupo metoxi o uno o dos átomos de flúor; un grupo tert-butilo o adamantilo 1 ó 2; o R_1 representa un grupo fenilo, entendiéndose que en este caso X e Y representan ambos un átomo de cloro;

- R_2 representa un (C_2-C_3) alquilo;

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

De acuerdo con otro de sus aspectos, la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y (I.1) en los cuales A representa el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ de configuración (Z) y las sales de adición de estos compuestos con ácidos farmacéuticamente aceptables, así como sus solvatos e hidratos. De acuerdo con otro de sus aspectos, la invención se refiere a los compuestos tal como han sido definidos anteriormente, en los cuales X representa un átomo de cloro e Y representa un átomo de hidrógeno o de cloro y las sales de adición de estos compuestos con ácidos farmacéuticamente aceptables, así como sus solvatos e hidratos.

11

De acuerdo con otro de sus aspectos, la invención se refiere a los compuestos tal como han sido definidos anteriormente, en los cuales R_1 representa el grupo 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo o 3,3-dimetilciclohexilo o 4,4-dimetilciclohexilo, un grupo fenilo monosustituido o disustituido por un átomo de flúor o sustituido en posición 4 por un átomo de cloro; o un grupo adamantilo 1 ó 2; y las sales de adición de estos compuestos con ácidos farmacéuticamente aceptables, así como sus solvatos e hidratos.

Otro aspecto de la invención está constituido por los siguientes compuestos:

- [(Z)-3-(4-Adamantan-2-il-3-clorofenil)propen-2-il]ciclohexiletilamina;
- [(Z)-3-(4-Adamantan-2-ilfenil)propen-2-il]ciclohexiletilamina;
- [(Z)-3-(4-(4,4-Dimetilciclohexil)-2-clorofenil)propen-2-il]ciclohexiletilamina;
- [(Z)-3-(4-Adamantan-1-il-3-clorofenil)propen-2-il]ciclohexiletilamina;
- [(Z)-3-(4-Adamantan-2-il-3,5-diclorofenil)propen-2-il]ciclohexiletilamina;
- [(Z)-3-(4-Adamantan-2-il-3,5-diclorofenil)propen-2-il]ciclohexil(2-metiletil)amina;

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

En particular, la invención se refiere a la [(Z)-3-(4-

Adamantan-2-il-3,5-diclorofenil)propen-2-il]ciclohexiletilamina así como sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, solvatos e hidratos.

Las sales de los compuestos de acuerdo con la invención son preparadas según técnicas bien conocidas por el especialista.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, comprenden aquéllas 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, pueden citarse: el ácido pícrico, el ácido oxálico o un ácido ópticamente activo, por ejemplo un ácido tartárico, un ácido dibenzoiltartárico, un ácido mandélico o un ácido canfosulfónico, y los que forman sales fisiológicamente aceptables, tales como el clorhidrato, el bromhidrato, el sulfato, el hidrogenosulfato, el dihidrogenofosfato, el maleato, el fumarato, el 2-naftalensulfonato, el paratoluensulfonato.

Entre las sales de los compuestos de fórmula (I), se prefieren en particular los clorhidratos.

Cuando un compuesto de acuerdo con la invención presenta uno o varios carbonos asimétricos, los isómeros ópticos de este compuesto forman parte integrante de la invención.

Cuando un compuesto de acuerdo con la invención presenta

una estereoisomería por ejemplo de tipo axial-ecuatorial o de tipo Z-E, la invención comprende todos los estereoisómeros de este compuesto.

La presente invención comprende los compuestos de fórmula (I) bajo forma de isómeros puros pero también bajo forma de mezcla de isómeros en cualquier proporción. Los compuestos (I) son aislados en forma de isómeros puros por las técnicas clásicas de separación: podrán utilizarse, por ejemplo, recristalizaciones fraccionadas de una sal del racémico con un ácido o una base ópticamente activa cuyo principio es muy conocido o las técnicas clásicas de cromatografías sobre fase quiral o no quiral; por ejemplo, podrá utilizarse la separación sobre gel de sílice o sílice transplantada C_{18} eluyendo con mezclas tales como solventes clorado/alcohol.

Los compuestos de fórmula (I) anteriores comprenden también aquéllos en los cuales uno o varios átomos de hidrógeno, de carbono o de halógeno, sobre todo de cloro o de flúor, han sido reemplazados por su isótopo radiactivo, por ejemplo el tritio o el carbono-14. Tales compuestos marcados son útiles en trabajos de investigación, de metabolismo o de farmacocinética, en ensayos bioquímicos como ligando de receptores.

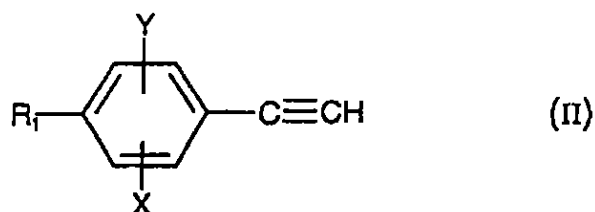
Los grupos funcionales eventualmente presentes en la molécula de los compuestos de fórmula (I) y en los intermediarios reactivos pueden estar protegidos, ya sea en

forma permanente o en forma temporaria, por grupos protectores que aseguran una síntesis unívoca de los compuestos esperados. Las reacciones de protección y desprotección se efectúan según técnicas muy conocidas por el especialista. Por grupo protector temporario de las aminas, alcoholes, fenoltioles o ácidos carboxílicos, se entiende los grupos protectores tal como han sido descritos en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene T.W. y Wuts P.G.M., ed. John Wiley y Sons, 1991 y en *Protecting Groups*, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag.

El especialista estará en condiciones de seleccionar los grupos protectores adecuados. Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender grupos precursores de otras funciones que son generadas posteriormente en una o varias etapas.

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

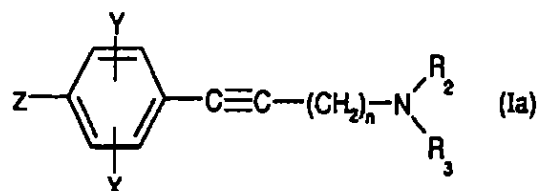
- 1) en el caso en que A representa el grupo $-C\equiv C-$:
- a) o, si $n = 1$, se efectúa una reacción de Mannich entre el derivado fenilacetilénico de fórmula:



en la cual R_1 , X e Y son tal como se han definido para (I), y

el formaldehído y la amina (1) HNR_2R_3 , R_2 y R_3 como se definieron para (I);

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



en la cual X , Y , n , R_2 y R_3 son tal como se han definido para (I) y Z representa un bromo, un yodo o el grupo trifluorometansulfonato (OTf) y un derivado borónico (2) de fórmula $\text{R}_1\text{-B(OR)}_2$ en el cual R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o arilo en presencia de una base y de un catalizador metálico;

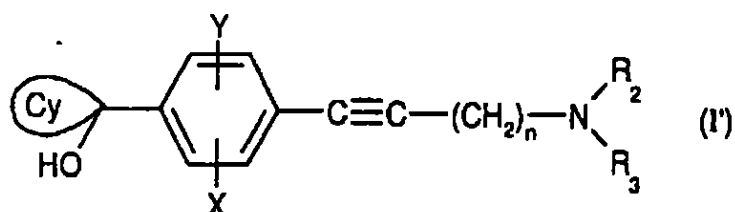
c) o, cuando R_1 representa un grupo ciclohexilo monosustituido, disustituido, trisustituido o tetrasustituido por un grupo metilo; un grupo cicloheptilo, 4-tetrahidropiraniilo, 4-tetrahidrotiopiraniilo o adamantilo, se efectúa un acoplamiento entre el compuesto (Ia) en el cual Z representa un átomo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



en presencia de una base para

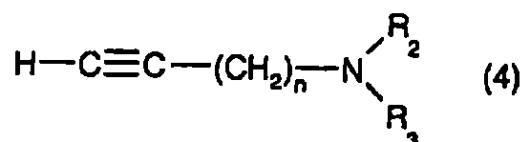
obtener intermediariamente el compuesto de fórmula:

16

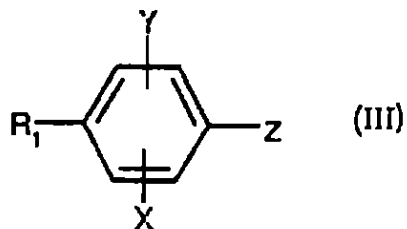


en la cual X, Y, n, R₂ y R₃ son tal como se definieron para (I), siendo luego reducido dicho compuesto (I') en condiciones selectivas;

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



en la cual n, R₂ y R₃ son tal como se definieron para (I) y el compuesto de fórmula:



en la cual R₁, X e Y son tal como se definieron para (I) y Z representa un átomo de bromo, yodo o un grupo trifluorometilsulfonato (triflato u OTf);

2) en el caso en que A representa el grupo CH=CH-, se efectúa una hidrogenación con hidrógeno nascente o en presencia de ciclohexeno del compuesto (I) en el cual A representa el grupo

acetilénico $\text{-C}\equiv\text{C-}$ para preparar el compuesto etilénico (I) bajo forma de una mezcla de los isómeros Z y E o se efectúa esta hidrogenación en presencia de un catalizador metálico sobre soporte para preparar el compuesto etilénico (I) en forma Z o también se hace reaccionar sobre el compuesto (I) en el cual A representa el grupo acetilénico $\text{-C}\equiv\text{C-}$ un hidruro metálico para preparar el compuesto etilénico (I) en forma E; 3) en el caso en que A representa el grupo $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, se efectúa una hidrogenación del compuesto (I) en el cual A representa un grupo -CH=CH- ó $\text{-C}\equiv\text{C-}$.

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

En la etapa 1b del procedimiento, el acoplamiento de Suzuki se efectúa preferentemente entre un compuesto (Ia) en el cual Z representa OTf y el derivado borónico (2) de fórmula $\text{R}_1\text{-B(OH)}_2$.

La reacción se efectúa en presencia de una base, como los hidróxidos, alcóxidos, fosfatos o carbonatos alcalinos o alcalino-terrosos, más particularmente el fosfato de potasio o el 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 tetraquis(trifenilfosfina)paladio, eventualmente con un halogenuro del tipo cloruro de litio que actúa como cocatalizador. Se opera en caliente, a una temperatura comprendida entre 60 y 80°C en un solvente inerte como el tolueno o el 1,2-dimetoxietano o preferentemente en medio bifásico tolueno/solución acuosa con eventualmente una parte de alcohol como el etanol.

El acoplamiento de Suzuki ha sido estudiado en numerosas publicaciones, como por ejemplo Synth. Commun. 1981, 11(7), 513-519 y J. Org. Chem. 1993, 58 (8), 2201-2208. Los ácidos borónicos (2) $R_1-B(OH)_2$ son comerciales o están sintetizados de manera clásica a partir de los derivados halogenados correspondientes, preferentemente bromados R_1Br por acción, por ejemplo, del trimetilborato en presencia de una base como el tert-butililitio.

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 como el n-butililitio en un solvente inerte, preferentemente el éter dietílico a baja temperatura, prefiriéndose el rango de temperatura que va de los -80 a los -70°C. La reducción de (I') en (I) se efectúa en condiciones selectivas, por ejemplo según el método descrito en Tetrahedron, 1995, 51, 11043-11062 por acción del

clorotrimetilsilano y del yoduro de sodio en una mezcla acetonitrilo/solvente clorado como el diclorometano, seguida de un tratamiento con ácido acético en presencia de cinc o también por acción de ácido yodhídrico o por hidrogenación iónica por acción de tetraborohidruro de sodio en el ácido trifílico.

En la etapa 1d del procedimiento, el acoplamiento se efectúa en presencia de un catalizador con paladio, de una o varias aminas terciarias y eventualmente de cloruro de litio. Se preferirá utilizar un compuesto (III) en el cual Z representa un triflato y se operará en presencia de un catalizador con paladio del tipo tetraquis(trifenilfosfina)paladio o diclorodi(trifenilfosfina)paladio y eventualmente de un cocatalizador como el yoduro de cobre. En el caso en que Z representa un triflato, se utilizará también el cloruro de litio. Este acoplamiento se efectúa preferentemente en presencia de trietilamina y de piridina hasta el reflujo de la mezcla reactiva. Para este tipo de acoplamiento, denominado acoplamiento de Sonogashira, podrá hacerse referencia a J. Org. Chem. 1993, 58, 7368-7376 y 1998, 63, 1109-1118; Syn. Lett. 1995, 1115-1116 y Synthesis, 1987, 981.

Para preparar los compuestos (I) en los cuales A representa el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ bajo forma Z, se efectúa en general la hidrogenación en presencia de ciclohexeno y de un catalizador metálico sobre soporte, tal como el paladio sobre

sulfato de bario o carbonato de calcio o el 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) bajo forma E, se prefiere utilizar como hidruro metálico el hidruro de diisobutilamónio (DIBALH) en un solvente inerte como el tolueno.

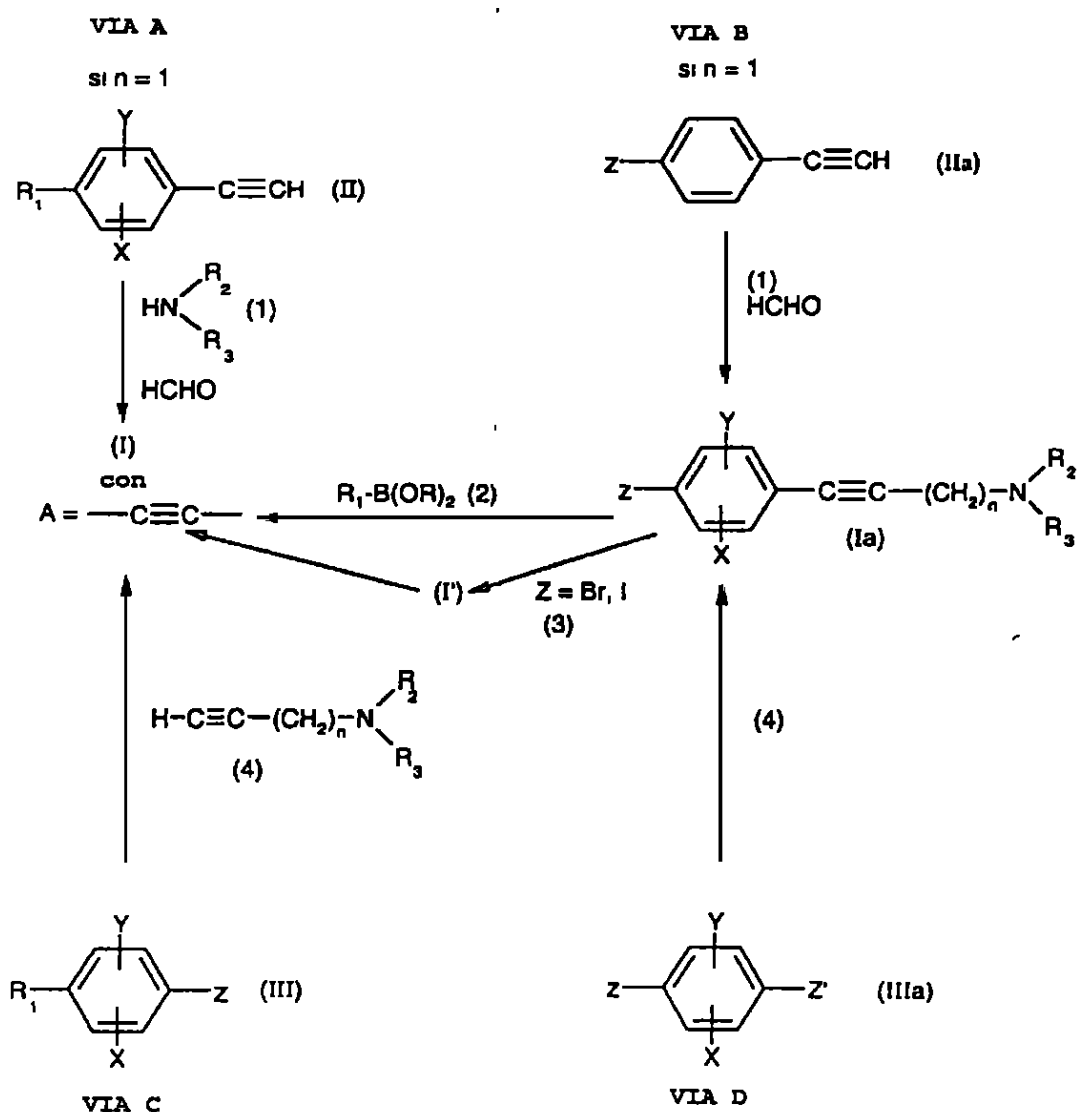
Para preparar los compuestos (I) en los cuales A representa el grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, la hidrogenación se realiza generalmente en un alcohol, por ejemplo el etanol, en presencia de un catalizador como el óxido de platino o preferentemente el paladio sobre carbón.

Para las técnicas de reducción de los alkenos y alcinos utilizadas anteriormente, se podrá hacer referencia a "Catalytic Hydrogenation. Techniques and Applications in Organic Chemistry", Robert L. Augustine, 1965, Marcel Dekker, Inc. New-York.

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

21

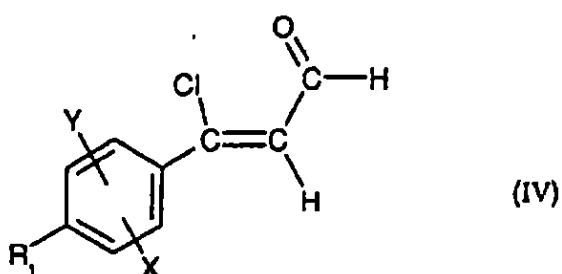
ESQUEMA 1



En el ESQUEMA 1, $\text{A} = \text{---C}\equiv\text{C---}$, y X, Y, n, R_1 , R_2 y R_3 son tal como han sido definidos 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

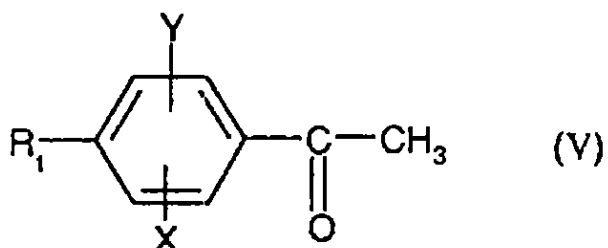
Z representa un bromo o un yodo, si no Z' representa un átomo de bromo o de yodo. A continuación se detallará la importancia de la naturaleza de los sustituyentes Z y Z' en la reacción de acoplamiento descripta VIA D.

El compuesto (II) es obtenido por tratamiento en medio básico de la cloroacroleína de fórmula:



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

La cloroacroleína (IV) es preparada a partir de la acetofenona de fórmula:



en la cual X, Y y R_1 son tal como han sido definidos para (I), por acción de un complejo de Vilsmeier. Se utiliza por ejemplo

el cloruro de (clorometileno)dimetilamonio, complejo de Vilsmeier comercial, o un complejo de Vilsmeier obtenido a partir de una formamida disustituída combinada con el cloruro de oxalilo, el oxiclорuro de fósforo o el 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 complejo de Vilsmeier obtenido a partir de la dimetilformamida y del cloruro de oxalilo en un solvente tal como el diclorometano o el 1,2-dimetoxietano a temperaturas comprendidas entre -10 y 10°C .

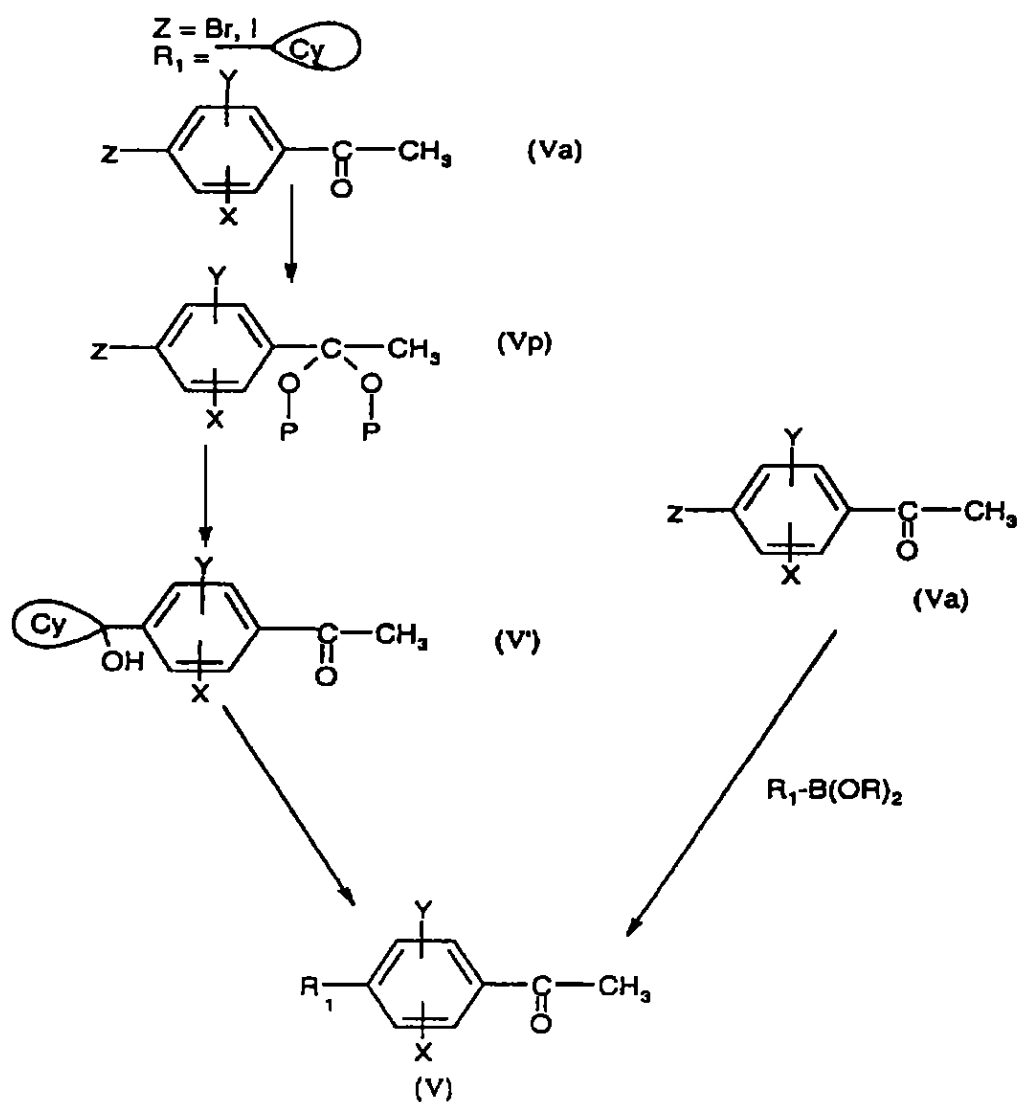
Para este tipo de reacción, podrá hacerse referencia por ejemplo a J. Chem. Soc. (C)1970, 2484-2488 y Angew.Chem.Internat. Ed. 1963, 2, 98-99.

Las acetofenonas (V) son conocidas o preparadas según métodos conocidos, tales como los descritos 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).

24

ESQUEMA 2



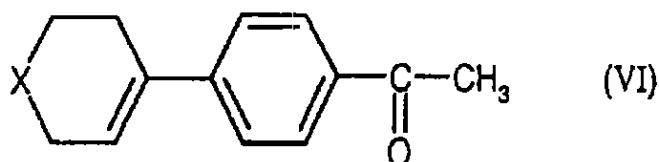
En el ESQUEMA 2, X, Y y R_1 son tal como han sido definidos para (I), Cy es tal como se definió anteriormente para (I'), Z representa un átomo de bromo, de yodo u OTf, R representa un

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 ser obtenidos directamente a partir de los compuestos (Va) por acción del compuesto borónico $R_1-B(OR)_2$ (2) como se describe para el pasaje de (Ia) a (I). También puede protegerse la función cetona del compuesto (Va) de manera clásica, por ejemplo por acción de ortoformato de trialquilo en el alcohol correspondiente en presencia de un ácido como el ácido para-toluensulfónico.

Se obtiene así el compuesto (Vp) que se hace reaccionar sobre la cetona $\text{Cy}-\text{C}(=\text{O})$ en las condiciones descriptas para el pasaje de (Ia) a (I'). Se desprotege la función cetona por hidrólisis en medio ácido para obtener el compuesto (V'). Dicho compuesto (V') es reducido entonces en las condiciones suaves descriptas para el pasaje de (I') a (I).

En ciertos casos, por ejemplo, cuando R_1 representa el grupo 4,4-dimetilciclohexilo o 4-tetrahidropiraniilo, podrá formarse intermediariamente el compuesto de fórmula:



en la cual $X = O$ ó $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ que conducirá, luego de la protección previa de la función cetona, hidrogenación por ejemplo en presencia de paladio sobre carbón en el metanol,

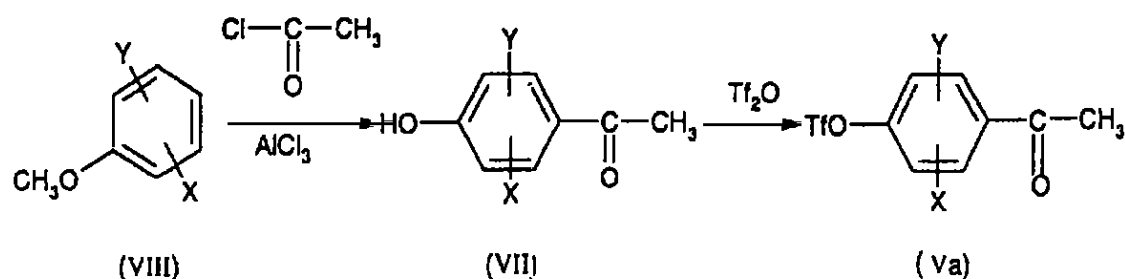
seguida de la desprotección de la función cetona, al compuesto (V) deseado.

Los compuestos (V) en los cuales X y/o Y es diferente del hidrógeno pueden ser obtenidos a partir de los compuestos (V) en los cuales $X = Y = H$ por métodos conocidos por el especialista. 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 el tricloruro de aluminio, en un solvente clorado como el diclorometano, preferentemente a 0°C .

Los compuestos (Va) son comerciales o pueden ser preparados según métodos conocidos por el especialista.

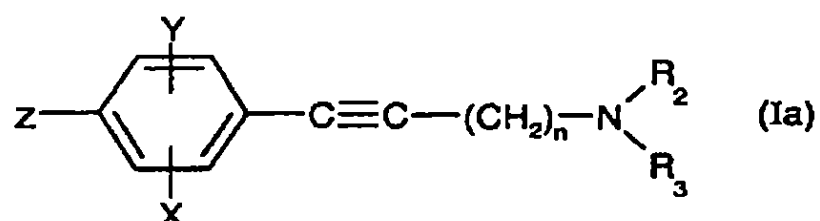
Por ejemplo, en el caso en que Z representa un triflato, el compuesto (Va) puede ser preparado como lo presenta el ESQUEMA 3:

ESQUEMA 3



En el ESQUEMA 3, X e Y son tal como han sido definidos para (I). Los compuestos (VIII) son comerciales o están preparados de manera clásica.

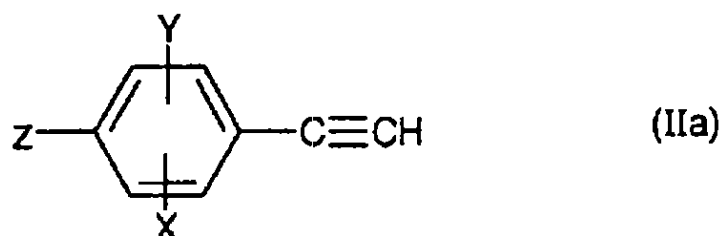
De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención también tiene por objeto los compuestos de fórmula (Ia):



en la cual X, Y, n, R₂ y R₃ son tal como han sido definidos para (I) y Z representa un átomo de bromo, de yodo u OTf. Estos compuestos son nuevos y constituyen intermediarios clave en la síntesis de los compuestos (II).

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

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

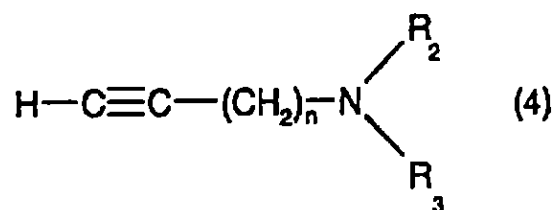


en la cual X e Y son tal como se han definido para (I) y Z representa un átomo de bromo, de yodo u OTf, el formaldehído y la amina (1) HNR₂R₃;

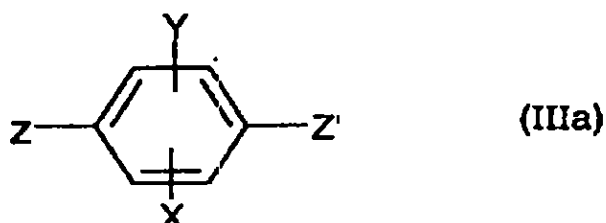
- o bien se efectúa una reacción de acoplamiento entre la amina

28

de fórmula:



en la cual R_2 , R_3 y n son tal como han sido definidos para (I) y el derivado de fórmula:



en la cual X e Y son tal como se definieron 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, si no Z' representa un triflato, en presencia de un catalizador con paladio, de una o varias aminas terciarias y eventualmente de cloruro de litio.

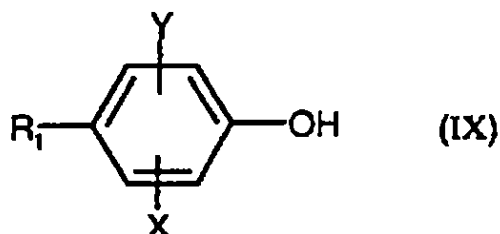
La reacción de Mannich se efectúa en las mismas condiciones que las descritas para el pasaje de (II) a (I).

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

cloruro de litio permite orientar la reacción de acoplamiento.

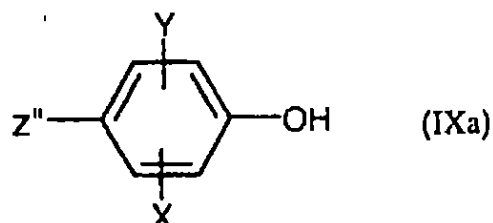
Las propargilaminas (4) (caso en que $n = 1$), son preparadas de manera clásica, por ejemplo según Tetrah. Lett. 1989, 30(13), 1679-1682 a partir de la amina (1) HNR_2R_3 y de la 3-bromopropina por acción del carbonato de potasio en el acetonitrilo a una temperatura comprendida entre 50 y 80°C.

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



en la cual X, Y y R_1 son tal como se definieron para (I), por acción del anhídrido trifluorometansulfónico (anhídrido trifílico) en la piridina.

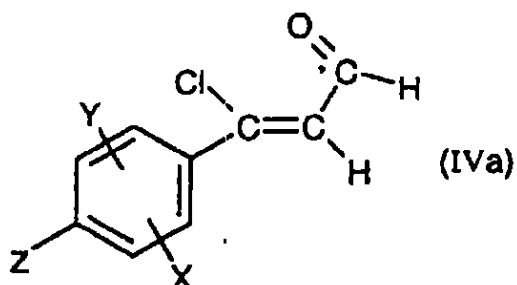
Los alcoholes (IX) son a su vez obtenidos a partir de los compuestos de fórmula:



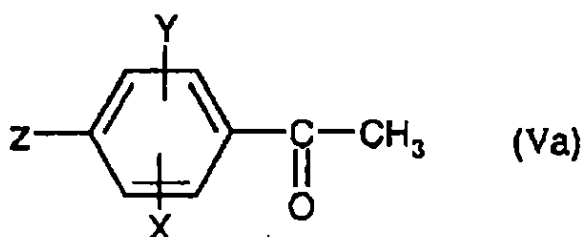
en la cual Z'' representa un átomo de bromo o de yodo de acuerdo con los métodos descriptos precedentemente para el pasaje de (Ia) a (I) o de (Va) a (V). Los compuestos (IXa) son comerciales o están preparados según técnicas muy conocidas por

el especialista.

El compuesto (IIa) es preparado a partir de la cloroacroleína de fórmula:



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



en la cual X, Y y Z son tal como se definieron precedentemente para (IVa) según los métodos descriptos para el pasaje de (IV) a (II) y de (V) a (IV).

Los compuestos de acuerdo con 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 enlazan específicamente a los receptores sigma, en especial a los del sistema nervioso

periférico, también denominados receptores sigma-2.

La afinidad para los receptores sigma-1 ha sido estudiada *in vitro* sobre membranas de cerebro de cobayo, utilizando la ^3H -(+)-3PPP como ligando según De Haven-Hudkins et al., Life Science 1993, 53, 41-48. La (+)pentazocina se fija específicamente sobre los receptores sigma-1. Se prepara según métodos habituales un fragmento de membrana de cerebro de cobayo. La preparación de membrana (0,3 mg de proteína/ml) es incubada 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 se enjuagan 3 veces las membranas. Se analiza la materia filtrada para determinar la fracción [^3H]-pentazocina específicamente enlazada. En estas condiciones, los compuestos de la invención, de los cuales se presentan mas adelante ejemplos, tienen Cl_{50} comprendidas entre 0,1 nM y 100nM.

La capacidad de interacción de los compuestos de acuerdo con la invención con los receptores sigma-2 ha sido testada *in vitro* sobre membranas de bazo de rata utilizando como ligando la [^3H]-DTG según R. Paul et al., Journal of Neuroimmunology 1994, 52, 183-192. La preparación de membrana (1 ml) es incubada con 2 nM de [^3H]-DTG durante 90 minutos a 20°C. La cantidad de enlaces no específicos es estimada en presencia de 10 μM de DTG o de haloperidol. Las membranas son filtradas, lavadas 2 veces y la materia filtrada es analizada

para determinar la cantidad de [^3H]-DTG específicamente enlazada. Los compuestos de acuerdo con la invención presentan una actividad sigma-2 comprendida entre 1 nM y 500 nM.

1. Los compuestos de acuerdo con la invención también fueron probados en tests de actividad inmunosupresora expuestos a continuación.

D-galactosamina, SEB, LPS, provienen de Sigma Chemical Co (St Louis, MO). El SEB contiene menos de 0,00029% de endotoxín (test "limulus amoebocyte lysate" Bioproduct, Walkersville, MD). Estas moléculas son disueltas en una solución tampón de sal de fosfato; los compuestos de acuerdo con la invención son disueltos en una solución que contiene 5% de etanol, 5% de Tween 80 y 90% de agua.

Las ratas utilizadas son ratas hembras Balb/C de 6 a 8 semanas, provenientes del criadero Charles River (Francia) y ratas hembras C57BL/6 y B6D2F1 de 8 semanas provenientes del criadero IFFA CREDO (Domaines des Oncins, BP0109, 69592 L'Arbresle Cedex, Francia).

Determinación de las citoquinas: se inyectan 5 ratas con los compuestos o el solvente solo, por vía intraperitoneal 30 minutos antes del LPS (10 μg /rata por vía intravenosa) o por vía oral 1 hora antes. Se extraen muestras de sangre por punción retroorbital o cardíaca, 1 hora 30 minutos luego de la inyección de LPS. Se centrifugan las muestras y se extrae el suero. El suero es almacenado a -80°C antes del análisis. Se

determinan las tasas de TNF- α e IL-10 gracias a la serie ELISA (Genzyme, Cambridge). Los ensayos se realizan según las instrucciones que figuran en el manual de utilización.

Choque tóxico: se administran a 10 animales los compuestos por vía intraperitoneal. 30 minutos después, se les administra el SEB (*Staphylococcus enterotoxín B*, Sigma St. Louis, MO) a razón de 10 μ g/rata por vía intravenosa, la D-galactosamina (20 mg/rata, por vía intraperitoneal).

Se constata la muerte 48 horas después.

Enfermedad GVH (Graft-Versus-Host) o reacción del implante contra el huésped: se inyectan los compuestos a testear o el solvente únicamente (para control) a ratas hembras B6D2F1 ($H2^b \times H2^d$) por vía intraperitoneal. 4 horas después, se les inyecta $7,5 \times 10^7$ células mononucleares de bazo de rata C57BL/6 ($H2^b$) para activar la GVH. Todos los animales son sacrificados 8 días después del transplante y se mide el aumento de peso de su bazo, provocado por la GVH.

Se calcula el siguiente índice:

$$I = \frac{\text{peso del bazo (exp)}}{\text{peso del animal (exp)}} \bigg/ \frac{\text{peso del bazo (contr)}}{\text{peso del animal (contr)}}$$

Los resultados se expresan así:

$$PS = \frac{I_{\text{exp}} - 1}{I_{\text{contr}} - 1} \times 100$$

Medida de la proliferación de las células T: Se preparan

suspensiones celulares a partir de bazos de ratas Balb/C. Los glóbulos rojos son en primer lugar lizados durante un choque hipotónico corte realizado con agua destilada estéril. Las células restantes (los glóbulos blancos) son lavadas dos veces con el medio de cultivo (RPMI 1640 que contiene 2% de suero de ternero fetal inactivado por el calor, 2mM de L-glutamina, 1mM de piruvato de sodio, 100 UI/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycina y 15 mM de PIPES) previamente ajustado a pH 6,6. La viabilidad celular, determinada por medio de la técnica del azul tripano excede siempre el 95% por este método de preparación.

Los esplenocitos, en la concentración de 6×10^6 células/ml, son cultivados con los productos a testear, en placas 96 reservorios de fondo plano (Falcon, Becton Dickinson, Lincoln Park, NJ) en presencia de 2 µg/ml de SEB. Se efectúan cuatro reservorios para cada concentración de productos a testear. La incubación se realiza a 37°C en una estufa para cultivo celular (atmósfera: 95% de aire + 5% de CO₂) durante 4 días. Entonces se agregan 2 µCi de timidina tritiada (Amersham, Les Ulis, Francia) a cada reservorio del cultivo. Al cabo de cuatro horas, las células son recuperadas sobre un filtro en fibra de vidrio (Filtermat A, Wallac, Turku, Finlandia) por medio de un skatron (Pharmacia LKB, Piscataway, NJ). La radiactividad incorporada y fijada sobre el filtro es medida en un contador de centelleo líquido adaptado (Betaplate,

Pharmacia LKB).

Los compuestos de acuerdo con la invención presentan por lo tanto, según los resultados observados durante estos ensayos bioquímicos y comportamentales, una actividad inmunosupresora.

2. Los compuestos de acuerdo con la invención también fueron objeto de tests que demuestran su capacidad de inhibir la proliferación de células tumorales y cancerosas.

Medición de la proliferación de las células MDA/MB231 (cáncer de mama hormonoindependiente): Las células MDA/MB231 son mantenidas in vitro por pasajes sucesivos en el medio DMEM (Gibco Laboratories, Grand Island, NY) que contiene el 10% de suero de ternero fetal inactivado por el calor, 1mM de piruvato de sodio, 100 UI/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina.

Para la medición de proliferación, las células, en la concentración de 2×10^5 /ml, son cultivadas con los productos a testear en el medio RPMI 1640 que contiene 10 µg/ml de insulina bovina (Sigma) y 10 µg/ml de apotransferina (Sigma), en placas 96 reservorios de fondo plano (Falcon, Becton Dickinson, Lincoln Park, NJ). Se efectúan tres reservorios para cada concentración de productos a testear. La incubación se realiza a 37°C en una estufa para cultivo celular (atmósfera: 95% de aire + 5% de CO₂) durante 4 días. Entonces se agregan a cada reservorio 2 µCi de timidina tritiada (Amersham, Les Ulis, Francia) a cada reservorio de cultivo. Al cabo de

veinticuatro horas, se despegan las células por medio de tripsina-EDTA (Gibco) y se recuperan sobre un filtro de fibra de vidrio (Filtermat A, Wallac, Turku, Finlandia) por medio de un skatron (Pharmacia LKB, Piscataway, NJ). La radiactividad incorporada y fijada sobre el filtro es medida en un contador de centelleo líquido adaptado (Betaplate, Pharmacia LKB).

3. Los compuestos de acuerdo con la invención también fueron objeto de tests que demuestran su interés en el campo cardiovascular.

Los efectos antiaritmicos de los compuestos de acuerdo con la invención han sido probados sobre las arritmias de reperfusión en la rata anestesiada. El experimento se realizó en ratas normotendidas machos, Sprague Dawley, con un peso de 250 a 300 g. Estos animales provienen del criadero IFFA CREDO. Los animales son mantenidos en condiciones de laboratorio estándar, alimentándose con alimentos estándar: A04 (UAR). El agua se provee *ad libitum*.

La técnica de oclusión y de reperfusión utilizada en este estudio corresponde a los metodos descriptos por Manning et al., (Circ. Res. 1984, 55, 545-548) y Kane et al. (Br. J. Pharmacol. 1984, 82, 349-357), ligeramente modificados.

Los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico a 60 mg/kg por vía intraperitoneal, traqueotomizados y ventilados con aire ambiente (respirador Harward). Se implantó un catéter (PE10) en la vena yugular para la inyección

intravenosa de los productos a testear. Se colocaron agujas hipodérmicas en las cuatro patas del animal para registrar el electrocardiograma (ECG), a menudo DII (Gould ES 1000 o sobre un poligrafo Astromed 7400). Luego de haber realizado una toracotomía, se colocó un cable sobre la arteria coronaria descendente anterior izquierda, cerca de su origen, para preparar la ligadura de la arteria. Ambos extremos del cable pasaron a través de un tubo plástico ubicado en la superficie del corazón justo por encima de la arteria coronaria. La oclusión de la arteria coronaria se efectuó ejerciendo una tensión sobre los extremos del cable durante 5 minutos, y la reperfusión se realizó relajando la tensión. La temperatura del animal fue controlada y mantenida a 37°C gracias a una cobertura homeotérmica.

Para el estudio de la vía intravenosa, los productos fueron solubilizados en una mezcla de PEG 400/agua destilada al 75% e inyectados 5 minutos antes de realizar la ligadura de la coronaria. Los productos fueron inyectados en un volumen de 0,1 ml/100 g de rata. El grupo control recibió este solvente.

Para el estudio de la vía oral, los productos fueron puestos en suspensión en metilcelulosa a 0,6% y administrados por cebadura en el animal en vigilia, 120 minutos antes de realizar la ligadura de la coronaria. Los productos fueron administrados en un volumen de 1 ml/100 g de rata. El grupo control recibió este vehículo.

Las siguientes arritmias fueron analizadas sobre el ECG durante el periodo de reperfusión (estudio durante 10 minutos), según las Lambeth Conventions (Cardiovasc. Res., 1988, 22, 447-455):

- extrasístoles ventriculares (ESV),
- taquicardia ventricular (TV), sabiendo que la TV es la sucesión de por lo menos cuatro ESV,
- fibrilación ventricular (FV),
- y mortalidad por fibrilación ventricular fatal o por paro cardíaco.

Estas arritmias están expresadas en porcentaje de animales que presentan el cuadro (frecuencia).

Los animales fueron divididos en grupos de 4 a 10. Cada animal recibió sólo una dosis de producto.

Por vía intravenosa como por vía oral, los productos protegen al animal de las arritmias de reperfusión disminuyendo o suprimiendo la mortalidad y la frecuencia de las FV. Además, ciertos productos disminuyen y/o suprimen la frecuencia de las TV y de las ESV, cuando son administrados por vía intravenosa.

La implicancia del CYP2D6 puede ser puesta en evidencia por medio de estudios de metabolismo *in vitro* sobre fracciones microsomales hepáticas humanas. El concepto más utilizado es la inhibición de la enzima por su inhibidor específico: la quinidina utilizada en 20 veces su K_i , siendo K_i el valor absoluto de la constante de inhibición de un principio activo

frente a una enzima.

Diferentes modelos permiten demostrar, en una reacción metabólica específica, la implicancia del CYP2D6.

- Pueden utilizarse 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 en 20 veces su K_i respecto del CYP2D6. La disminución de la metabolización observada en presencia de quinidina puede estar asociada a la inhibición de la isoforma CYP2D6, probando así su eventual implicancia en la o las vías metabólicas estudiadas.
- También pueden utilizarse fracciones microsomales preparadas a partir de células transfectadas que sólo expresan una isoforma de citocromo P-450 humana (GENTEST Corp.).
- Asimismo pueden utilizarse hepatocitos humanos en cultivo primario capaces de efectuar reacciones metabólicas de fase I y II. Las incubaciones se realizan entonces en cinética las 24 horas en ausencia y en presencia de quinidina, inhibidor potente y específico del CYP2D6. Podrá hacerse referencia a J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 321-332.

Los compuestos de acuerdo con la invención fueron estudiados en particular de la siguiente manera:

- dicho compuesto es incubado con fracciones microsomales hepáticas humanas, NADPH (cofactor de oxidorreducción) así como en presencia o en ausencia de quinidina. El grado de inhibición

de la metabolización observada en presencia de quinidina refleja la implicancia del CYP2D6 en la metabolización de dicho compuesto. Este enfoque se utiliza cuando la metabolización sobre fracciones microsomales hepáticas es de una suficiente amplitud (es decir superior o igual al 10% de la cantidad de sustrato de partida).

- En el caso en que la metabolización de dicho compuesto sobre microsomas hepáticos es demasiado baja para poder cuantificar una inhibición con precisión, o cuando se necesitan verificaciones suplementarias, se realizan estudios complementarios, más profundos, sobre hepatocitos humanos en cultivo primario en cinética las 24 horas. El grado de implicancia del CYP2D6 en la metabolización hepática global se revela entonces por la disminución de la clairance intrínseca de dicho compuesto eventualmente observada en presencia de quinidina.

- Los resultados obtenidos demuestran que los compuestos de acuerdo con la invención presentan una tasa de metabolización baja y/o una escasa implicancia del CYP2D6 en el proceso de oxidación.

No se ha observado ningún signo de toxicidad con estos compuestos en las dosis farmacológicamente activas y su toxicidad es por lo tanto compatible con su utilización como medicamentos.

Los compuestos de la presente invención son

particularmente interesantes y podrán ser utilizados convenientemente como medicamentos, sobre todo para tratar las enfermedades en las que es deseable reducir la actividad inmunológica y también las enfermedades asociadas a trastornos inflamatorios. Pueden citarse a modo indicativo y no restrictivo: las enfermedades con componentes autoinmunes, tales como la poliartritis reumatoidea, el lupus eritematoso, las enfermedades debidas a una desmielinización como la esclerosis en placa, la enfermedad de Crohn, las dermatitis atópicas, la diabetes o bien las reacciones de rechazo de implantes, la reacción del implante contra el huésped, las situaciones de transplante de órganos, o también la uveitis autoinmunes, la uveorretinitis, la enfermedad de Behçet, la aterosclerosis, el asma, las enfermedades fibróticas, la fibrosis idiopática pulmonar, la fibrosis cística, la glomerulonefritis, ciertas espondilartropatías, la espondilitis reumatoidea, la osteoartritis, la gota, la reabsorción ósea y cartilaginosa, la osteoporosis, la enfermedad de Paget, los choques sépticos, la septicemia, los choques endotoxínicos, el síndrome de fatiga respiratoria del adulto, la silicosis, la asbestosis, la sarcoidosis pulmonar, la colitis ulcerativa, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el lupus eritematoso diseminado, los choques hemodinámicos, las patologías isquémicas (infarto de miocardio, isquemia miocárdica, vasoespasmo coronario, angina

de pecho, insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco), las afecciones posisquémicas de reperfusión, la malaria, las infecciones micobacterianas, la meningitis, la lepra, las infecciones virales (HIV, citomegalovirus, virus del herpes), las infecciones oportunistas asociadas con el sida, la tuberculosis, la psoriasis, la dermatosis atópica y de contacto, la caquexia, los daños asociados con las radiaciones.

Los compuestos de la invención también pueden ser utilizados en terapia en todos los procesos patológicos que provocan la proliferación de las células tumorales. Esta proliferación celular puede ser hormonosensible u hormonoinsensible. Más precisamente, las aplicaciones clínicas para las cuales puede considerarse la utilización de estos compuestos comprenden las enfermedades derivadas de una proliferación de células tumorales, en particular glioblastomas, neuroblastomas, linfomas, mielomas, melanomas, leucemia, carcinomas del colon, colorrectal, epitelial, hepático, pulmonar, mamario, ovárico, pancreático o también de la vejiga o de la próstata. Los compuestos de acuerdo con la invención podrán de este modo ser utilizados ventajosamente como medicamentos destinados a oponerse a la proliferación de las células tumorales, en particular como agentes antitumorales o agentes anticancerosos.

También podrán ser utilizados en el campo cardiovascular, más particularmente para tratar los trastornos del ritmo

cardíaco.

Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden ser interesantes por su actividad neuroprotectora, así como por su actividad sobre la apoptosis.

La utilización de los compuestos de acuerdo con la invención para tratar las enfermedades mencionadas, así como para la preparación de medicamentos destinados a tratar dichas enfermedades, forma parte integrante de la invención.

Por lo tanto, la presente invención tiene también por objeto composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de acuerdo con la invención o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de ésta, y excipientes convenientes.

Dichos excipientes se seleccionan 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) mencionados, sus sales, solvatos e hidratos eventuales, pueden ser administrados en formas unitarias de administración, en mezcla con soportes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o de las enfermedades citadas. Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden

las formas por vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas, 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, pueden utilizarse los compuestos de acuerdo con la invención en cremas, pomadas, lociones o colirios.

Con el fin de obtener el efecto profiláctico o terapéutico deseado, la dosis de principio activo puede variar entre 0,2 y 15 mg por kg de peso del cuerpo y por día.

Cada dosis unitaria puede contener de 10 a 300 mg, preferentemente de 25 a 75 mg, de ingredientes activos en combinación con un soporte farmacéutico. Esta dosis unitaria puede ser administrada 1 a 5 veces por día de manera tal de administrar un dosaje diario de 10 a 1500 mg, preferentemente de 25 a 375 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. Pueden revestirse los comprimidos con sacarosa, con un derivado celulósico o con otras materias apropiadas o también puede tratárselos de manera tal de que tengan una actividad prolongada o retardada y que liberen en forma

continúa una cantidad predeterminada de principio activo.

Se obtiene una preparación en cápsulas 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 puede contener el ingrediente activo conjuntamente con un edulcorante, acalórico preferentemente, metilparabén y propilparabén como antiséptico, así como un agente saborizante y un colorante apropiado.

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

Para una administración rectal, se recurre a supositorios que están preparados con ligantes que funden a la 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 el propilenglicol o el butilenglicol.

El principio activo puede ser formulado también en forma de microcápsulas, eventualmente con uno o varios soportes o aditivos, o bien con matrices tales como un polímero o una

ciclodextrina (patch, formas de liberación prolongada).

Las composiciones de la presente invención pueden contener, al lado de los productos de fórmula (I) 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 indicados anteriormente.

Así, la presente invención tiene también por objeto composiciones farmacéuticas que contienen varios principios activos en asociación, entre los cuales uno es un compuesto de acuerdo con la invención.

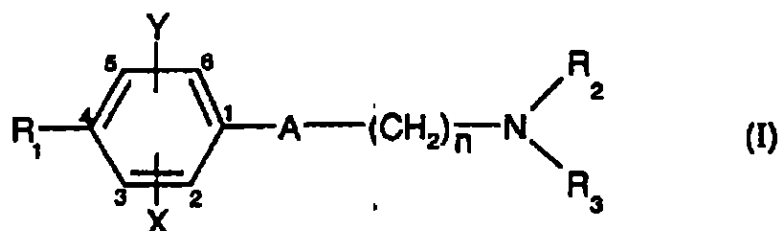
Las PREPARACIONES y EJEMPLOS que siguen ilustran la invención sin por ello limitarla.

Los puntos de fusión han sido medidos según la técnica Micro-kofler.

Los espectros de resonancia magnética nuclear han sido efectuados en el dimetilsulfóxido salvo mención en contrario, a 200 Mhz y los desplazamientos químicos son expresados en p.p.m. Las abreviaturas utilizadas en adelante son las siguientes:

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

De manera conveniente, se numerará en lo sucesivo el grupo fenilo de los compuestos (I) de la siguiente manera:



PREPARACIÓN 1

1-Bromo-4 (1,1-dimetoxietil)benceno, compuesto v_p

(Vp): X = Y = H; Z = Br; P = CH₃

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 el metanol y se concentra bajo presión reducida. Se retoma el aceite obtenido con éter de petróleo, se elimina el precipitado por filtrado y se evapora el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el compuesto _{ivp} por destilación; rdt = 96%; T_{EB} = 82°C (bajo una presión de 0,03 mbar).

PREPARACIÓN 2

4,4-Dimetilciclohexanona, compuesto 3.1

a) 4,4-Dimetilciclohex-2-enona

A 81 ml de but-3-en-2-ona y 63 ml de 2-metilpropionaldehído en 450 ml de benceno, se agrega a temperatura ambiente 1 ml de ácido sulfúrico concentrado, luego se calienta la mezcla reactiva hasta el reflujo durante 13

horas para eliminar el agua por arrastre aceotrópico. Luego de retomar temperatura ambiente, la mezcla reactiva se lava con una solución acuosa saturada en bicarbonato de sodio, luego con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y los solventes se evaporan bajo presión reducida. Luego de destilar, se aísla 31,1 g del compuesto esperado; $T_{\text{EB}} = 78^{\circ}\text{C}$ (bajo una presión de 22 mbar).

b) Se hidrogenan en autoclave 31,1 g de 4,4-dimetilciclohex-2-enona en 100 ml de pentano, bajo una presión de 5 bar en presencia de 1,6 g de paladio sobre carbón al 5%. La mezcla reactiva se filtra y los solventes se evaporan bajo presión reducida.

PREPARACIÓN 3

4-Bromo-3,5-diclorofenol, compuesto Ixa.1

a) N-(3,5-Diclorofenil)acetamida

A 100 g de 3,5-diclorofenilamina en 3000 ml de cloroformo, se agregan por goteo 200 ml de piridina, luego 90 ml de anhídrido acético. Se agita la mezcla reactiva durante 12 horas a temperatura ambiente. Los solventes se evaporan bajo presión reducida y el residuo obtenido se recrystaliza en 1000 ml de acetato de etilo; $F = 182^{\circ}\text{C}$.

b) N-(4-Bromo-3,5-diclorofenil)acetamida

A 84,86 g de N-(3,5-diclorofenil)acetamida y 34 g de acetato de sodio en 420 ml de ácido acético, se agregan en 6 horas, 21,3 ml de bromo diluido en 82 ml de ácido acético.

Luego de 12 horas a temperatura ambiente, se calienta la mezcla reactiva durante 5 horas a 50°C. Se evaporan los solventes bajo presión reducida. El residuo obtenido es recrystalizado en el isopropanol; F = 224°C.

c) 4-Bromo-3,5-diclorofenilamina

Se agitan durante 5 horas a 120°C y luego durante 12 horas a temperatura ambiente, 202 g de N-(4-bromo-3,5-diclorofenil)acetamida y 220 g de hidróxido de sodio (en solución acuosa al 50%) en 670 ml de etilenglicol. Se agregan 3000 ml de agua, se filtra, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evaporan los solventes bajo presión reducida. El residuo obtenido es cristalizado en el ciclohexano; F = 132°C.

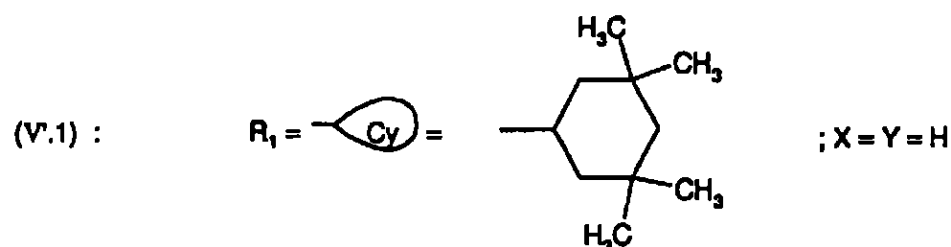
d) Se agregan 100 g de 4-bromo-3,5-diclorofenilamina bajo agitación a 5°C a una mezcla de 125 ml de agua y de 90 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se agregan 230 g de hielo triturado a la mezcla reactiva, luego 29 g de nitrito de sodio en 70 ml de agua y se deja la mezcla reactiva 15 minutos bajo agitación. Se agrega rápidamente la mezcla reactiva sobre una mezcla compuesta por 280 ml de ácido sulfúrico concentrado y de 200 ml de agua llevado hasta 160°C y se deja la mezcla reactiva bajo agitación a 160°C durante 1 hora. Se vierte la mezcla reactiva sobre una mezcla agua/hielo triturada y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y los solventes son evaporados bajo presión

reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano/diclorometano 4/6(v/v).

^1H RMN: 10,5 (s,1H); 7,0(s,2H).

PREPARACIÓN 4

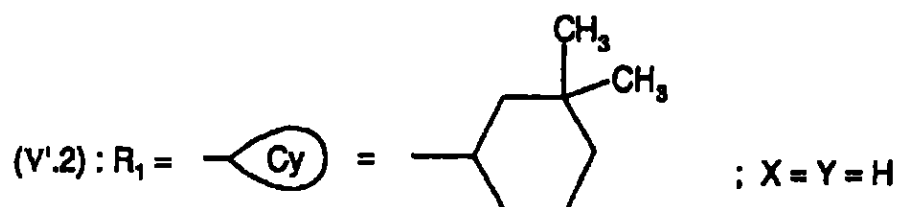
1-[4-(1-Hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]etanona, compuesto V'.1



A -78°C , a una solución de 10 g de 1-bromo-4-(1,1-dimetoxietil)benceno(compuesto VP) en 100 ml de tetrahidrofurano, se agrega por goteo 27,5 ml de una solución a 1,6 M en el hexano de n-butilitio. Se agita la mezcla reactiva durante 2 horas a esta temperatura. Se agrega en 20 minutos una solución de 6,92 ml de 3,3,5,5-tetrametilciclohexanona en 20 ml de tetrahidrofurano y se agita la mezcla reactiva a -78°C durante 1 hora. Luego de retomar temperatura ambiente, se agregan 140 ml de una solución acuosa saturada en 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

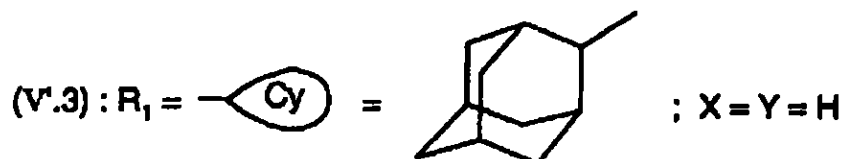
cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo, 95/5(v/v); rdt = 88%; F = 135°C.

De la misma manera, se preparan los siguientes compuestos:
1-[4-(Hidroxí-3,3-dimetilciclohexil)fenil]etanona, compuesto V'.2



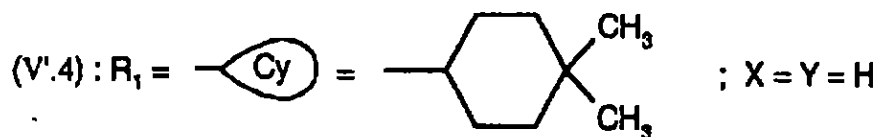
F= 99°C.

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



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

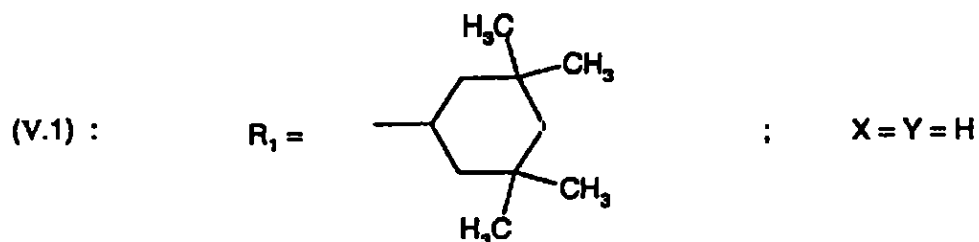
1-[4-(Hidroxí-4,4-dimetilciclohexil)fenil]etanona, compuesto V'.4



F = 88°C.

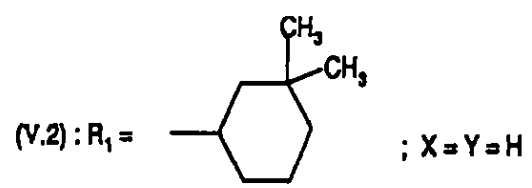
PREPARACIÓN 5

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



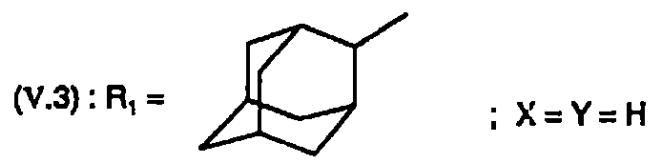
A una solución de 40,45 g de 1-[4-(hidroxí-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]etanona (compuesto V'.1) y de 56,21 g de yoduro de sodio en 230 ml de acetonitrilo anhidro, se agregan 38,1 ml de clorotrimetilsilano en 45 minutos. Durante la adición, se mantiene la temperatura entre 35 y 40°C. Luego de 2 horas de agitación, se agregan 40 ml de acetonitrilo y 39,4 ml de ácido acético. Luego se agregan por porciones 29,4 g de cinc en polvo fino, bajo agitación y a temperatura ambiente. Se calienta hasta el reflujo bajo fuerte agitación durante 4 horas. Luego de retomar temperatura ambiente, se filtra sobre célite, luego se lava con una solución acuosa saturada en 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 eluyendo 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*



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

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



F = 75°C.

PREPARACIÓN 6

1-[4-(4,4-Dimetilciclohex-1-enil)fenil]etanona, compuesto VI.1

a) 1-[4-(1,1-Dimetoxietil)feril]-4,4-dimetilciclohexanol

A 117 g de 1-bromo-4-(1,1-dimetoxietil)benceno en 1100 ml de tetrahidrofurano, se agregan a -78°C 328 ml de una solución 1,6 M de butillitio en el ciclohexano y se agita la mezcla reactiva a -78°C durante 2 horas. A esta misma temperatura, se agregan 66 g de 4,4-dimetilciclohexano en solución en 210 ml de tetrahidrofurano y se agita la mezcla reactiva durante 1 hora a -78°C. La mezcla reactiva se hidroliza agregando hielo triturado. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de sodio y los solventes se evaporan bajo presión reducida. El compuesto obtenido es recristalizado en 500 ml de n-hexano;

F = 88°C.

b) Bajo atmósfera inerte, a 600 ml de acetonitrilo, se agregan 99,32 g de 1-[4-(1,1-dimetoxietil)fenil]-4,4-dimetilciclohexanol en 300 ml de diclorometano, 151 g de yoduro de sodio y se calienta la mezcla reactiva a 30°C. Se agregan 102 ml de cloruro de clorotrimetilsilano, luego a 65°C se agrega por porciones una mezcla de 300 ml de acetonitrilo y de 47 ml de ácido acético y se agita la mezcla reactiva durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla reactiva es filtrada y extraída con diclorometano. El residuo obtenido es purificado por cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo 99/1 (v/v).

PREPARACIÓN 7

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

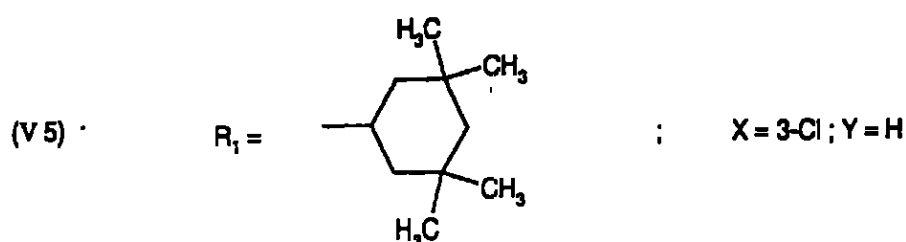
a) 1-(1,1-Dimetoxietil)-4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)benceno

Se agita durante 12 horas a temperatura ambiente 36,13 g de 1-[4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)fenil]etanona (compuesto VI.1) en 250 ml de metanol, en presencia de 0,5 g de ácido para-toluensulfónico (APTS) y de 13 ml de trimetil-ortoformiato. Los solventes son parcialmente evaporados bajo presión reducida. Se agrega una solución de hidróxido de potasio en el metanol al 50%, luego se evaporan los solventes bajo presión reducida. El residuo obtenido se retoma con éter diisopropílico, luego el solvente se evapora bajo presión reducida.

b) el compuesto obtenido en a) en 250 ml de metanol, es hidrogenado en presencia de 3 g de paladio sobre carbón al 5%. La mezcla reactiva es filtrada, los solventes son evaporados bajo presión reducida y el residuo obtenido es retomado con diclorometano. Se deja la mezcla reactiva bajo agitación durante 12 horas en presencia de sílice, se filtra, se evaporan los solventes bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo 99/1 (v/v); $F = 60^{\circ}\text{C}$.

PREPARACIÓN 8

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

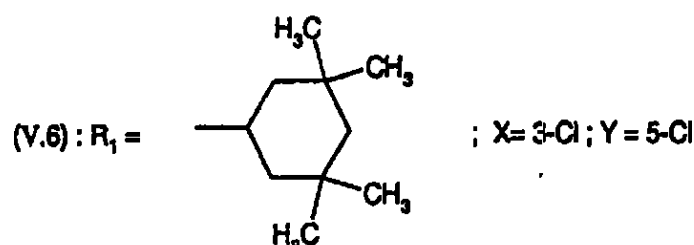


Bajo atmósfera inerte, a 350 ml de diclorometano se agregan a 0°C 40,25 g de cloruro de aluminio, luego 5 g de 1-[4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]etanona (compuesto V.1) en solución en diclorometano. Luego de 2 horas de agitación a 0°C , se hace burbujear en la reacción 17,1 ml de cloro gaseoso ($d = 1,565$, medido en estado líquido a -78°C). Luego de retomar

temperatura ambiente, se agrega a la mezcla reactiva 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 una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano/diclorometano, 7/3(v/v); rdt = 74%; F = 64°C.

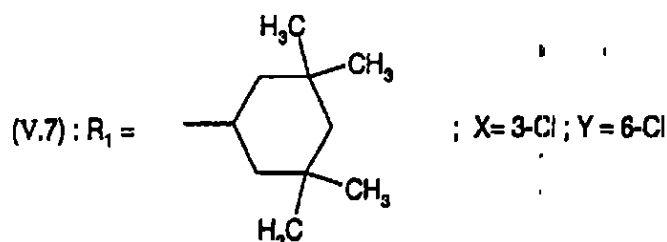
Se aíslan también los siguientes compuestos diclorados por cromatografía:

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



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

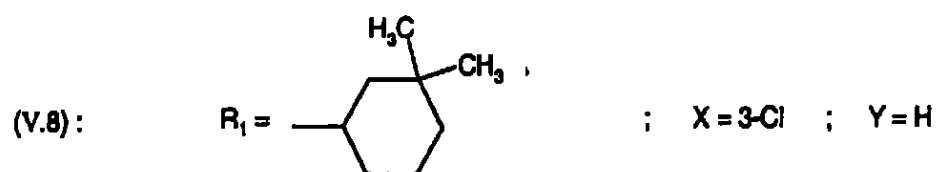
1-[3,6-Dicloro-4(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]etanona, compuesto V.7



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

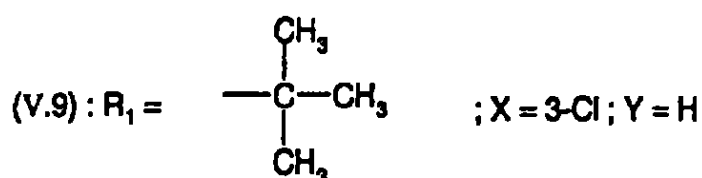
De acuerdo con el modo operatorio descripto para el compuesto V.5, se aíslan los siguientes compuestos:

1-[3-Cloro-4-(3,3-dimetilciclohexil)fenil]etanona, compuesto V.8



$^1\text{H RMN}$: 7,9 (1H,s) ; 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-tert-butilfenil)etanona, compuesto V.9

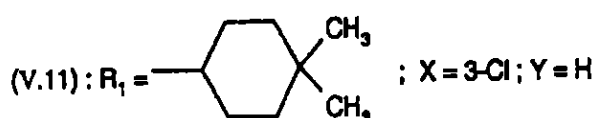


$^1\text{H RMN}$: 7,8 (s,1H) ; 7,7 (d,1H) ; 7,5 (d,1H) ; 2,5 (s,3H) ; 1,4 (s,9H).

1-(3,5-Cloro-4-ciclohexilfenil)etanona, compuesto V.10



1-[3-Cloro-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]etanona, compuesto V.11



^1H RMN : 7,9(s,1H) ; 7,8(d,1H) ; 7,5(d,1H) ; 2,8(m,1H) ; 2,5(s,3H) ; 1,8-1,1(m,8H) ;
0,95(s,3H) ; 0,9(s,3H)

PREPARACIÓN 9

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

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

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

PREPARACIÓN 10

Ciclohexiletilprop-2-inilamina, compuesto (4.1)

A 30,3 ml de ciclohexiletilamina y 29,7 g de carbonato de potasio en 300 ml de acetonitrilo, se agregan por goteo 20 ml de 3-bromopropina al 80%. Se calienta la mezcla reactiva a 50°C durante 12 horas y 6 horas a 80°C. Se filtra, se evaporan los solventes bajo presión reducida. El compuesto V.1 es purificado

por destilación.

^1H RMN: 3,3(s,2H); 3,0 (s,1H); 2,5(q,2H); 2,4 (m,1H); 1,8-1,1(m,10H); 1,0(t,3H).

De la misma manera, se preparan los siguientes compuestos:

Ciclohexilmetilprop-2-inilamina, compuesto 4.2

Ciclohexilisopropilprop-2-inilamina, compuesto 4.3

PREPARACIÓN 11

Ciclohexiletilbut-3-inilamina, compuesto (4.4)

a) But-3-ina(4-metilfenil)sulfonato

A 36 ml de piridina, se agregan a 80°C, 74,8 g de cloruro de tosilo. Se enfría la mezcla reactiva a 15°C, luego se agregan 25 g de but-3-in-1-ol. Se agita la mezcla reactiva a temperatura ambiente durante 12 horas, luego se agregan a 15°C 70 ml de agua, se extrae con éter dietílico, luego se lava la fase orgánica con una solución acuosa de ácido sulfúrico diluido, luego con una solución acuosa saturada en hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y los solventes se evaporan bajo presión reducida.

^1H RMN: 7,8(d,2H); 7,4 (d,2H); 4,0(t,2H); 3,8 (s,1H); 2,5(s,3H)

b) Se calienta hasta el reflujo durante 12 horas 57,9 g del compuesto obtenido en a), 21,7 g de hidrogenocarbonato de sodio, 35,7 ml de ciclohexiletilamina en 100 ml de dimetilformamida. La mezcla reactiva se vierte en agua y se extrae con éter dietílico. Se seca la fase orgánica sobre

sulfato de magnesio y se evaporan los solventes bajo presión reducida. Luego de destilar, se aísla la amina esperada; $T_{eb} = 92-94^{\circ}\text{C}$ (bajo una presión de 13mbar).

PREPARACIÓN 12

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

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

A 0°C , a 26,7 g de 1-[(3-cloro-4-hidroxi)fenil]etanona (compuesto VII.1) en 700 ml de piridina, se agregan por goteo 26,2 ml de anhídrido triflico. Se agita la mezcla reactiva a 0°C durante 36 horas, se evaporan los solventes bajo presión reducida y se retoma el residuo con una solución 0,1 N de ácido clorhídrico en el diclorometano. Se decanta, se secan las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio y se evaporan los solventes bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo, 95/5 (v/v).

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

De la misma manera, se preparan los siguientes compuestos:

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

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

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

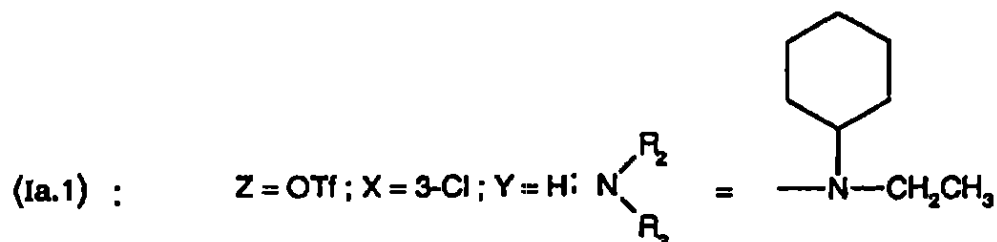
4-Bromo-2-clorofeniltrifluorometansulfonato, compuesto IIIa.1

a partir del 4-bromo-2-clorofenol.

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

PREPARACIÓN 13

2-Cloro-4-[3-ciclohexiletilamino]prop-1-inil]feniltrifluoro metansulfonato, compuesto Ia.1

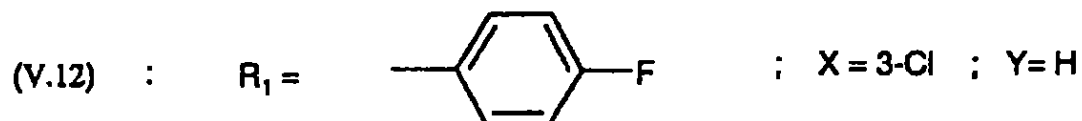


Bajo atmósfera inerte, a 4 g de 4-bromo-3-clorofenil trifluorometansulfonato (compuesto IIIa.1), 0,06 g de yoduro de cobre, 10 ml de piridina y 20 ml de trietilamina, se agregan 2,14 g de ciclohexiletilprop-2-inilamina (compuesto VII.1), luego 0,413 g del catalizador diclorobis(trifenilfosfina) paladio VI. Se calienta la mezcla reactiva hasta el reflujo durante 2 horas, luego a temperatura ambiente durante 12 horas. Se filtra, se evaporan los solventes bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/etanol que varía de 100/0 a 99/1 (v/v). Se retoma el compuesto obtenido con diclorometano, se filtra, se evaporan los solventes bajo presión reducida; rdt = 76%

^1H RMN: 7,8(s,1H); 7,6 (d,1H); 7,5(d,1H); 3,6 (s,2H); 2,6(q,2H); 2,4(m,1H); 1,9-1,1(m,10H); 0,9(t,3H).

PREPARACIÓN 14

1-[3-Cloro-4-(4-fluorofenil)fenil]etanona, compuesto V.12

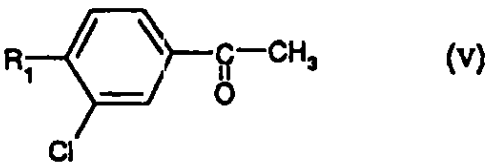


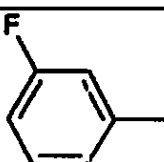
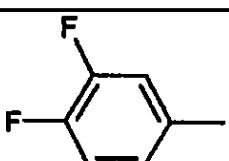
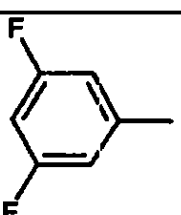
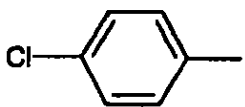
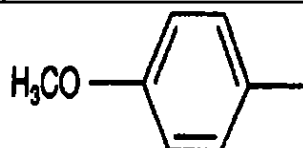
Bajo atmósfera inerte, se agitan a 60°C durante 8 horas 19,7 g de 4-acetil-2-clorofeniltrifluorometansulfonato (compuesto X.1), 10 g de ácido 4-fluorobencenoborónico, 2 g de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, 17,9 g de carbonato de sodio en 84,5 ml de agua, 591 ml de tolueno, 200 ml de etanol y 5,51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

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

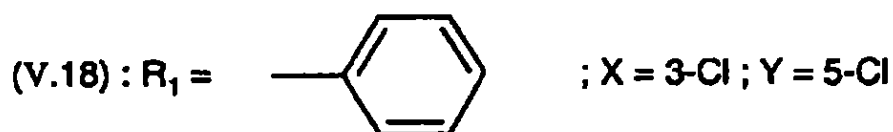
De la misma manera, se preparan los compuestos V.13 a V.17 presentados en la TABLA 1 que sigue:

TABLA 1



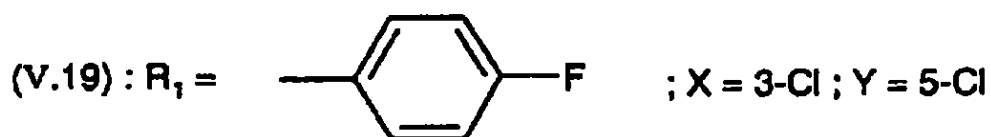
COMPUESTO	R ₁	¹ H RMN
V.13		8,1 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,5 (m,2H) ; 7,2 (m,3H) ; 2,6 (s,3H)
V.14		8,0 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,6 (m,3H) ; 7,3 (m,1H) ; 2,6 (s,3H)
V.15		8,0 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,8 (d,1H) ; 7,4-7,1 (m,3H) 2,6 (s,3H)
V.16		8,0 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,5 (m,5H) ; 2,6 (s,3H)
V.17		8,0 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,5 (d,1H) ; 7,4 (m,2H) ; 7,0 (m,2H) ; 3,8 (s,3H) ; 2,6 (s,3H)

1-(2-6-Diclorobifenil-4-il)etanona, compuesto V.18



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

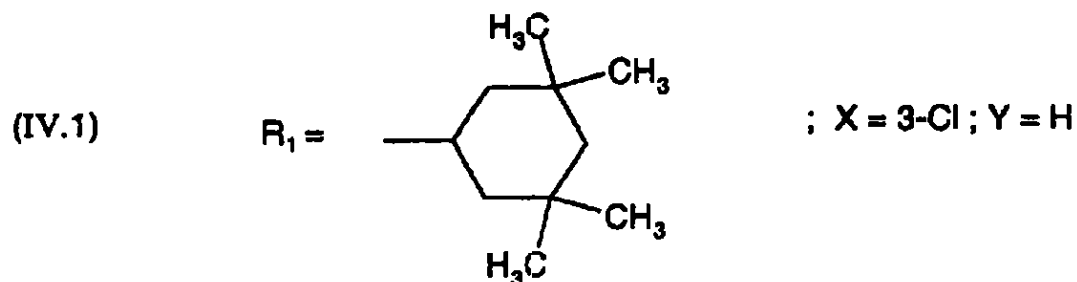
1-(2,6-Dicloro-4'-fluorobifenil-4-il)etanona, compuesto V.19



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

PREPARACIÓN 15

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



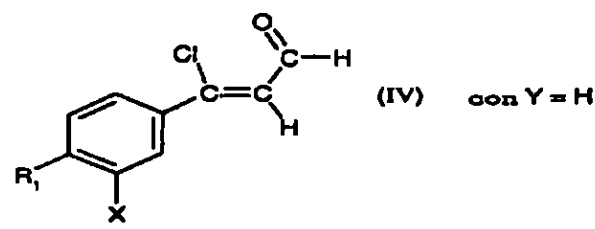
A una temperatura comprendida entre -5 y 2°C , a una solución de 3,72 ml de dimetilformamida y de 20 ml de diclorometano anhidro, se agregan por goteo 3,51 ml de cloruro de oxalilo, luego se agita la mezcla reactiva durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregan entonces rápidamente

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 reactiva a temperatura ambiente durante 12 horas. Se vierte la mezcla reactiva sobre una mezcla agua/hielo, luego se agregan 20 ml de una solución acuosa de etanoato de sodio a 2,84M. 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 eluyendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo, 97/3(v/v).

^1H RMN: 10,2(d,1H); 7,7 (s,1H); 7,5(d,1H); 7,3(d,1H); 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.17 presentados en las TABLAS 2 y 3 que siguen:

TABLA 2



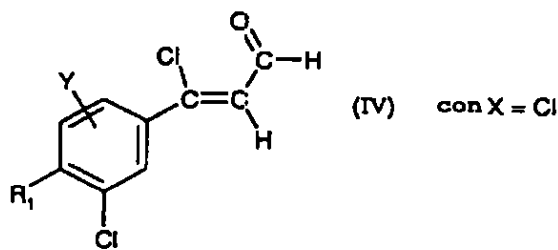
71
72

TABLA 2

(cont.1)

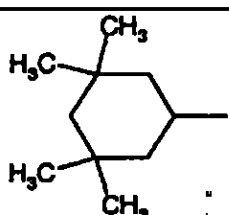
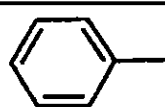
COMPUESTO	R ₁	X	F; °C o ¹ H RMN
IV.10		Cl	
IV.11		Cl	
IV.12		Cl	
IV.13		Cl	10,1(d,1H) ; 8,0(s,1H) ; 7,9(d,1H) , 7,6-7,3(m,3H) ; 7,1(m,2H) ; 7,0(d,1H);3,8(s,3H)
IV.14		Cl	10(d,1H) , 7,9(s,1H) ; 7,8(d,1H) ; 7,5(d,1H) ; 7,0(d,1H) ; 4,8(m,1H) ; 1,7-1,1(m,8H) ; 0,95(s,3H) ; 0,9(s,3H)

TABLA 3



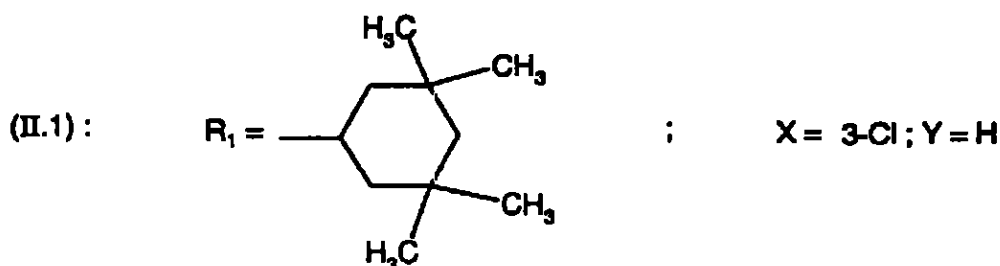
COMPUESTO	R ₁	Y	F; °C o ¹ H RMN
IV.15		5-Cl	10,1 (d,1H) ; 8,0 (s,1H) ; 7,9 (s,1H) ; 7,1 (d,1H) ; 3,9 (m,1H) ; 2,1 (m,2H) ; 1,3 (m,4H) ; 1,1 (s,6H) ; 0,9 (s,6H)

TABLA 3 (cont.1)

COMPUESTO	R ₁	Y	F; °C o ¹ H RMN
IV.16		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.17		5-Cl	108

PREPARACIÓN 16

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

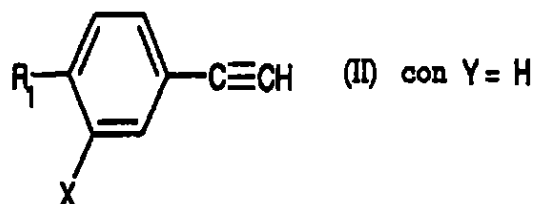


Bajo atmósfera inerte y bajo fuerte agitación, se disuelven 5,3 g de hidróxido de sodio en 150 ml de agua. Se agregan 80 ml de 1,4-dioxano y se calienta hasta el reflujo. Se agregan rápidamente 15 g de 3-cloro-3-[3-cloro-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]propenal (compuesto IV.1) en solución en 130 ml de 1,4-dioxano y se mantiene la mezcla reactiva hasta el reflujo durante 1 hora. Luego de retomar temperatura ambiente, se vierte la mezcla reactiva sobre un

gran volumen de diclorometano. Se decanta, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evaporan los solventes bajo presión reducida. Se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con ciclohexano; rdt = 80%. ^1H RMN: 7,5(s,1H); 7,3 (m,2H); 4,2 (s,1H); 3,2 (m,1H); 1,4 (m,2H); 1,2(m,4H); 1,0(s,6H) ; 0,9(s,6H) .

De la misma manera, se preparan los compuestos II.2 a II.15 presentados en las TABLAS 4 y 5 que siguen:

TABLA 4



74
75

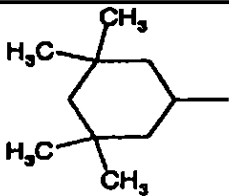
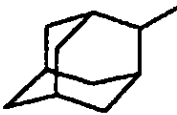
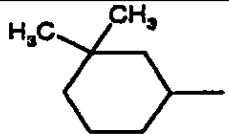
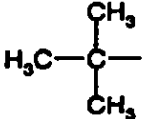
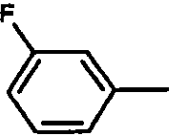
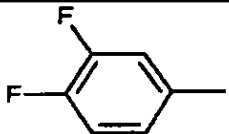
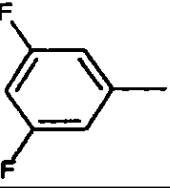
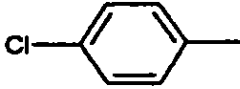
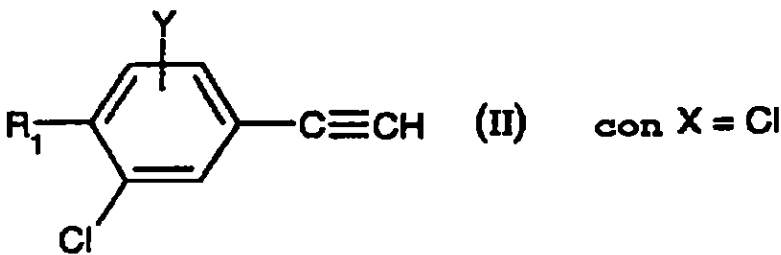
COMPUESTO	R ₁	X	F ; °C o ¹ H RMN
II.2		H	7,3 (d,2H) ; 7,2 (d,2H) ; 4,1 (s,1H) ; 2,9 (m,1H) ; 1,5-1,1 (m,6H) ; 1,0 (s,6H) ; 0,9 (s,6H)
II.3		H	
II.4		Cl	7,4 (s,1H) ; 7,3 (d,1H) ; 7,2 (d,1H) ; 4,0 (s,1H) ; 3,0 (m,1H) ; 1,7-1,0 (m,8H) ; 0,9 (s,3H) ; 0,8 (s,3H)
II.5		Cl	7,4 (m,3H) ; 4,2 (s,1H) ; 1,3 (s,9H)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

TABLA 4

(cont.1)

COMPUESTO	R ₁	X	F ; °C o ¹ H RMN
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)
II.12		Cl	7,5(s,1H) ; 7,4(m,2H) ; 4,2(s,1H) ; 2,8(m,1H) ; 1,7-1,2(m,8H) ; 0,95(s,3H) ; 0,9(s,3H)

TABLA 5



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

PREPARACIÓN 17**Acido 3,5-difluorobencenoborónico, compuesto 2.1**

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

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

PREPARACIÓN 18**4-Bromo-3-cloroacetofenona, compuesto Va.3**

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

A 0°C , a 133,34 g de cloruro de aluminio en 600 ml de diclorometano, se agrega por goteo una solución de 100 g de 4-bromoacetofenona en 250 ml de diclorometano. Luego de 2 horas de agitación a 0°C , se hacen 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 reactiva. Se decanta, se extrae con diclorometano, se secan las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio y se

evaporan los solventes bajo presión reducida. Se recrystaliza el residuo obtenido en el hexano; rdt = 57%; F = 80°C.

PREPARACIÓN 19

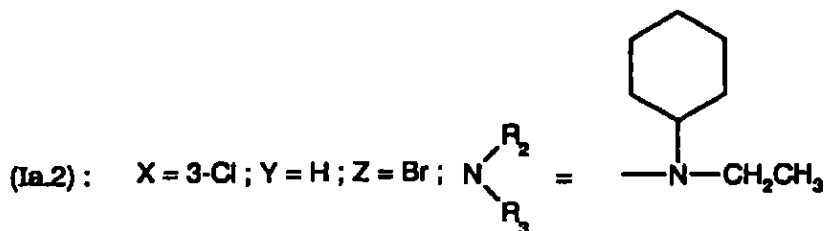
3-Cloro-3-(4-bromo-3-clorofenil)propenal, compuesto IVa.1

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

A una temperatura comprendida entre 3 y 6 °C, se agregan bajo fuerte agitación 15,08 ml de cloruro de oxalilo a 16 ml de dimetilformamida en 200 ml de diclorometano. Luego de retomar 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 reactiva durante 12 horas a temperatura ambiente, se hidroliza la mezcla reactiva agregando una solución de 18,9 g de acetato de sodio en 50 ml de agua. Al cabo de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, se decanta, se extrae con diclorometano, se secan las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio y se evaporan los solventes bajo presión reducida. El residuo obtenido se recrystaliza en el ciclohexano; rdt = 87%; F = 134°C.

PREPARACIÓN 20

[3-(4-Bromo-3-clorofenil)prop-2-enil]ciclohexiletamina, compuesto Ia.2



a) 1-Bromo-2-cloro-4-etinilbenceno

Bajo atmósfera inerte, se disuelven 40 g de hidróxido de sodio en 230 ml de agua, se agregan 120 ml de 1,4-dioxano y se calienta la mezcla reactiva a 80°C. Se agregan 17,5 g de 3-cloro-3-(4-bromo-3-clorofenil)propenal en solución en 400 ml de 1,4-dioxano y se agita la mezcla reactiva durante 30 minutos a 80°C. Se deja que la mezcla reactiva retome temperatura ambiente, luego se agregan 2300 ml de diclorometano. Se decante, se lava la fase orgánica con agua y se la seca sobre sulfato de magnesio. El compuesto en solución en una mezcla diclorometano/1,4-dioxano es utilizado tal cual en la siguiente etapa.

b) [3-(4-Bromo-3-clorofenil)prop-2-inil]cicloexiletilamina.

Se agrega una solución acuosa a 36% de formaldehído sobre 10,36 ml de etilciclohexilamina en 400 ml de 1,2-dimetoxietano. Se agrega esta solución a la solución del compuesto obtenido anteriormente en presencia de 0,54 g de cloruro de cobre II, dihidratado. Se agita la mezcla reactiva durante 4 horas hasta el reflujo, luego se deja que la mezcla reactiva retome temperatura ambiente. Se filtra, se evaporan los solventes bajo presión reducida, luego se purifica el residuo obtenido por

cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/etanol, 99/1 (v/v). Se retoma el compuesto obtenido con éter dietílico y se hace burbujear ácido clorhídrico. Se filtra y se seca el precipitado obtenido para obtener el compuesto en forma de clorhidrato.

^1H RMN: 7,7 (d,1H); 7,6(s,1H); 7,2(d,1H); 3,5 (s,2H); 2,6(q,2H); 2,4(m,1H) ; 1,8-1,1 (m,10H); 0,9(t,3H).

PREPARACIÓN 21

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

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

A 15,1 g de 4-bromo-2-clorofenol en 150 ml de tetrahidrofurano, se agregan a -78°C 100 ml de una solución de 1,6 de n-butilitio en el hexano, se agita la mezcla reactiva durante 1 hora a -78°C . Se agregan 10,1 g de 4,4-dimetilciclohexanona (compuesto 3.1) y se vuelve a agitar la mezcla reactiva durante 30 minutos a -78°C , luego durante 12 horas a temperatura ambiente. Se hidroliza la mezcla reactiva con una solución de ácido clorhídrico 1N y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evaporan los solventes bajo presión reducida. El sólido obtenido es purificado por cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo que varía de 98/2 a 90/10 (v/v). Se obtienen 11,8 g de sólido.

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

(m, 8H); 0,9 (s, 6H).

b) A 11,8 g de 2-cloro-4-(1-hidroxí-4,4-dimetilciclohexil) fenol en 200 ml de ácido acético, se agregan 50 ml de una solución acuosa de ácido yodhídrico al 57%. La mezcla reactiva se calienta hasta el reflujo durante 3 horas, se evaporan los solventes bajo presión reducida. Se agrega una solución acuosa 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 sobre sulfato de magnesio y se evaporan los solventes bajo presión reducida. Se purifica el compuesto obtenido por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo 95/5 (v/v).

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

Según el mismo modo operatorio, se preparan los compuestos IX.2 a IX.4:

4-(Adamantan-2-il)-3,5-diclorofenol, compuesto IX.2 obtenido a partir del compuesto IXa.1 y de la adamantan-2-ona

^1H RMN: 10,1 (s, 1H); 6,8 (s, 2H); 3,4 (s, 1H); 2,4 (s, 2H); 2,3-1,4 (m, 12H)

4-(Adamantan-2-il)fenol, compuesto IX.3

^1H RMN: 9,1 (s, 1H); 7,1 (d, 2H); 6,7 (d, 2H); 2,8 (s, 1H); 2,4 (s, 2H); 1,9-1,4 (m, 12H)

4-(Adamantan-2-il)-3-clorofenol, compuesto IX.4

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

PREPARACIÓN 22

4-(Tetrahidropiran-4-il)fenol, compuesto IX.5

a) 4-(3,6-Dihidropiran-4-il)fenol

A 12,7 g de 4-bromofenol en 150 ml de tetrahidrofurano se agregan a -40°C . A esta misma temperatura, se agregan sobre la mezcla reactiva 100 ml de butyllitio a 1,6 M en el hexano, luego 8,1 g de 4-tetrahidropiranona. Se deja la mezcla reactiva durante 18 horas a temperatura ambiente, luego se hidroliza con ácido clorhídrico 1N. Se extrae varias veces con éter dietílico, se seca la fase orgánica sobre 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 eluyendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo que varía de 90/10 a 80/20 (v/v).

^1H RMN: 9,4 (s, 1H); 7,2 (c, 1H); 6,7 (d, 1H); 6,0 (t, 1H); 4,1 (d, 2H); 3,7 (t, 2H); 3,7 (t, 2H); 2,4 (t, 2H).

b) Se hidrogenan 5,5 g de 4-(3,6-dihidropiran-4-il)fenol en presencia de 550 mg de paladio sobre carbón al 10% en 100 ml de metanol, durante 3 horas. Se filtran, luego se evaporan los solventes bajo presión reducida.

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

De la misma manera, se prepara el siguiente compuesto:

4-(4,4-Dimetilciclohexil)fenol, compuesto IX.6

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

PREPARACIÓN 23

4-(Adamantan-2-il)-3,5-difluorofenol, compuesto IX.7

a) 2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)adamantan-2-ol

Obtenido a partir del 4-bromo-3,5-difluorofenilmetiléter en presencia de un equivalente de n-butilitio según el modo operatorio descrito en la PREPARACIÓN 22 a).

b) Se agitan 19 g del producto obtenido en la etapa precedente, 200 ml de ácido yodhídrico y 200 ml de ácido acético, durante una noche a la temperatura de reflujo. Luego de retomar temperatura ambiente, la mezcla reactiva es vertida sobre una mezcla hielo triturado/ NaHSO_3 . Luego de neutralizar con una solución de soda 1N, se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, luego los solventes son evaporados bajo presión reducida.

PREPARACIÓN 24

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

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

luego se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y los solventes se evaporan bajo presión reducida. El residuo obtenido se retoma con tolueno, luego los solventes son evaporados bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo que varía de 100/0 a 99/1 (v/v). Se obtienen 15 g del compuesto.

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

Según el mismo modo operatorio, se preparan los compuestos III.2 a III.7:

4 (Adamantan-2-il)-3,5-diclorofeniltrifluorometansulfonato, compuesto III.2

^1H RMN: 7,7 (d, 1H); 7,6 (d, 1H); 3,6 (m, 1H); 3,0-1,0 (m, 14H)

4 (Adamantan-2-il)feniltrifluorometansulfonato, compuesto III.3

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

4 (Adamantan-2-il)-3-clorofeniltrifluorometansulfonato, compuesto III.4

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

4 (Adamantan-1-il)feniltrifluorometansulfonato, compuesto III.5

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

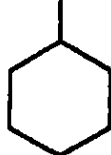
4 (Tetrahidropiran-4-il)feniltrifluorometansulfonato, compuesto

III.6

^1H RMN: 7,4 (s, 4H); 3,9 (m, 2H); 3,4 (m, 2H); 2,8 (m, 1H); 1,7 (m, 4H)
4-(4,4-Dimetilciclohexil) feniltrifluorometansulfonato,
compuesto III.7

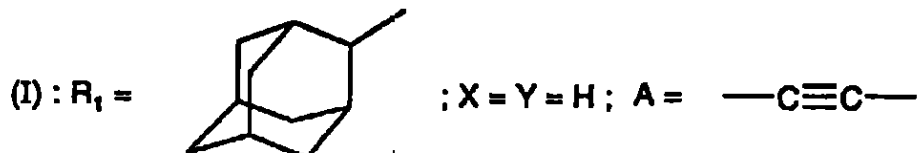
^1H RMN: 7,4-7,3 (m, 4H); 2,6 (m, 1H); 1,6-1,2 (m, 8H); 0,93 (s, 3H);
0,90 (s, 3H)

Los compuestos de los EJEMPLOS que se presentan a continuación, son de fórmula (I), salvo mención en contrario, con: $n=1$ y $-\text{NR}_2\text{R}_3 =$



EJEMPLO 1

Clorhidrato de [3-(4-adamantan-2-ilfenil)prop-2-inil]ciclohexil etilamina



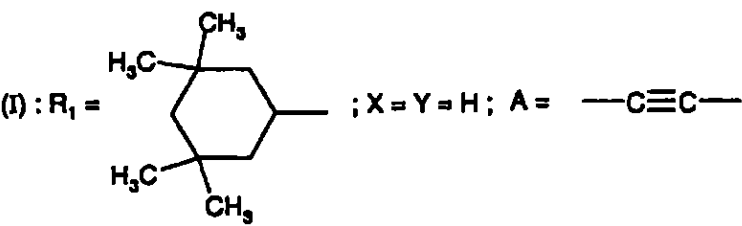
A 11,2 ml de ciclohexiletilamina en 100 ml de 1,2-dimetoxietano, se agregan 8,6 ml de formaldehído al 36% y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agrega esta solución a una mezcla de 16 g de 2-(4-etinilfenil)adamantano (compuesto II.3), 0,58 g de cloruro de cobre II, dihidratado en 400 ml de 1,2-dimetoxietano. Se calienta la mezcla reactiva hasta el reflujo durante 2 horas, luego se evaporan los solventes bajo presión reducida. Se retoma el compuesto obtenido con éter dietílico y se hace

burbujear ácido clorhídrico, se filtra y se seca el precipitado obtenido; F = 124°C (HCl, 0,5 H₂O).

De la misma manera, se preparan los compuestos de los EJEMPLOS 2 a 12 presentados a continuación.

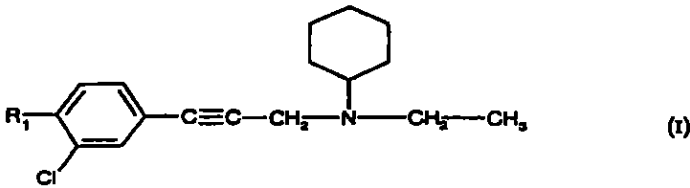
EJEMPLO 2

Clorhidrato de {3-[4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]prop-2-inil)ciclohexiletilamina.



F = 150°C (HCl, 0,1 H₂O)

TABLA 6



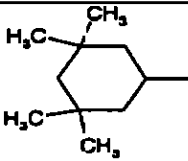
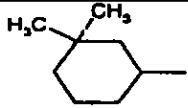
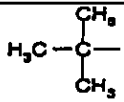
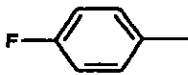
EJEMPLO	R ₁	F; °C (sal, hidrato)
3		99 HCl
4		137 HCl
5		156 HCl 0,1 H ₂ O
6		148 HCl 0,2 H ₂ O

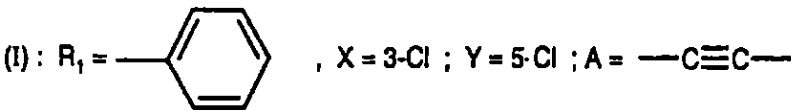
TABLA 6 (cont.1)

EJEMPLO	R ₁	F ; °C (sal, hidrato)
7		130 HCl 0,2 H ₂ O
8		0,96(t,3H) ; 1,2-1,8(m,11H) ; 2,6(q,2H) ; 3,6(s,1H) 7,1-7,4(m,5H) ; 7,6(s,1H)
9		172 HCl
10		50 (pastoso) HCl 0,7 H ₂ O
11		(a) HCl

(a) ¹H RMN : 7,4(m,2H) ; 7,3(d,1H) ; 3,6(s,2H) ; 3,4(m,1H) ; 2,8(m,1H) ; 2,6(q,2H) ;
1,3-0,9(m,27H)

EJEMPLO 12

Clorhidrato de [3-(2,6-diclorobifenil-4-il)prop-2-inil]ciclohexiletilamina.

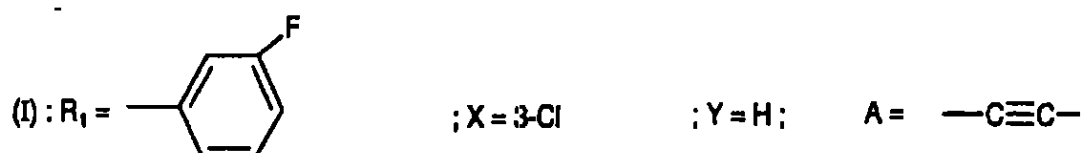


F = 205°C (HCl).

EJEMPLO 13

Compuesto idéntico al del EJEMPLO 7, pero preparado de manera diferente.

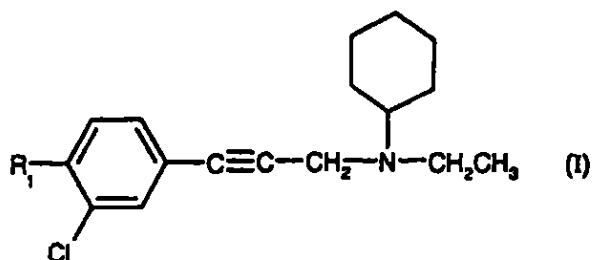
Clorhidrato de 3-(2-Cloro-3'-fluorobifenil-4-il)prop-2-inil]ciclohexiletilamina

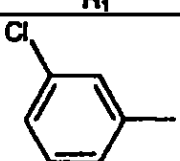
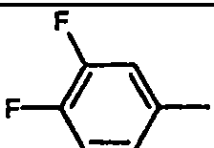


Bajo atmósfera inerte, se agitan durante 4 horas hasta el reflujo 3,4 g de 2-cloro-4-[3-(ciclohexiletilamino)prop-1-inil]feniltrifluorometansulfonato (compuesto Ia.1), 1,23 g de ácido 3-fluorobencenoborónico 2,2 g de carbonato de sodio en 10,4 ml de agua, 0,68 g de cloruro de litio, 75 ml de tolueno, 25 ml de etanol y 0,7 g de tetra(trifenilfosfina)paladio. Se filtra, se evaporan los solventes bajo presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/etanol, 99/1 (v/v). Se retoma el compuesto obtenido con éter dietílico, se hace burbujear ácido clorhídrico. Se filtra, se evaporan los solventes bajo presión reducida; F = 130°C (HCl, 0,2 H₂O).

De la misma manera, se preparan los compuestos de los EJEMPLOS 14 y 15 que siguen:

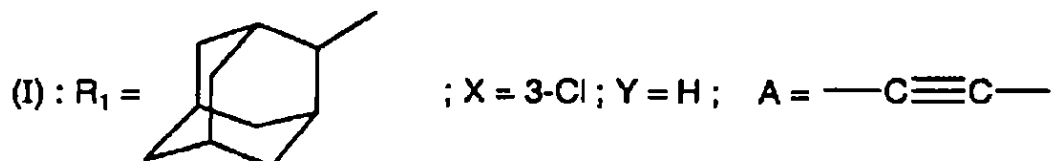
TABLA 7



EJEMPLO	R ₁	F; °C (sal, hidrato)
14		155 HCl
15		139 HCl 0,3 H ₂ O

EJEMPLO 16

Clorhidrato de [3-(4-adamantan-2-il-3-clorofenil)prop-2-inil]ciclohexiletilamina



a) 2-(2-cloro-4-[3-(ciclohexiletilamino)prop-1-inil]fenil)adamantan-2-ol

Se trata el clorhidrato de la [3-(4-bromo-3-clorofenil)propen-2-inil]ciclohexiletilamina con una solución 1 N de hidróxido de sodio en el éter para obtener la base. A -

75°C, a 17,5 g de [3-(4-bromo-3-clorofenil)propen-2-inil]ciclohexiletilamina, en 200 ml de éter dietílico, se agregan 30,5 ml de una solución de *n*-butillitio al 15% en el hexano y se mantiene la agitación a -75°C durante 1 hora 30 minutos. Siempre a -75°C, se agregan 7,51 g de adamantan-2-ona en 100 ml de éter dietílico, luego se agita la mezcla reactiva durante 2 horas a -75°C.

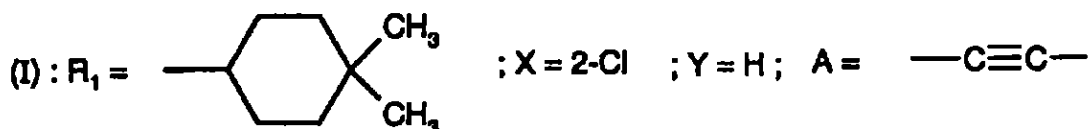
Se deja que la mezcla reactiva retome temperatura ambiente y se mantiene la agitación durante 1 hora. Se hidroliza la mezcla reactiva, se extrae con éter dietílico, se secan las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio y se evaporan los solventes bajo presión reducida. El residuo obtenido es purificado por cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/etanol que varía de 100/0 a 99/1 (v/v). El compuesto obtenido es empleado directamente en la siguiente etapa.

b) A 11,12 g del compuesto obtenido anteriormente en 50 ml de acetonitrilo y 25 ml de diclorometano, se agregan 9,78 g de yoduro de sodio, luego 6,63 ml de clorotrimetilsilano. Se agita la mezcla reactiva durante 2 horas a 30°C, luego se agregan 25 ml de acetonitrilo, 5,12 g de cinc en polvo y 2,99 ml de ácido acético. Se calienta la mezcla reactiva a 80°C durante 3 horas, se deja retomar temperatura ambiente, se filtra, se lava con éter dietílico, se extrae con diclorometano, luego se evaporan los solventes bajo presión reducida. El residuo obtenido se

purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla tolueno/etanol 97/3 (v/v), luego con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo 92,5/7,5 /v/v). Se retoma el compuesto obtenido con éter dietílico y se prepara el clorhidrato haciendo burbujear ácido clorhídrico, se filtra y se seca el precipitado obtenido; F = 110°C (HCl, 0,3 H₂O).

EJEMPLO 17

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



Bajo atmósfera inerte, se agrega 1,42 g de diclorodí(trifenilfosfina)paladio a 8,03 g de ciclohexiletilprop-2-ínilamina (compuesto 4.1), 15 g de [4-(4,4-dimetilciclohexil)-2-clorofenil]trifluorometansulfonato (compuesto III.1), 0,19 g de yoduro de cobre, 3,4 g de cloruro de litio en 200 ml de trietilamina y 100 ml de piridina. La mezcla reactiva se calienta hasta el reflujo durante 12 horas. Se evaporan los solventes bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo que varía de 95/5 a 90/10 (v/v). Se retoma el residuo obtenido con éter dietílico. El clorhidrato se separa por filtrado, luego se hace burbujear ácido clorhídrico. El residuo obtenido

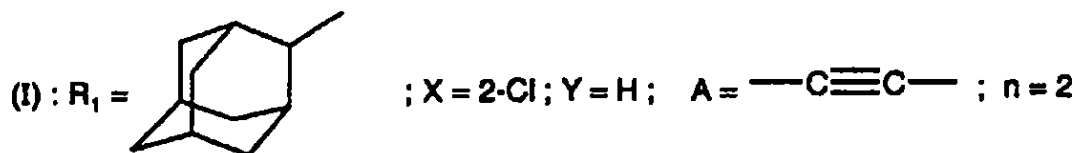
se recristaliza en el acetato de etilo.

^1H RMN: 11 (s, 11H); 7,6-7,4 (m, 2H); 7,3 (d, 1H); 4,3 (s, 2H); 3,2 (m, 2H); 1,5 (m, 1H); 2,2-1,1 (m, 22H); 0,9 (d, 6H).

De la misma manera, se preparan los compuestos de los EJEMPLOS 18 a 28 que siguen:

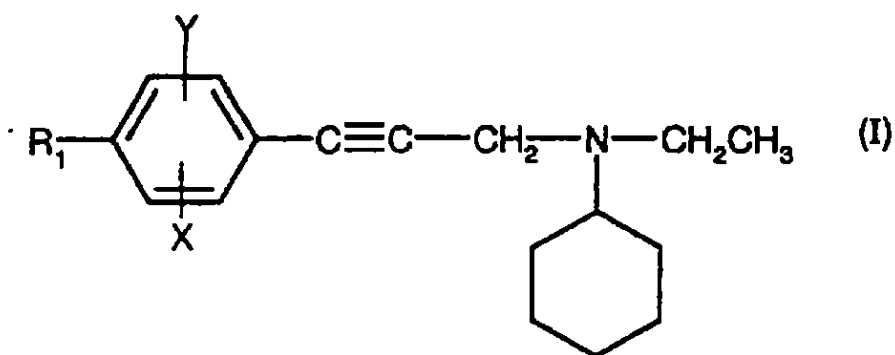
EJEMPLO 18

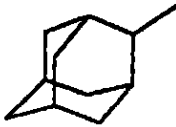
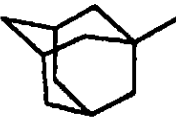
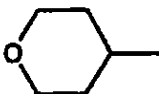
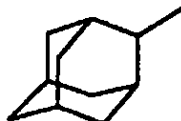
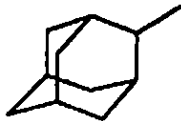
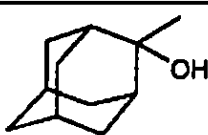
Clorhidrato de [4-(4-adamantan-2-il-2-clorofenil)but-3-ynil] ciclohexiletilamina



^1H RMN: 7,5 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,3 (d, 1H); 3,4-3,2 (m, 4H); 3,1 (m, 2H); 3,0 (s, 1H); 2,4 (s, 2H); 2,0-2,1 (m, 26H).

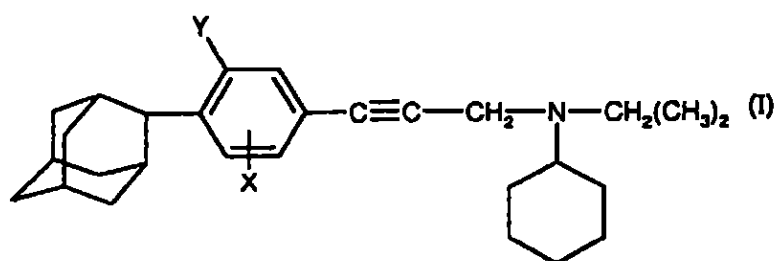
TABLA 8



EJEMPLO	R ₁	X	Y	F; °C o ¹ H RMN (sal, hidrato)
19		3-Cl	5-Cl	7,5(d,1H) ; 7,2(d,1H) ; 4,3(s,2H) ; 3,3(m,3H) ; 2,6-1,1(m,28H) HCl
20		H	H	186 HCl 0,8 H ₂ O
21		H	H	134
22		H	H	152 HCl
23 ^(a)		3-Cl	6-Cl	196 HCl
24		3-F	5-F	132 HCl
25		3-Cl	5-Cl	210 HCl

(^a)preparado según el mismo esquema de síntesis del EJEMPLO 17 utilizando como producto de partida el 4-bromo-3-metoxifenol (J.Am.Chem.Soc.1926, 48, 3129).

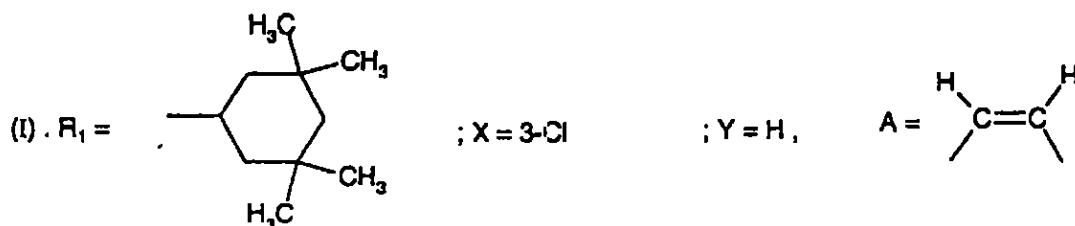
TABLA 9



EJEMPLO	X	Y	sal	¹ H RMN
26	H	H	HCl	10,3(s,1H) ; 7,4(m,4H) ; 4,3(s,2H) ; 3,8(m,1H) ; 2,4(s,2H) ; 2,1-1,1(m,30H)
27	2-Cl	H	HCl	10,4(s,1H) ; 7,6(d,1H) ; 7,5(s,1H) ; 7,4(d,1H) ; 4,4(s,2H) ; 3,8(m,1H) ; 3,4(m,1H) ; 2,9(s,1H) ; 2,4(s,2H) ; 2,1-1,2(m,28H)
28	3-Cl	Cl	HCl	10,3(s,1H) ; 7,6(s,2H) ; 4,3(s,2H) ; 3,5-1,0(m,32H)

EJEMPLO 29

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

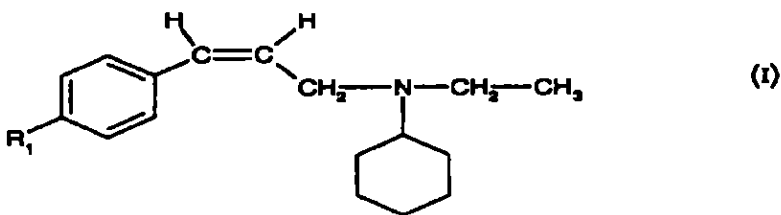


Bajo atmósfera inerte y a presión atmosférica, se nitrógenan 3 g del compuesto del EJEMPLO 3 en 50 ml de éter de petróleo en presencia de 3 ml de ciclohexeno y 0,3 g de paladio

sobre carbonato de calcio envenenado con el 3,5% de plomo (catalizador de Lindlar). Se filtra sobre célite, se evaporan los solventes y se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/etanol, 95/5 (v/v). Se retoma el residuo oleoso obtenido con éter dietílico y se hace burbujear ácido clorhídrico. Se filtra y se seca el precipitado bajo presión reducida. El compuesto del EJEMPLO 29 se aísla con un rendimiento del 83%; F = 158°C(HCl, 0,1 H₂O).

De la misma manera, se preparan los compuestos de los EJEMPLOS 30 a 54 presentados a continuación:

TABLA 10



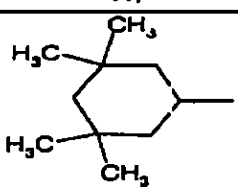
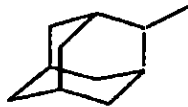
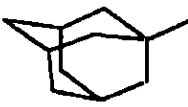
EJEMPLO	R ₁	F; °C (sal, hidrato)
30		170 HCl
31		182 HCl
32		138 HCl 0,3 H ₂ O

TABLA 10 (Cont.1)

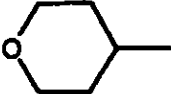
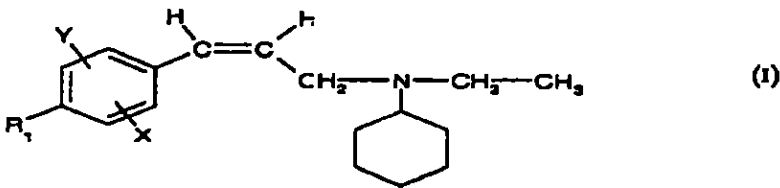
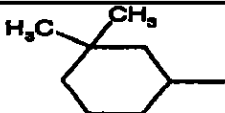
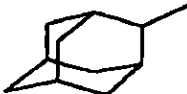
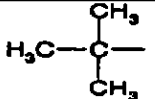
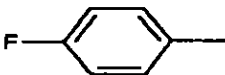
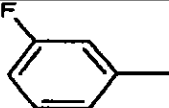
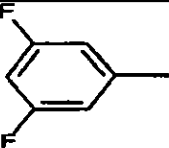
EJEMPLO	R ₁	F ; °C (sal, hidrato)
33		152
34		162 HCl

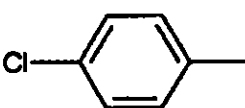
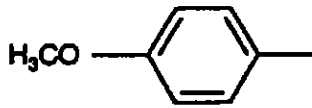
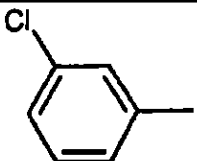
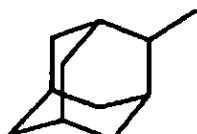
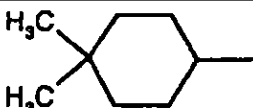
TABLA 11



EJEMPLO	R ₁	X	Y	F ; °C(sal, hidrato)
35		3-Cl	H	155 HCl
36		3-Cl	H	114 HCl 0,5 H ₂ O
37		3-Cl	H	144 HCl 0,3 H ₂ O
38		3-Cl	H	105 HCl 1,1 H ₂ O
39		3-Cl	H	108 HCl 0,6 H ₂ O
40		3-Cl	H	138 HCl

96
97

TABLA 11 (Cont. 1)

EJEMPLO	R ₁	X	Y	F; °C(sal, hidrato)
41		3-Cl	H	160 HCl
42		3-Cl	H	70 HCl 0,7 H ₂ O
43		3-Cl	H	102 HCl 0,4 H ₂ O
44 ^(a)		3-Cl	5-Cl	188 HCl
45 ^(b)		3-Cl	H	161 HCl
46		2-Cl	H	195 HCl

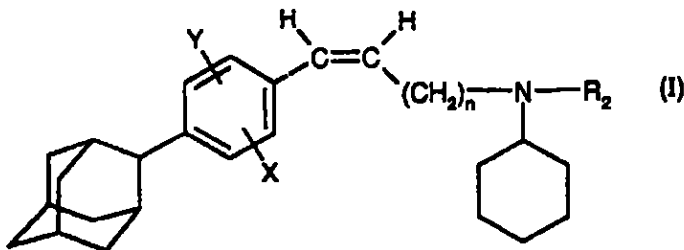
(^a) a partir de la base correspondiente, se preparan las sales de fumarato de la siguiente manera:

Se disuelve 1 g de base en 50 ml de isopropanol. También se disuelve 0,26 g de ácido fumárico a 50°C en 100 ml de isopropanol. La solución que contiene el producto de partida se vierte en la solución tibia de ácido fumárico. La mezcla

reactiva se agita 15 minutos a temperatura ambiente, luego se evaporan los solventes bajo presión reducida. Los cristales obtenidos son lavados con éter etílico, luego recrystalizados en el acetonitrilo; F = 158°C (fumarato). De la misma manera, se prepara el maleato: F = 166°C (maleato)

(^b) a partir de la base correspondiente, se prepara el fumarato; F = 104°C (fumarato)

TABLA 12



EJEMPLO	X	Y	n	R ₂	F; °C (sal, hidrato)
47	H	H	1	-CH(CH ₃) ₂	(a) HCl
48	3-Cl	H	1	-CH(CH ₃) ₂	HCl 0,75 H ₂ O
49	3-Cl	5-Cl	1	-CH(CH ₃) ₂	226 HCl
50	2-Cl	H	1	-CH(CH ₃) ₂	162 HCl; H ₂ O
51 ^(b)	3-Cl	5-Cl	1	-CH ₃	204 HCl
52	3-Cl	5-Cl	2	-CH ₂ CH ₃	90 HCl; 0,2 H ₂ O

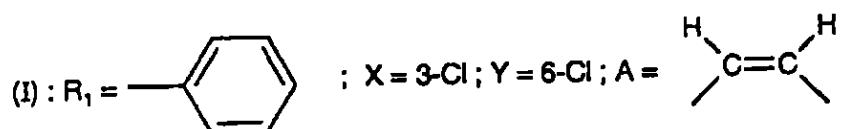
(a) masa ES⁺: 382,4 (MH⁺); 251,3 y 135,3

(b) preparado según el mismo esquema de síntesis del EJEMPLO

44 utilizando como producto de partida el compuesto 4.2.

EJEMPLO 53

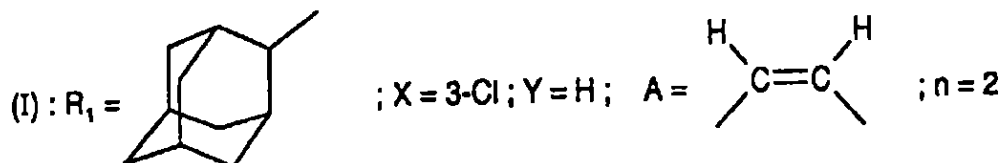
Clorohidrato de [(Z)-3-(2,6-diclorobifenil-4-il)propen-2-il]ciclohexiletilamina.



$F = 120^\circ\text{C}$ (HCl).

EJEMPLO 54

Clorohidrato de [(Z)-4-(4-adamantan-2-il-3-clorofenil)buten-3-il]ciclohexiletilamina



$F = 178^\circ\text{C}$ (HCl).

Los compuestos de la TABLA 13 que sigue son preparados según el mismo esquema de síntesis que para el EJEMPLO 44:

95

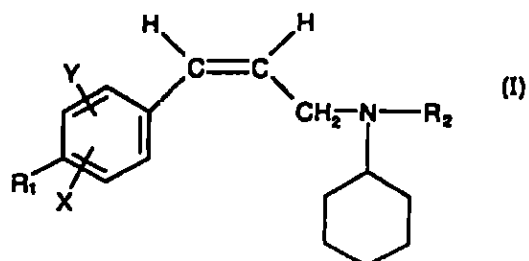
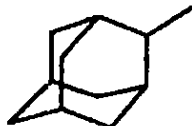
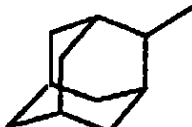


TABLA 13

EJEMPLO	X	Y	R ₁	R ₂	F; °C sal, hidrato
55	3-F	5-F		-C ₂ H ₅	182 HCl
56 ^(a)	3-OCH ₃	H		-C ₂ H ₅	gomoso HOC(O)CF ₃
57	3-Cl	5-Cl		-C ₂ H ₅	210 HCl 0,2 H ₂ O
58	3-Cl	6-Cl		-C ₂ H ₅	165 HCl
59	3-Cl	-H		-C ₂ H ₅	140 HCl
60 ^(a)	2-Cl	6-Cl		-C ₂ H ₅	174 HCl
61	-H	-H		-C ₂ H ₅	142 HCl

TABLA 13 (Cont. 1)

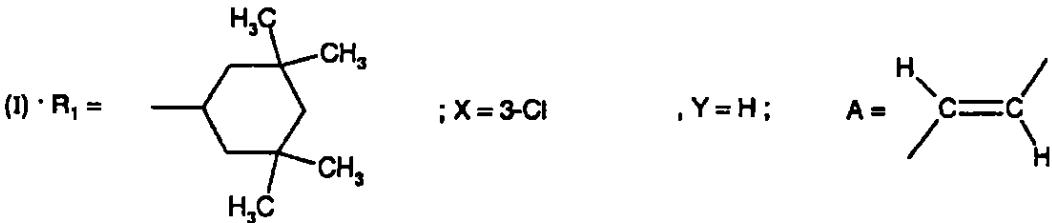
EJEMPLO	X	Y	R ₁	R ₂	F; °C sal, hidrato
62	2-Cl	-H		-C ₂ H ₅	208 HCl
63	3-Cl	5-Cl		-H	152 HCl

(a) utilizando como producto de partida el 4-bromo-3-metoxifenol (J.Am.Chem. Soc. 1926, 48, 3129)

(b) utilizando como producto de partida el 4-bromo-2,6-diclorofenol (J.Am. Chem. Soc. 1933, 55, 2125-2126)

EJEMPLO 64

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



Bajo atmósfera inerte, a una solución de 4 g del compuesto del EJEMPLO 4 en 40 ml de tolueno, se agregan por goteo 24,3 ml de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio (DIBALH) en el tolueno. Se agita la mezcla reactiva a 40°C durante 1 hora, luego se vierte la mezcla

reactiva sobre una mezcla agua/hielo y se agrega hidróxido de sodio hasta obtener un pH igual a 7. Se extrae con diclorometano, se decanta, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evaporan los solventes bajo presión reducida. Se retoma el residuo con éter dietílico, se hace burbujear ácido clorhídrico. Se filtra y se seca el precipitado obtenido; F = 169°C (HCl, 0,2 H₂O).

Los compuestos de los EJEMPLOS 65 a 67 que siguen son preparados según el modo operatorio descripto para el EJEMPLO 64.

EJEMPLO 65

Clorhidrato de {(E)-3-[4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]propen-2-il)ciclohexiletilamina



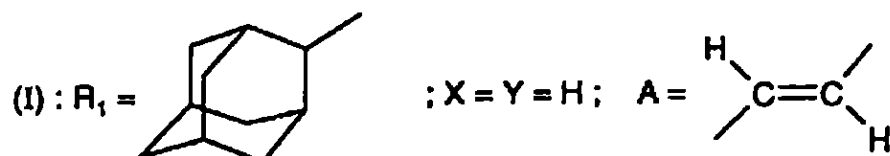
F = 200°C (HCl).

EJEMPLO 66

Clorhidrato de {(E)-3-[4-(2-adamantil)fenil]propen-2-il)ciclohexiletilamina

102
103

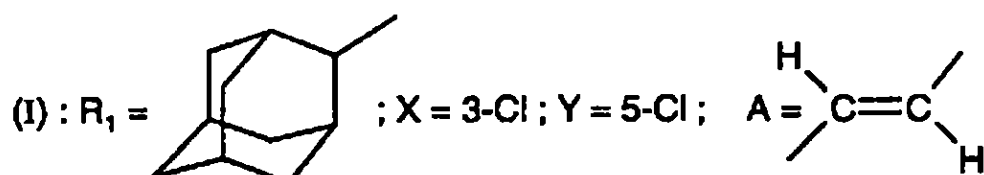
98



F = 200°C (HCl)

EJEMPLO 67

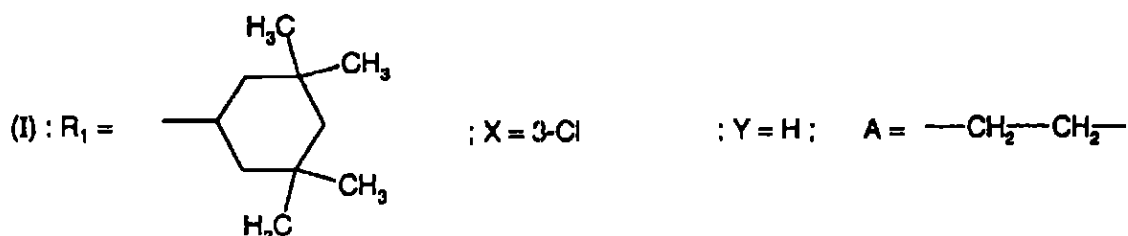
Clorhidrato de ((E)-3-[4-(2-Adamantil)-3,5-diclorofenil]propen-2-il)ciclohexiletilamina



F = 224°C (HCl)

EJEMPLO 68

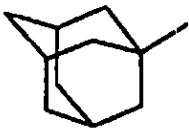
Clorhidrato de {3-[3-cloro-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]propil}ciclohexiletilamina



Se hidrogenan 4 g del compuesto del EJEMPLO 3 en presencia de 0,4 g de paladio sobre carbón al 10% y de 50 ml de etanol. Se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido sobre una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla tolueno/etanol 97/3

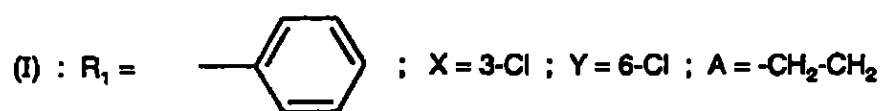
104
105

TABLA 14 (Cont.1)

EJEMPLO	R ₁	X	F; °C (sal, hidrato)
76		H	228 HCl

EJEMPLO 77

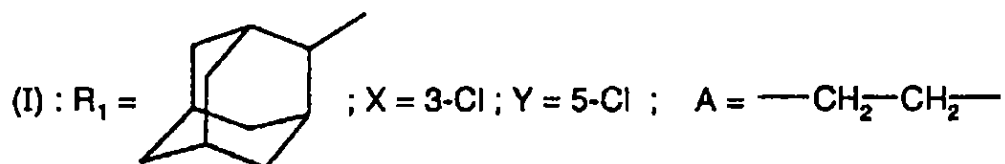
Clorhidrato de [3-(2,6-diclorofenil)-4-il]propil]ciclohexil etilamina



F = 128°C (HCl)

EJEMPLO 78

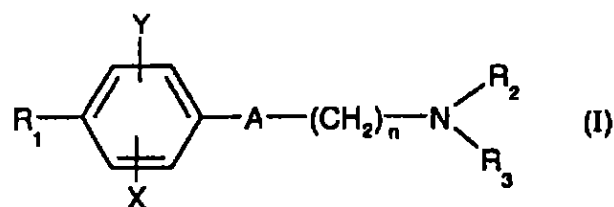
Clorhidrato de {-3-[4-(2-adamantil)-3,5-diclorofenil]propil} ciclohexiletilamina



F = 220°C (HCl)

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula



en la cual:

- A representa un grupo seleccionado entre los siguientes:

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

- n es igual a 1 ó 2;

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

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

- R_1 representa un grupo ciclohexilo monosustituido, disustituido, trisustituido o tetrasustituido por un grupo metilo; un grupo fenilo monosustituido o disustituido por un átomo de flúor o de cloro o por un grupo metoxi; un grupo cicloheptilo, tert-butilo, diciclopropilmetilo, biciclo[3.2.1]octanilo, 4-tetrahidropiraniilo, 4-tetrahidrotiopiraniilo o adamantilo 1 ó 2 o adamantan-2-ol; ó R_1 representa un grupo fenilo, entendiéndose que en este caso X e Y son diferentes del hidrógeno;

- R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo (C_1-C_4) alquilo eventualmente sustituido por un grupo trifluorometilo;

106
107

-R₃ representa un (C₅-C₇) cicloalquilo;
y las sales de adición de estos compuestos con ácidos farmacéuticamente aceptables, así como sus solvatos e hidratos.

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

-A representa un grupo seleccionados entre los siguientes:

-C≡C- ; -CH=CH ; -CH₂-CH₂ ;

(n) es igual a 1 ó 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;

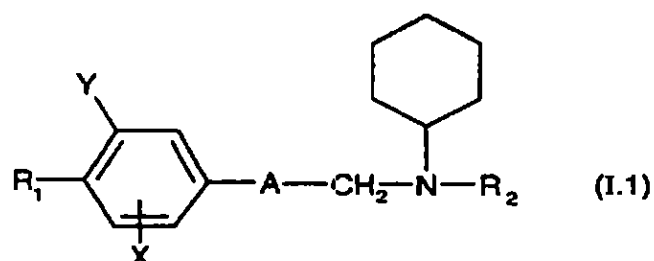
-R₁ representa un grupo ciclohexilo monosustituido, disustituido, trisustituido o tetrasustituido por un grupo metilo; un grupo fenilo monosustituido o disustituido por un átomo de flúor o de cloro por un grupo metoxi; un grupo cicloheptilo, tert-butilo, dicicloropropilmetilo biciclo[3.2.1]octanilo, 4-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidrotiopiranilo o adamantilo 1 ó 2; o R₁ representa un grupo fenilo, entendiéndose que en este caso X e Y son diferentes del hidrógeno;

- R₂ representa un (C₁-C₄)alquilo eventualmente sustituido por un grupo trifluorometilo;

R₃ representa un (C₅-C₇)cicloalquilo;

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

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 de fórmula:



en la cual:

- A representa un grupo seleccionado entre los siguientes:
 $-C\equiv C-$; $-CH=CH-$; $-CH_2-CH_2-$
 - X representa un átomo de hidrógeno o de cloro;
 - Y representa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro;
 - R_1 representa un ciclohexilo monosustituido, disustituido, trisustituido o tetrasustituido por un grupo metilo; un grupo fenilo sustituido por un átomo de cloro, un grupo metoxi o uno o dos átomos de flúor; un grupo tert-butilo o adamantilo 1 ó 2; o R_1 representa un grupo fenilo, entendiéndose que en este caso X e Y representan ambos un átomo de cloro;
 - R_2 representa un (C_2-C_3) alquilo;
- y las sales de adición de estos compuestos con ácidos farmacéuticamente aceptables, así como sus solvatos e hidratos.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en los cuales A representa el grupo $-CH=CH-$ de configuración (Z).

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en los cuales X representa un átomo de

cloro e Y representa un átomo de hidrógeno o de cloro.

6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los cuales R₁ representa el grupo 3,3,5,5-tetrametilciclohexilo o 3,3-dimetilciclohexilo o 4,4-dimetilciclohexilo, un grupo fenilo monosustituido o disustituido por un átomo de flúor o sustituido en posición 4 por un átomo de cloro; o un grupo adamantilo 1 ó 2.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionados entre :

- [(Z)-3-(4-Adamantan-2-il-3-clorofenil)propen-2-il]ciclohexiletilamina;
- [(Z)-3-(4-Adamantan-2-ilfenil)propen-2-il]ciclohexiletilamina;
- [(Z)-3-(4-(4,4-Dimetilciclohexil)-2-clorofenil)propen-2-il]ciclohexiletilamina;
- [(Z)-3-(4-Adamantan-1-il-3-clorofenil)propen-2-il]ciclohexiletilamina;
- [(Z)-3-(4-Adamantan-2-il-3,5-diclorofenil)propen-2-il]ciclohexiletilamina;
- [(Z)-3-(4-Adamantan-2-il-3,5-diclorofenil)propen-2-il]ciclohexil (2-metiletil)amina;

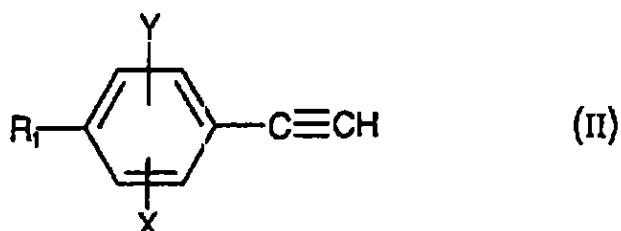
así con sus sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, sus solvatos e hidratos.

~~8~~ 8. - [(Z)-3-(4-Adamantan-2-il-3,5-diclorofenil)propen-2-il]ciclohexiletilamina así como sus sales con ácidos

farmacéuticamente aceptables, solvatos e hidratos de acuerdo con la reivindicación 7.

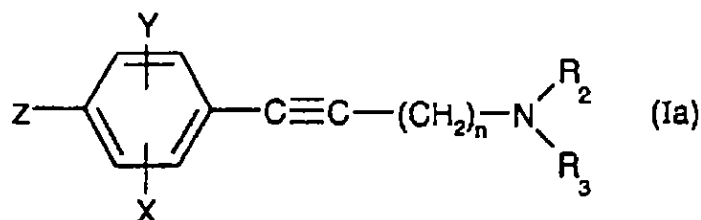
9. Procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual A representa el grupo $-C\equiv C-$ caracterizado porque:

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



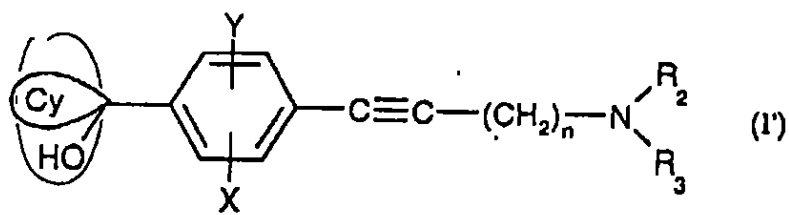
en la cual R_1 , X e Y son tal como se han definido para (I), y el formaldehído y la amina (1) HNR_2R_3 , R_2 y R_3 como se definieron para (I);

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



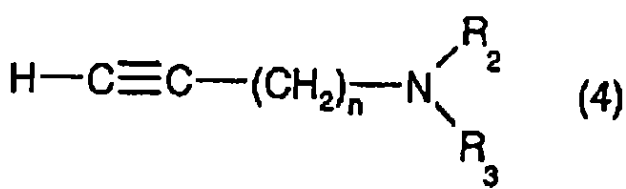
en la cual X, Y, n, R_2 y R_3 son tal como se han definido para (1) y Z representa un bromo, un yodo o el grupo trifluorometansulfonato (OTf) y un derivado borónico (2) de

fórmula $R_1-B(OR)_2$, en el cual R_1 se define como en la fórmula (I) y R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o arilo en presencia de una base y de un catalizador metálico; c) o, cuando R_1 representa un grupo ciclohexilo monosustituido, disustituido, trisustituido o tetrasustituido por un grupo metilo; un grupo cicloheptilo, 4-tetrahidropiraniilo, 4-tetrahidrotiopiraniilo o adamantilo, se efectúa un acoplamiento entre el compuesto (Ia) en el cual Z representa un átomo de yodo o de bromo con la cetona (3) correspondiente a R_1 representada por $\text{Cy}-\text{C}(=\text{O})$ en presencia de una base para obtener intermediariamente el compuesto de fórmula:

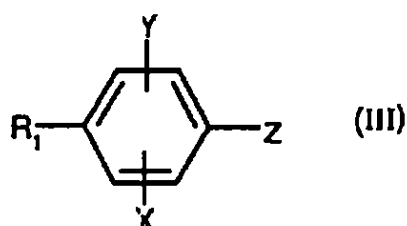


en la cual X, Y, n, R_2 y R_3 son tal como se definieron para (I), siendo luego reducido dicho compuesto (I') en condiciones selectivas;

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



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



en la cual R_1 , X e Y son tal como se definieron para (I) y Z representa un átomo de bromo, de yodo o un grupo trifluorometilsulfonato (triflato u 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 con hidrógeno naciente o en presencia de ciclohexeno del compuesto (I) en el cual A representa el grupo acetilénico $-C\equiv C-$ para preparar el compuesto etilénico (I) bajo 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 $-C\equiv C-$ 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 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ó $-\text{C}\equiv\text{C}-$

12. Composición farmacéutica que contiene a modo de principio activo un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

13. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8 útil para la preparación de un medicamento destinado a tratar las enfermedades en las que es deseable reducir la actividad inmunológica, en particular las enfermedades autoinmunes.

14. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8 útil para la preparación de un medicamento destinado a oponerse a la proliferación de las células tumorales.

15. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8 útil para la preparación de un medicamento destinado a tratar los trastornos del ritmo cardiaco.

Nota
Los folios
114 Tarjeta archivo temático
115 " " propietarios,
fueron retirados para ordenar.
Julio 25 del 2000

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

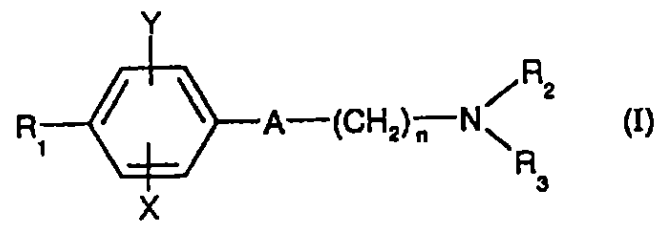
(21) No. SOLICITUD:	(51) INT. CL.:
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 08-06-00	(71) SOLICITANTE: SANOFI-SYNTHELABO
(30) PRIORIDAD:	Boigegram Robert, Bourrie Bernard, Bourrie Martine, Casellas Pierre, Herbert Jean Marc, Lair Pierre, Nisato Dino, Paul Raymond y Vernieres Jean Claude
(31) No. DE SOLICITUD: 9907396	(72) INVENTOR/ES:
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 11-06-99	
(33) PAÍS: FR	(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

(54) TÍTULO: " **NUEVOS DERIVADOS DEL BENCENO, UN PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN** "

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Compuestos de fórmula



en la cual:

- A representa un grupo seleccionado entre los siguientes:
-C≡C- , CH=CH-; -CH₂-CH₂-
 - n es igual a 1 ó 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 ;
 - R₁ representa un grupo ciclohexilo monosustituido, disustituido, trisustituido, tetrasustituido por un grupo metilo; un grupo fenilo monosustituido o disustituido por un átomo de flúor o de cloro o por un grupo metoxi; un grupo cicloheptilo, tert-butilo, diciticlopropilmetilo, biciclo[3.2.1]octanilo, 4-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidrotiopiranilo o adamantilo 1 ó 2 adamantan-2-ol; ó R₁ representa un grupo fenilo, entendiéndose que en este caso X e Y son diferentes del hidrógeno;
 - R₂ representa un átomo de hidrógeno o un grupo (C₁-C₄)alquilo eventualmente sustituido por un grupo trifluorometilo;
 - R₃ representa un (C₅-C₇) cicloalquilo;
- y las sales de adición de estos compuestos con ácidos farmacéuticamente aceptables, así como sus solvatos e hidratos

REQUISITOS MINIMOS PARA AD

Folios: 115

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00042775 00000000
Fecha (RND): 2000-06-08 17:32:49
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (7)
- Reivindicaciones (105)
- Resumen (6)
- Comprobante de Pago (3)

[✓]
[✓]
[✓]
[✓]
[✓]
[✓]
[✓]

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

Fecha: _____

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

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-42775.

Fecha: 9 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 LLoreca

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos

Facultad para desistir Y Sustituir Sí.

Revisado _____.

1. The first group of people who are interested in the study of the history of the world are the historians. They are people who are interested in the past and who want to know what happened in the world. They study the past in order to learn from it and to understand the present. They write books and articles about the past and they teach in schools and universities.

• • •

60 10

[illegible]

- 190 -

1. *Chlorophyll a* and *Chlorophyll b* were determined by the method of Arar and Collins (1971) using a Shimadzu 1601 UV-Visible Spectrophotometer.

... ..

1. The first group of people who are not in the labor force are those who are not in the labor force because they are not in the labor force.

Journal of Management Education 30(6)

193

11

1

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-42775

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 ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☒ 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 ☒ 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 ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.

SI ☐ NO ☒ 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 ☒ 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 ☒ 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 ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 9 de Junio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

THE HISTORY OF THE CITY OF BOSTON

FROM THE FIRST SETTLEMENT IN 1630
TO THE PRESENT TIME

BY
JOSEPH NEALE, ESQ.

IN TWO VOLUMES.
THE FIRST VOLUME.
CONTAINING THE HISTORY FROM
1630 TO 1780.

THE SECOND VOLUME.
CONTAINING THE HISTORY FROM
1780 TO THE PRESENT TIME.
LONDON: PRINTED BY J. JOHNSON, ST. PAUL'S CHURCH-YARD, 1780.

THE HISTORY OF THE CITY OF BOSTON
FROM THE FIRST SETTLEMENT IN 1630
TO THE PRESENT TIME

BY
JOSEPH NEALE, ESQ.

IN TWO VOLUMES.
THE FIRST VOLUME.
CONTAINING THE HISTORY FROM
1630 TO 1780.

THE SECOND VOLUME.
CONTAINING THE HISTORY FROM
1780 TO THE PRESENT TIME.

LONDON: PRINTED BY J. JOHNSON, ST. PAUL'S CHURCH-YARD, 1780.

THE HISTORY OF THE CITY OF BOSTON
FROM THE FIRST SETTLEMENT IN 1630
TO THE PRESENT TIME

BY
JOSEPH NEALE, ESQ.

IN TWO VOLUMES.
THE FIRST VOLUME.
CONTAINING THE HISTORY FROM
1630 TO 1780.

THE
SECOND VOLUME.
CONTAINING THE HISTORY FROM
1780 TO THE PRESENT TIME.

LONDON: PRINTED BY J. JOHNSON, ST. PAUL'S CHURCH-YARD, 1780.

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1180
00 042.775
AGIK 31/13 // 31/01 // 31/05 // 31/03

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 ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e)
SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art 14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ 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 ☒ 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 ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94).
SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ 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 ☒ 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 ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Julio 25 del 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1180
EXPEDIENTE 00 042.775
IPC A 61 K 31/13 // 31/01 // 31/015 // 31/03

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. El título debe mencionar también el grupo químico característico de los nuevos derivados del benceno inventados. Hacer la aclaración necesaria.
2. En la reivindicación 9 no se entiende lo que significa la expresión: "con la cetona (3) correspondiente a R1 representada por $Cy = O$ ", que no es conocida en la técnica. Se recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas, sin necesitar de explicaciones adicionales. Hacer las aclaraciones y las correcciones necesarias.
3. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Julio 25 del 2000
--	--	---

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-42775

AUTO 2055

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al Doctor JOSE ANTONIO LLOREDA, como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementé los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 22 AGO 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. 24 AGO. 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACIÓN ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ____ NO ____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA