

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

121
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00042775 00000001 Folios: 150
Fecha (AMD): 2000-08-04 17:01:24
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 369 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S _____ D. _____

Re: P1.-SANOFI - SYNTHELABO.- Solicitud de Patente de Invención para
“NUEVOS DERIVADOS DEL BENCENO, UN PROCEDIMIENTO
PARA SU PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES
FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN”.- Clase A61.-Expediente
número 00-042.775.-

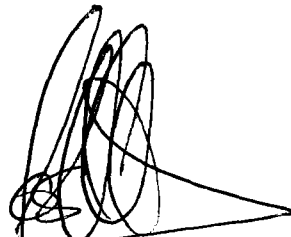
1. Me refiero a mi solicitud arriba nombrada de fecha 8 de Junio de 2000.
2. Anexos me permito presentar a usted:
 - (1) Copia autentica de la primera solicitud de patente presentadas para el invento arriba nombrado **respecto de la cual reclamo prioridad**, a saber la solicitud francesa número 9907396 de 11 de Junio de 1999, junto con su traducción correspondiente a las legalizaciones y a la totalidad de dicho documento;
 - (2) Documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia hacen a favor de mi poderdante, de sus derechos sobre el mismo, debidamente legalizado hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 299663 de 18 de Julio de 2000.
 - (3) Traducción Oficial No. 198, debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el número 402051 de 24 de Julio

de 2000, correspondiente a las legalizaciones de dicho documento de traspaso.

122

3. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,



JOSE ANTONIO LLORED A

T.P. 10.784

Código 231

124
123

REPUBLICA FRANCESA

INPI - INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION

CERTIFICADO DE UTILIDAD - CERTIFICADO DE ADICION

COPIA OFICIAL

El Director General del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial certifica que el documento anexo es la copia certificada auténtica de una solicitud de título de propiedad industrial depositado en dicho Instituto.

Dado en Paris, el 2 de Mayo del año 2000.

Por el Director General del Instituto Nacional de la Propiedad Industrial.

El Jefe de División de Patentes. Firma ilegible de Martine Planche.

Instituto Nacional de la Propiedad Industrial
Establecimiento Público Nacional creado por la ley No.51-444
del 19 de abril de 1951.
Sede: 26 bis, rue de Saint-Petersbourg, 75800 Paris Cedex 08
Tel: (1) 53 04 53 04 - Fax: (1) 42 93 59 30

125
124

I.N.P.I
INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
26 bis, rue de Saint-Petersbourg 75800 Paris Cedex 08
Tel: (1) 53 04 53 04 - Fax: 42 93 59 30

PATENTE DE INVENCION, CERTIFICADO DE UTILIDAD
Código de la propiedad intelectual - Libro VI
SOLICITUD DE CONCESION
Confirmación de la inscripción por fax _____

Reservado para el INPI

Fecha de remisión de los documentos : 11 de Junio de 1999

Número de registro nacional : 99 07396

Departamento de la solicitud : 31 INPI TOULOUSE

Fecha de presentación de la solicitud : 11 de Junio de 1999

1. Nombre y domicilio del mandatario a quien toda la correspondencia debe ser enviada:

SANOFI-SYNTHELABO

195, route d'Espagne – 31036 Toulouse cedex

No. del poder permanente: PG 06744

Referencia del corresponsal: 1134D/JM/LS/CvE - Teléfono: 05.61.16.22.96

2. Solicitud - Naturaleza del título de propiedad industrial

 X Patente de invención

 Certificado de utilidad

 Solicitud divisionaria

 Transformación de una solicitud de patente europea

124
125

Solicitud inicial

Patente de invención _____ Certificado de utilidad No. _____

Fecha _____

Establecimiento del informe de investigación:

Diferido _____ **X** _____ Inmediato _____

El solicitante, persona natural, solicita el establecimiento diferido del impuesto:

SI _____ NO _____

Título de la invención (Máximo 200 caracteres)

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

3. **Solicitante(s):** No. SIREN: (en blanco) _____ Código APE-NAF (en blanco) _____
SANOFI-SYNTHELABO _____ Forma jurídica: Sociedad Anónima
Nacionalidad: Francesa
Dirección completa: 174, Avenue de France, 75013 PARIS - País: Francia

4. **Inventores:**

Los inventores son los solicitantes: SI _____ NO **X** _____

Si la respuesta es NO, suministrar una designación por separado.

5. **Reducción de la tasa de impuestos**

Solicitada por primera vez

Solicitada antes de la solicitud: adjuntar copia de la declaración de admisión

127
126

6. Declaración de prioridad o solicitud de fecha de inscripción de una solicitud anterior

País de origen: (en blanco) Número: (en blanco)

Fecha de inscripción: (en blanco) Naturaleza de la solicitud: (en blanco)

7. Divisiones anteriores a la presente solicitud

No. _____ fecha _____.

8. Firma del solicitante o de su apoderado. (Apellido y calidad de la persona quien firma la inscripción - No. de inscripción)

Firma de Josiane Merlier

Firma del encargado de recibir: M.H.METGE (ilegible)

Firma después del registro de la solicitud en el INPI: (en blanco)

125
127

INPI - Instituto de la Propiedad Industrial
División Administrativa de Patentes.
26 bis, rue de Saint-Petersbourg 75800 Paris Cedex 08
Tel: 01 54 03 54 03 - Fax: 01 42 93 59 30
1134D/JM/LS/CVE

PATENTE DE INVENCION, CERTIFICADO DE UTILIDAD

DESIGNACION DEL INVENTOR

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

No. de Registro nacional: 99 07396

Título de la invención:

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

El suscrito: SANOFI-SYNTHELABO, 174, Avenue de France, 75013 PARIS

señala como inventores (indicar apellido, nombres, dirección y subrayar el apellido Patronímico):

- BOIGEGRAIN Robert, Chemin de Péret, 34820 ASSAS, Francia;
- BOURRIÉ Bernard, Les Hauts de Saint Gély, 138, rue des Kermes, 34980
ST GELY DU FESC, Francia;
- CASELLAS Pierre, 10, rue Carl Von Linne, La Colombe, 34090
MONTPELLIER, Francia;
- HERBERT Jean-Marc, 10, rue de l'Amandier, 31170 TOURNEFEUILLE,
Francia;

- 128
128
- LAIR Pierre, 15, Impasse des Chevreuils, 31120 GOYRANS, Francia,
 - NISATO Dino, 2, rue de Terre Rouge, 34680 ST GEORGES D'ORQUES, Francia;
 - PAUL Raymond, 75, rue des Chanterelles, 34980 ST GELY DU FESC, Francia
 - VERNIÈRES Jean-Claude, rue Sabatier Garat, 31600 MURET, Francia.

NOTA: Excepcionalmente, después del nombre del inventor puede figurar el nombre de la sociedad a la cual él pertenece (sociedad de pertenencia), cuando aquella es diferente de la sociedad solicitante o titular:

Fecha y firma del solicitante o del apoderado. Dado el 10 de Junio de 1999. Firma ilegible de Josiane MERLIER.

Traducción fiel de la solicitud de patente depositada ante el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial de Francia, el 11 de junio de 1999, bajo el número 9907396.

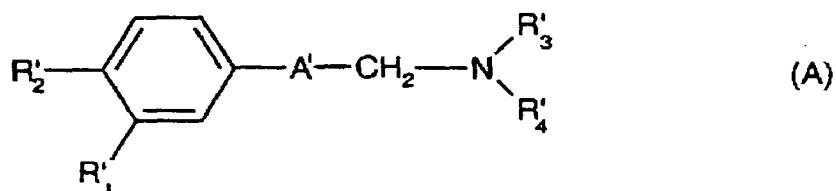
La presente invención se refiere a derivados del benceno que comprenden una función amina sustituida por un grupo alquilo y un grupo cicloalquilo, que se enlazan específicamente a los receptores sigma, en especial a los del sistema nervioso periférico, un procedimiento para la preparación de estos compuestos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

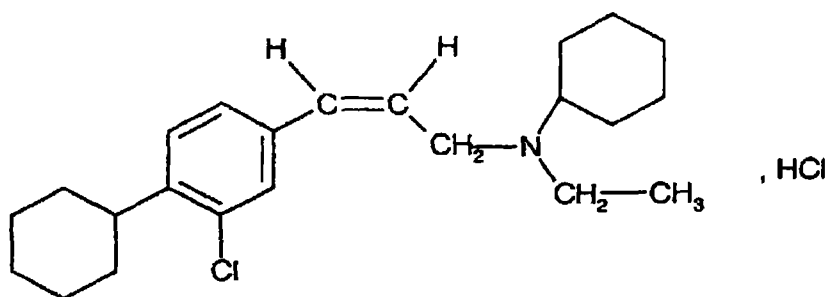
DTG. La distribución anatómica de los receptores sigma en el cerebro ha sido estudiada por autorradiografía, luego de marcar estos receptores con la DTG, según E. Weber et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1986, 83, 8784-8788, así como por los ligandos (+) SKF-10,047 y (+)3-PPP según B. L. Largent et al., 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:



también denominado SR 31747A. Podrá hacerse referencia por ejemplo a Biological Chemistry 1997, 272(43), 27107-27115; Immunopharmacology and Immunotoxicology 1996, 18 (2), 179-191. El SR 31747A así como todos 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 eficacia 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.

Los estudios clínicos realizados en el SR 31747A han demostrado que la principal reacción de oxidación es la 3-hidroxilación del grupo ciclohexilo, catalizada por el CYP 2D6. *In vivo*, los estudios clínicos realizados en "metabolizadores lentos y rápidos" han permitido confirmar el rol determinante

del CYP 2D6 en la eliminación del SR 31747A.

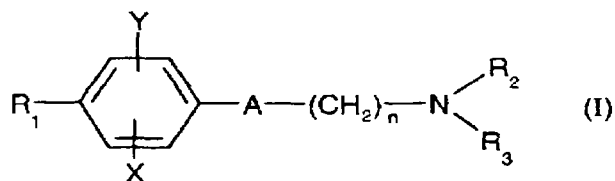
Ahora se descubrieron, de acuerdo con la presente invención, nuevos derivados del benceno afines para los receptores sigma, en especial los del sistema nervioso periférico, provistos de una actividad inmunosupresora pero con una tasa de metabolización mucho más baja y/o una implicancia nula o menor del 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.

Por otro lado, estos nuevos compuestos han demostrado tener una actividad en el campo cardiovascular, más particularmente sobre el 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:

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

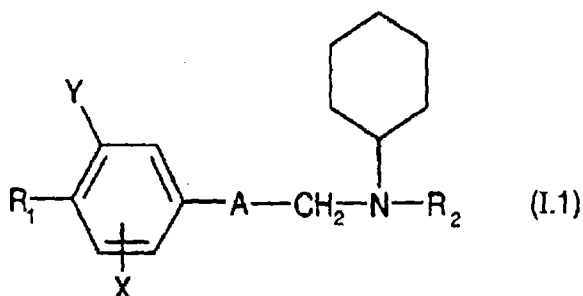
- n es igual a 1 ó 2;

- 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-tetrahidropiranilo, 4-tetrahidrotiopiranilo o adamantilo 1 ó 2; ó R_1 representa un grupo fenilo, entendiéndose que en este caso X e Y son diferentes del hidrógeno;
 - R_2 representa un (C1-C4)alquilo eventualmente sustituido por un grupo trifluorometilo;
 - R_3 representa un (C5-C7)cicloalquilo;
- y las sales de adición de estos compuestos con ácidos, así como sus solvatos e hidratos.

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

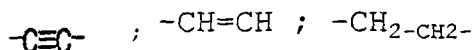
Por (C₁-C₄)alquilo, se entiende un radical alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono.

Entre los compuestos de fórmula (I), se prefieren 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;

- R₁ 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 R₁ representa un grupo fenilo, entendiéndose que en este caso X e Y representan ambos un átomo de cloro;

- R₂ representa un (C₂-C₃)alquilo;

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

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

Particularmente, se prefieren los compuestos de fórmula (I.1) 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.

Entre estos últimos compuestos, se prefieren en particular aquéllos en los cuales R_1 representa un grupo 4,4-dimetilciclohexilo.

Especialmente preferidos son 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.

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 C18 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.

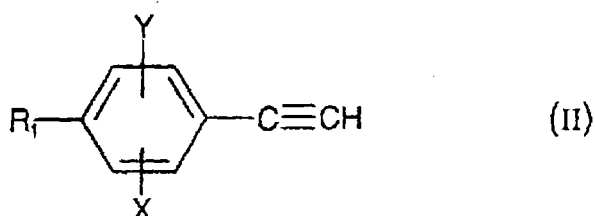
Los grupos funcionales eventualmente presentes en la molécula de los compuestos de fórmula (I) y en los intermediarios reactivos pueden estar protegidos, ya sea en forma permanente o en forma temporaria, por grupos protectores que aseguran una síntesis unívoca de los compuestos esperados.

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 descriptos 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:

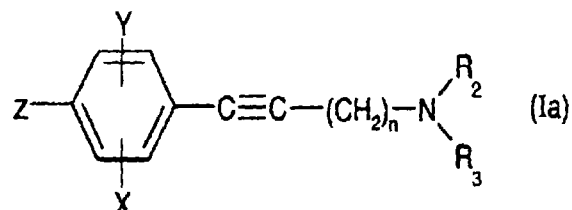
- 1) en el caso en que A representa el grupo $-C\equiv C-$:
 - a) o, si $n = 1$, se efectúa una reacción de Mannich entre el derivado fenilacetilénico de fórmula:



en la cual R_1 , X e Y son tal como se han definido para (I), y el formaldehído y la amina (1) HNR_{2R3} , R_2 y R_3 como se definieron para (I);

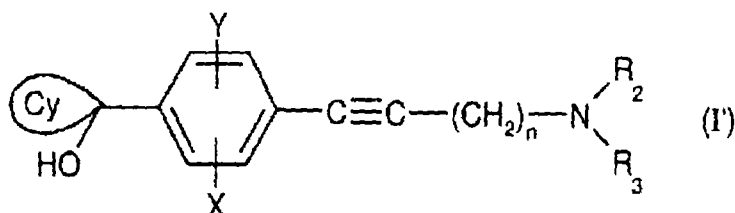
- b) o se efectúa un acoplamiento de Suzuki entre el compuesto

de fórmula:



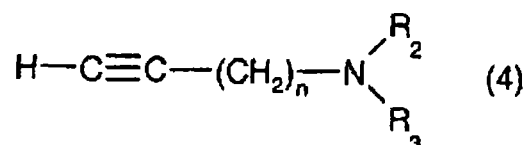
en la cual X, Y, n, R₂ y R₃ son tal como se han definido para (I) y Z representa un bromo, un yodo o el grupo trifluorometansulfonato (OTf) y un derivado borónico (2) de fórmula R₁-B(OR)₂ en el cual R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o arilo en presencia de una base y de un catalizador metálico;

c) o, cuando R₁ 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 R₁ representada por en presencia de una base para obtener intermediariamente el compuesto de fórmula:

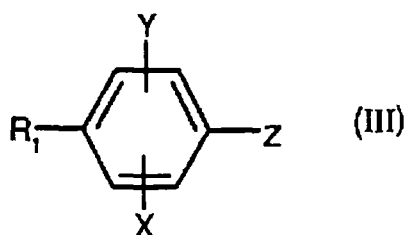


en la cual X, Y, n, R₂ y R₃ son tal como se definieron para (I), siendo luego reducido dicho compuesto (I') en condiciones selectivas;

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



en la cual n , 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, yodo o un grupo trifluorometilsulfonato (triflato u OTf);

2) en el caso en que A representa el grupo $\text{CH}=\text{CH}-$, 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 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, se

efectúa una hidrogenación del compuesto (I) en el cual A representa un grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ 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 $\text{R}_1-\text{B}(\text{OH})_2$. 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*-butillitio.

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*-butillitio en un solvente inerte, preferentemente el éter dietílico a baja temperatura, prefiriéndose el rango de temperatura que va de los -80 a los $-70^\circ C$. 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 yódhídrico 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 diisobutilamonio (DIBALH) en un solvente inerte como el tolueno.

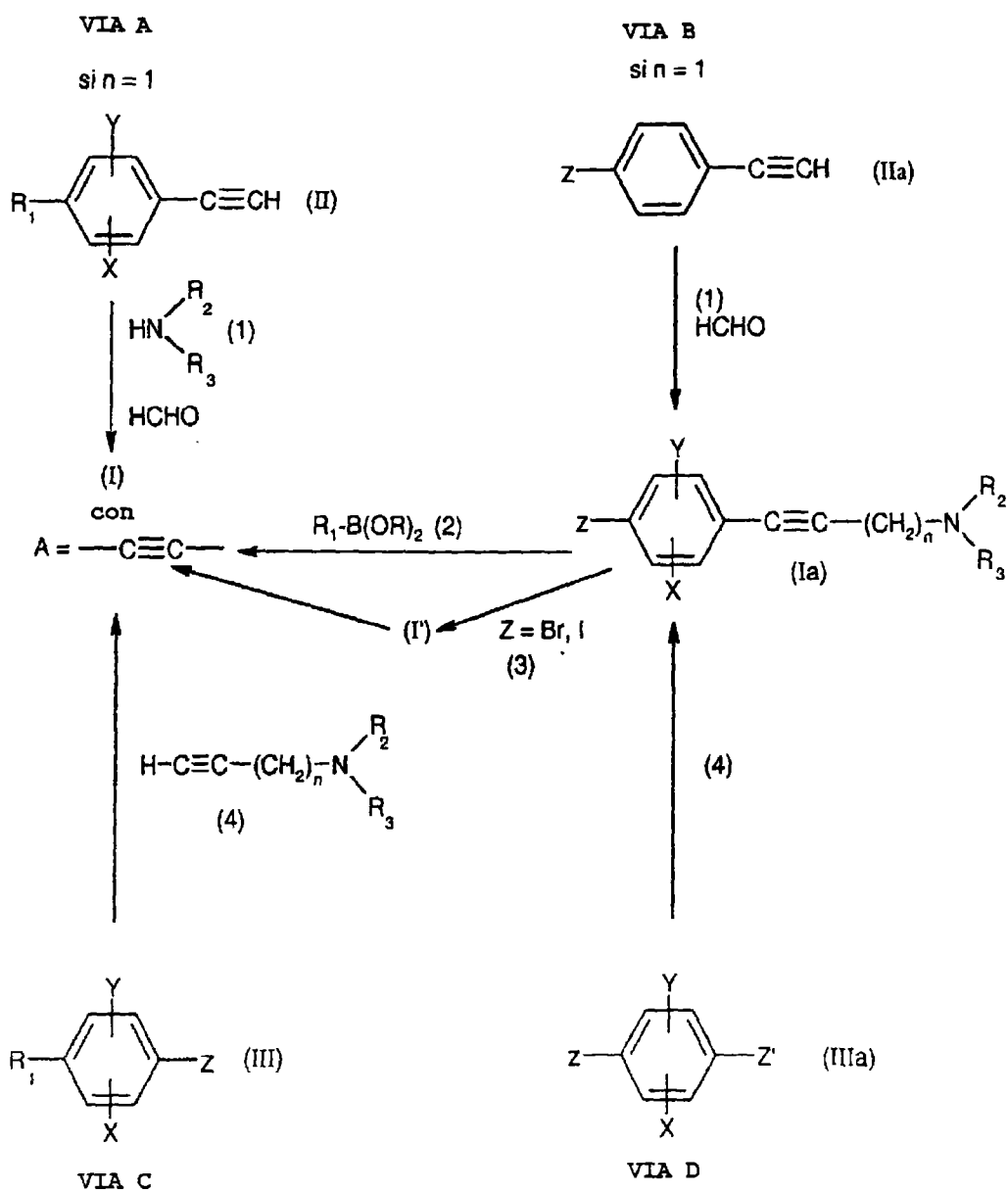
Para preparar los compuestos (I) en los cuales A representa el grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, la hidrogenación se realiza

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 alcenos 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.

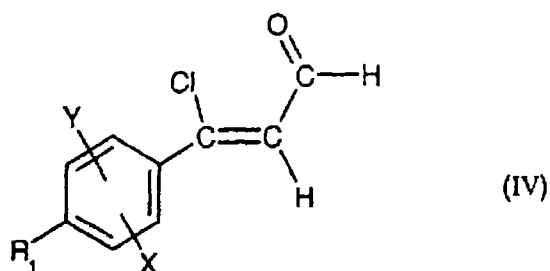
ESQUEMA 1



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 se definen para (I). R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o arilo, Z representa un átomo de bromo, de

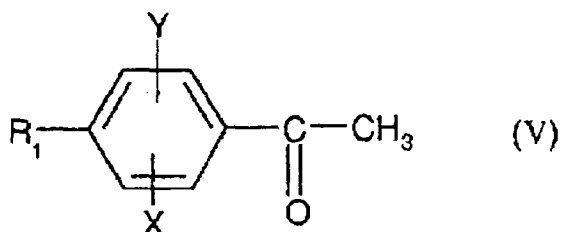
yodo o un triflato y Z' representa un triflato cuando Z representa un bromo o un yodo, si no Z' representa un átomo de bromo o de yodo. La importancia de la naturaleza de los sustituyentes Z y Z' en la reacción de acoplamiento descripta VIA D será detallada a continuación.

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



en la cual X, Y y R₁ 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 R₁ son tal como han sido definidos para (I), por acción de un complejo de Vilsmeier. Se utiliza por ejemplo

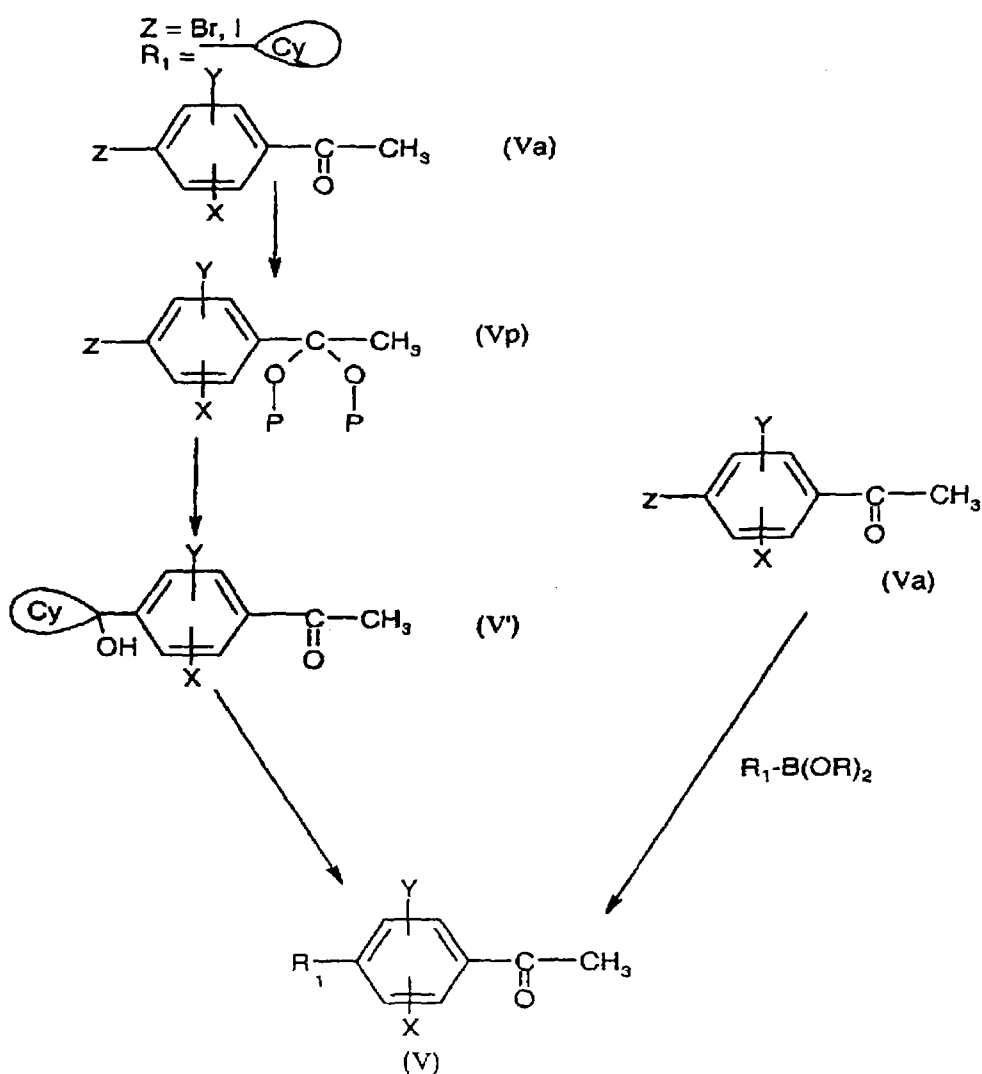
el cloruro de (clorometileno)dimetilamonio, complejo de Vilsmeier comercial, o un complejo de Vilsmeier obtenido a partir de una formamida disustituida combinada con el cloruro de oxalilo, el oxiclорuro de fósforo o el fosgeno. Se opera en general en un solvente clorado o un éter a una temperatura comprendida 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).

ESQUEMA 2

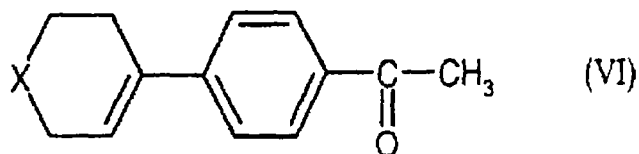


En el ESQUEMA 2, X, Y y R_1 son tal como han sido definidos para (I), Cy es tal como se definió anteriormente para (I'), Z representa un átomo de bromo, de yodo u OTf, R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o arilo y P representa un

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:



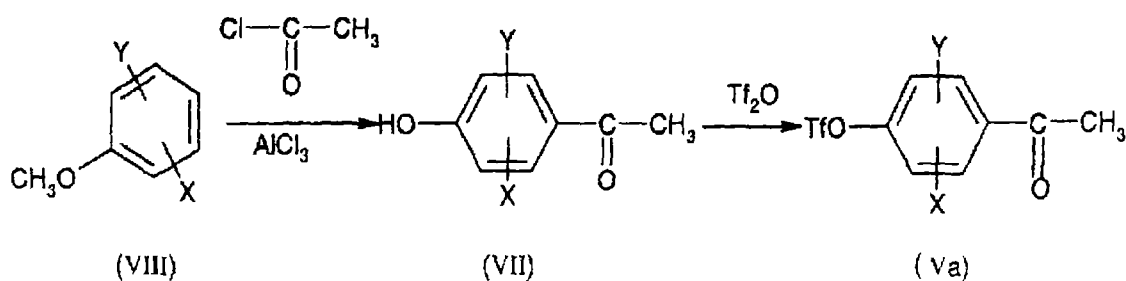
en la cual $X = O$ ó $-C(CH_3)_2$ que conducirá, luego de la protección previa de la función cetona, hidrogenación por ejemplo en presencia de paladio sobre carbón en el metanol, seguida de la desprotección de la función cetona, al compuesto (V) deseado.

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.

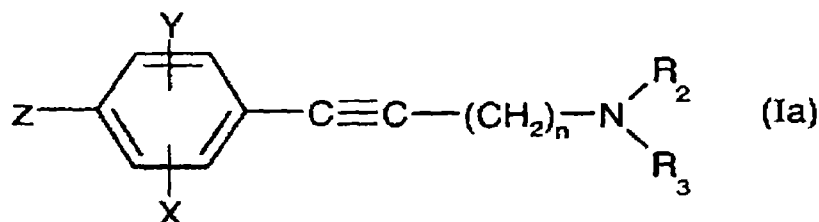
Por ejemplo, en el caso en que Z representa un triflato, el compuesto (Va) puede ser preparado como lo presenta el ESQUEMA 3:

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.

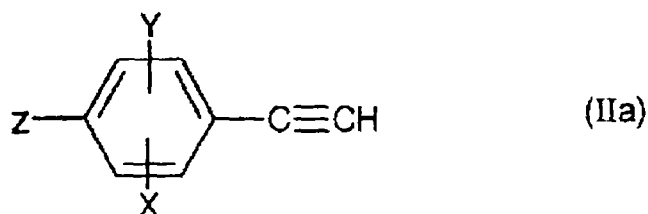
De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención también tiene por objeto los compuestos de fórmula (Ia):



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 (I).

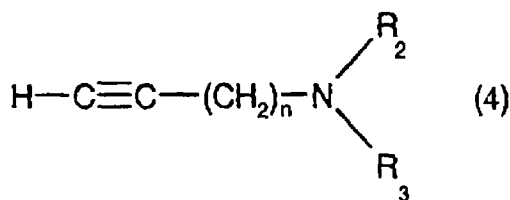
La presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de los derivados (Ia) caracterizado porque:

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

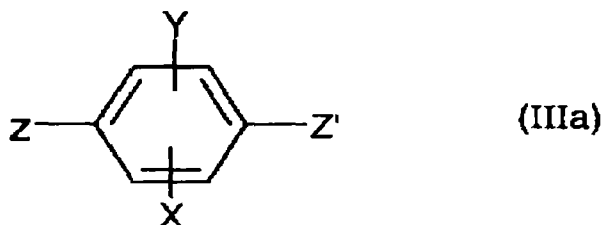


en la cual X e Y son tal como se han definido para (I) y Z representa un átomo de bromo, de yodo u OTf, el formaldehído y la amina (1) HNR₂R₃;

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



en la cual R₂, R₃ 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.

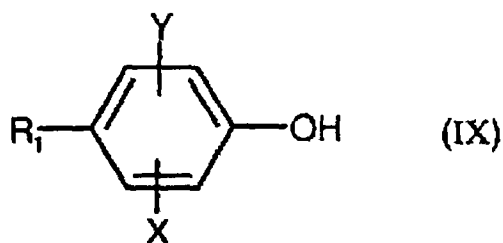
La reacción de Mannich se efectúa en las mismas condiciones que las descritas para el pasaje de (II) a (I).

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.

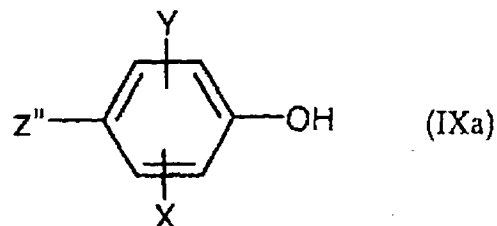
Las propargilaminas (4) (caso en que $n = 1$), son preparadas de manera clásica, por ejemplo según Tetrah. Lett. 1989, 30(13), 1679-1682 a partir de la amina (1) HNR_2R_3 y de la 3-bromopropina por acción del carbonato de potasio en el acetonitrilo a una temperatura comprendida entre 50 y 80°C.

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 triflico) en la piridina.

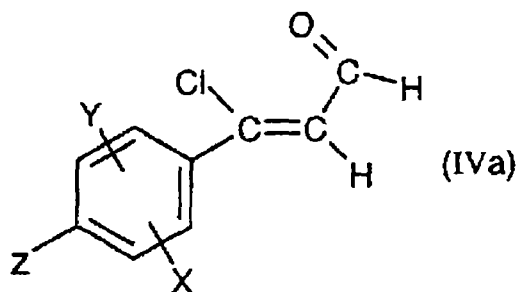
Los alcoholes (IX) son a su vez obtenidos a partir de los compuestos de fórmula:



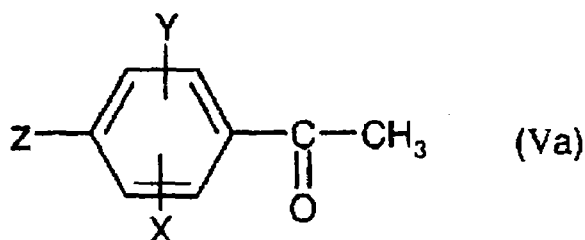
en la cual Z'' representa un átomo de bromo o de yodo de acuerdo con los métodos descriptos precedentemente para el pasaje de (Ia) a (I) o de (Va) a (V). Los compuestos (IXa) son comerciales o están preparados según técnicas muy conocidas por

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 más adelante ejemplos, tienen Cl50 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.

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

Los ligandos D-galactosamina, SEB, LPS, provienen de Sigma Chemical Co (St Louis, MO). El SEB contiene menos de 0,00029% de endotoxín, porcentaje determinado por el test "limulus amoebocyte lysate" (Bioproduct, Walkersville, MD). Estos ligandos son disueltos 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 (Domaine des Oncins, BP 0109, 69592 L'Arbresle Cedex, Francia). Se hace ayunar a las ratas durante los 7 días precedentes al comienzo del tratamiento.

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

108
130

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 $\text{TNF-}\alpha$ e IL-10 gracias a la serie ELISA (Genzyme, Cambridge). Los ensayos se realizan según las instrucciones que figuran en el manual de utilización.

Shock mortal: se administran a 10 animales los compuestos por vía intraperitoneal. 30 minutos después, se les administra el SEB (*Straphylococcus* enterotoxín B, Sigma St. Louis, MO) a razón de $10\text{ }\mu\text{g/rata}$ 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 (H2d x H2d) por vía intraperitoneal. 4 horas después, se les inyecta $7,5 \times 10^7$ células mononucleares de bazo C57BL/6 (H2b) 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:

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

Los resultados se expresan así:

$$\text{PS} = \frac{\text{Iexp}-1}{\text{Icontr}-1} \times 100$$

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 shock 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 estreptomicina 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 4×10^5 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 Ullis, 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 skatrón (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.

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 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin.

Para la medición de proliferación, las células, en la concentración de 2×10^4 /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

Ullis, 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 skatrón (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 también fueron objeto de tests que demuestran su interés en el campo cardiovascular.

Los efectos antiarrítmicos 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: AO4 (UAR). El agua se provee *ad libitum*.

La técnica de oclusión y de reperfusión utilizada en este estudio corresponde a los métodos descritos 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 ES1000 o sobre un polígrafo 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 de 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 período 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* utilizando fracciones microsomiales 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

165
466

Ki el valor absoluto de la constante de afinidad de un principio activo, en este caso la quinidina, para un receptor y se define de la siguiente manera: $K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{L}{K_d}}$

$$1 + \frac{L}{K_d}$$

con IC50= concentración que inhibe el 50% del enlace del ligando a su receptor.

L = concentración del ligando en el test.

Kd = constante de afinidad del ligando para el receptor considerado.

Diferentes modelos permiten demostrar, en una reacción metabólica específica, la implicancia del CYP 2D6.

- Pueden utilizarse fracciones microsomiales hepáticas humanas que permiten metabolizar específicamente ciertas isoformas del citocromo P450. Podrá hacerse referencia a Biochem. Pharmacol. 1988, 37, 4389-4397, que estudia la tasa de O-desmetilación del dextrometorfán, reacción metabólica específica catalizada por el CYP 2D6.

- También pueden utilizarse células provenientes de una isoforma del citocromo P450 (procedente de GENTEST Corp.). Estas células expresan únicamente la isoforma CYP 2D6.

- Se colocan hepatocitos humanos en cultivo primario capaces de efectuar reacciones metabólicas de fase I y II (el 7-metoxicumarín es utilizado como sustrato). Los hepatocitos son

incubados con el producto de acuerdo con la invención durante 24 horas, en presencia o no de quinidina, inhibidor potente y selectivo del CYP 2D6. 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 microsomiales hepáticas humanas y NADPH (cofactor de las reacciones dependientes del citocromo P450) en presencia o no de quinidina. En presencia de quinidina (utilizada en 20 veces su K_i según Biochem. Pharmacol. 1988, 37, 4389-4397) la disminución del número de metabolitos formados puede estar asociada a la inhibición de la isoforma CYP 2D6, lo cual demuestra su implicación en la formación específica del metabolito. Estos diferentes tests han demostrado que el CYP 2D6 tiene una implicación nula o muy baja en el proceso de oxidación de los compuestos de acuerdo con la invención.

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 en los campos terapéuticos en los que es deseable reducir la actividad

inmunológica. 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 la psoriasis, o también la uveitis autoinmunes, la enfermedad de Behçet y ciertas espondilartropatías.

Los compuestos de acuerdo con 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 celular, en particular glioblastomas, neuroblastomas, linfomas, mielomas, melanomas, leucemia, carcinomas del colon, colorrectal, epitelial, hepático, pulmonar, mamario, ovárico, pancreático o también de la próstata. Los compuestos de acuerdo con la invención podrán de este modo ser utilizados ventajosamente 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 o 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.

164
10

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 continua 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 o 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.

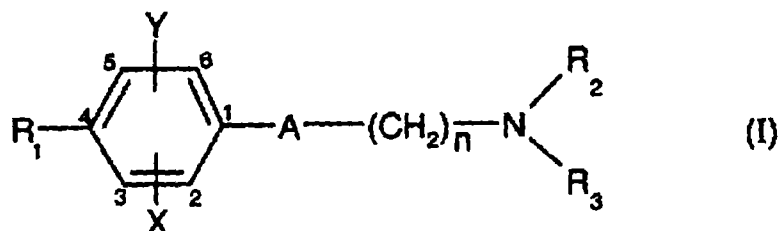
Las PREPARACIONES y EJEMPLOS que siguen ilustran la invención sin por ello limitarla.

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

Los espectros de resonancia magnética nuclear han sido efectuados en el dimetilsulfóxido salvo mención en contrario, a 200 Mhz y los desplazamientos químicos están 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 88 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 aíslan 31,1 g del compuesto esperado; $T_{Eb} = 78^{\circ}C$ (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; $F = 182^{\circ}C$.

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.

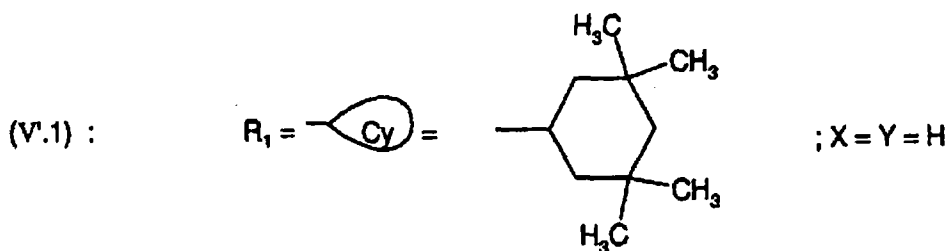
d) Se agregan 100 g de 4-bromo-3,5-diclorofenilamina bajo agitación a 5°C a una mezcla de 125 ml de agua y de 90 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se agregan 230 g de hielo triturado a la mezcla reactiva, luego 29 g de nitrito de sodio en 70 ml de agua y se deja la mezcla reactiva 15 minutos bajo agitación. 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

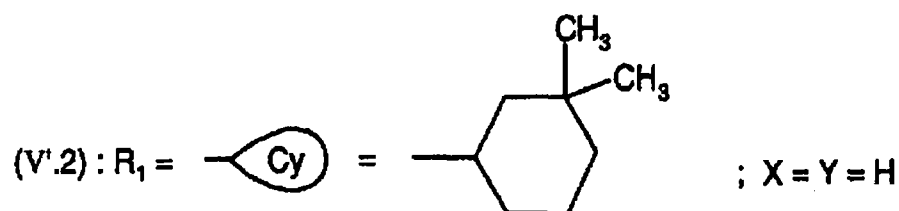
1-[4-(1-Hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]etanona, compuesto V'.1



A -78°C , a una solución de 10 g de 1-bromo-4-(1,1-dimetoxietil)benceno (compuesto VP) en 100 ml de tetrahydrofurano, se agregan por goteo 27,5 ml de una solución a 1,6 M en el hexano de n-butililitio. 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 tetrahydrofurano 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

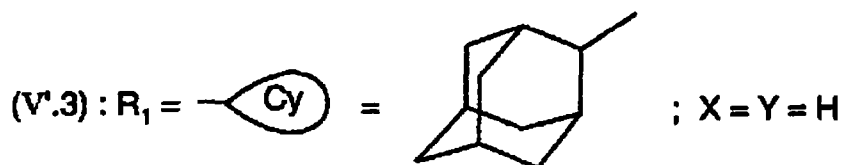
cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo, 95/5(v/v); rdt = 88%; F = 135°C.

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



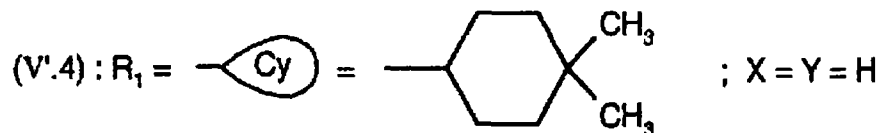
F= 99°C.

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).

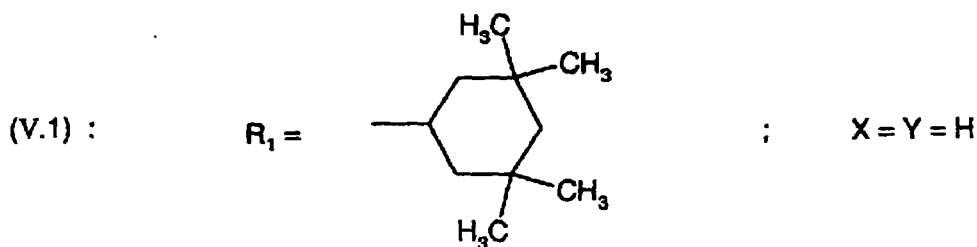
1-[4-(Hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)fenil]etanona, *compuesto V'.4*



F = 88°C.

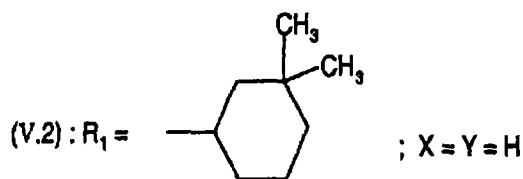
PREPARACIÓN 5

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



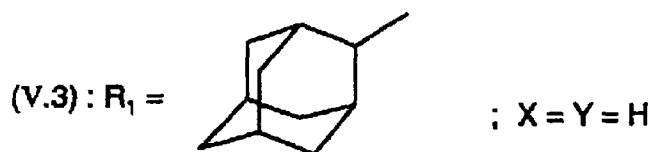
A una solución de 40,45 g de 1-[4-(hidroxi-3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]etanona (compuesto V'.1) y de 56,21 g de yoduro de sodio en 230 ml de acetonitrilo anhidro, se agregan 38,1 ml de clorotrimetilsilano en 45 minutos. Durante la adición, se mantiene la temperatura entre 35 y 40°C. Luego de 2 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



$F = 75^\circ C.$

PREPARACIÓN 6

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

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

A 117 g de 1-bromo-4-(1,1-dimetoxietil)benceno en 1100 ml de tetrahidrofurano, se agregan a $-78^\circ C$ 328 ml de una solución 1,6 M de butillitio en el ciclohexano y se agita la mezcla reactiva a $-78^\circ C$ 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 $-78^\circ C$. 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 recrystalizado 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

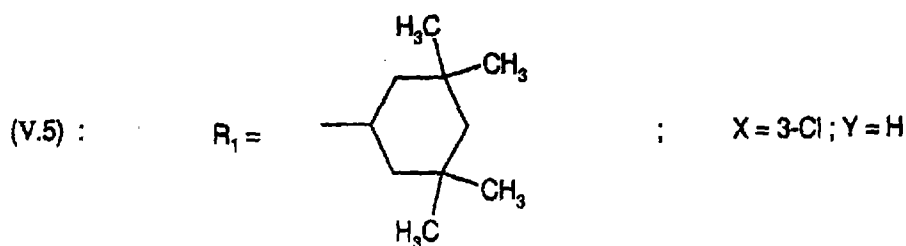
a) 1-(1,1-Dimetoxietil)-4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)benceno

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-orto-formiato. 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*

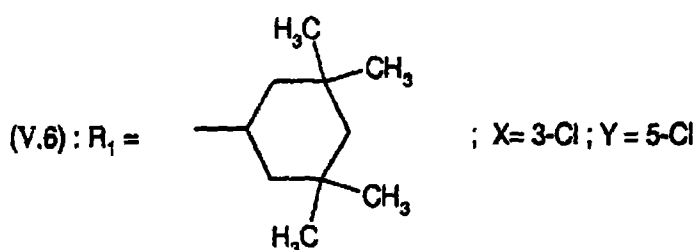


Bajo atmósfera inerte, a 350 ml de diclorometano se agregan a 0°C 40,25 g de cloruro de aluminio, luego 5 g de 1-[4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]etanona (compuesto V.1) en solución en diclorometano. Luego de 2 horas de agitación a 0°C , se hace burbujear en la reacción 17,1 ml de cloro gaseoso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

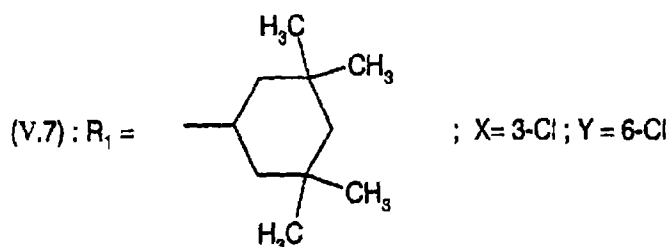
Se aíslan también los siguientes compuestos diclorados por cromatografía:

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).

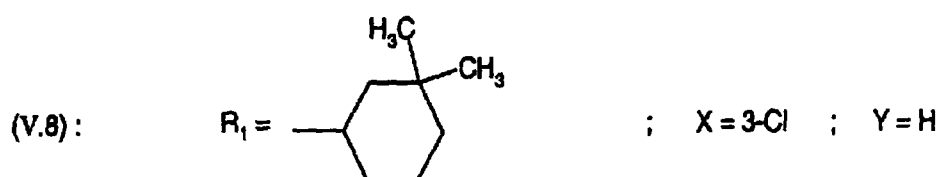
1-[3,6-Dicloro-4(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]etanona, compuesto V.7



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).

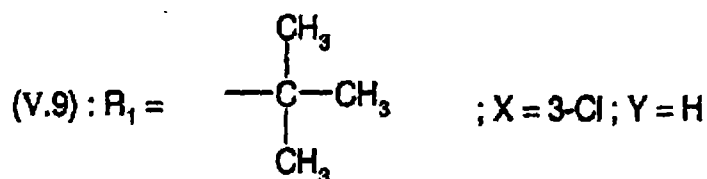
De acuerdo con el modo operatorio descripto para el compuesto V.5, se aíslan los siguientes compuestos:

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

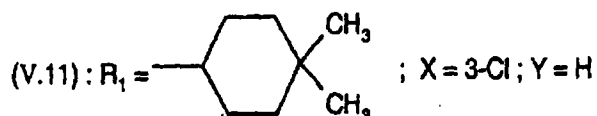


$^1\text{H RMN}$: 7,8 (s,1H) ; 7,7 (d,1H) ; 7,5 (d,1H) ; 2,5 (s,3H) ; 1,4 (s,9H).

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



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



$^1\text{H RMN}$: 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 recrystaliza 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).

PREPARACIÓN 11

Ciclohexiletilbut-3-inilamina, compuesto (4.2)

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-hidroxifenil)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.

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

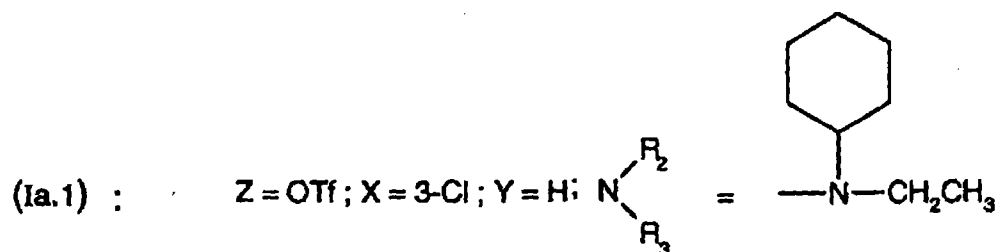
¹H RMN: 8,1(s,1H); 7,7 (d,1H); 7,6(d,1H).

PREPARACIÓN 13

2-Cloro-4-[3-ciclohexiletilamino)prop-1-inil]feniltrifluoro

186

metansulfonato, compuesto Ia.1

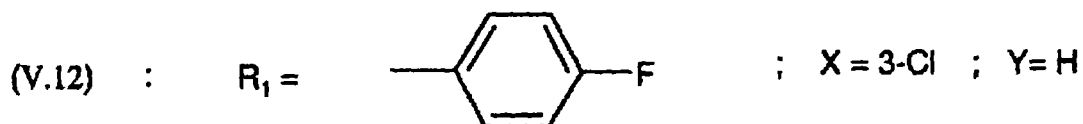


Bajo atmósfera inerte, a 4 g de 4-bromo-3-clorofenil trifluorometansulfonato (compuesto IIIa.1), 0,06 g de yoduro de cobre, 10 ml de piridina y 20 ml de trietilamina, se agregan 2,14 g de ciclohexiletilprop-2-inilamina (compuesto VII.1), luego 0,413 g del catalizador diclorobis(trifenilfosfina) paladio 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%

$^1\text{H RMN}$: 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

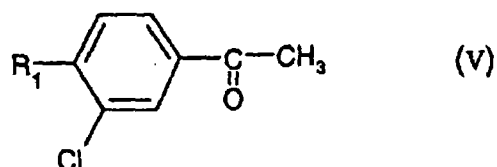


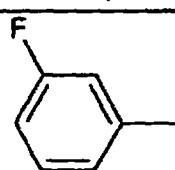
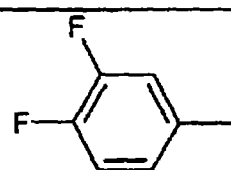
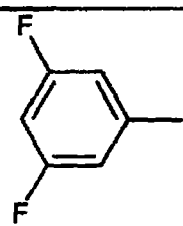
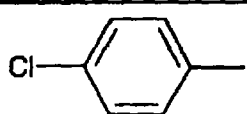
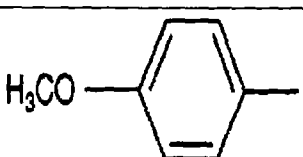
Bajo atmósfera inerte, se agitan a 60°C durante 8 horas 19,7 g de 4-acetil-2-clorofeniltrifluorometansulfonato (compuesto X.1), 10 g de ácido 4-fluorobencenoborónico, 2 g de tetraquis(trifenilfosfina)paladio, 17,9 g de carbonato de sodio en 84,5 ml de agua, 591 ml de tolueno, 200 ml de etanol y 5,51 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).

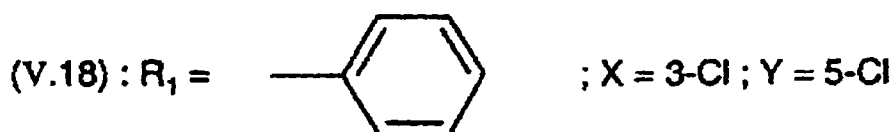
De la misma manera, se preparan los compuestos V.13 a V.17 presentados en la TABLA 1 que sigue:

TABLA 1



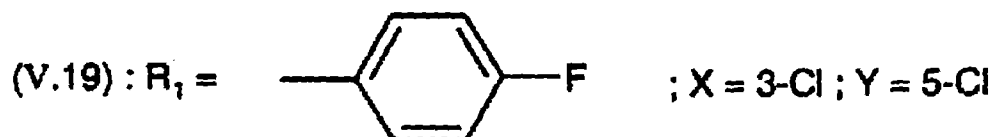
COMPUESTO	R ₁	¹ H RMN
V.13		8,1 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,5 (m,2H) ; 7,2 (m,3H) ; 2,6 (s,3H)
V.14		8,0 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,6 (m,3H) ; 7,3 (m,1H) ; 2,6 (s,3H)
V.15		8,0 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,6 (d,1H) ; 7,4-7,1 (m,3H) 2,6 (s,3H)
V.16		8,0 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,5 (m,5H) ; 2,6 (s,3H)
V.17		8,0 (s,1H)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

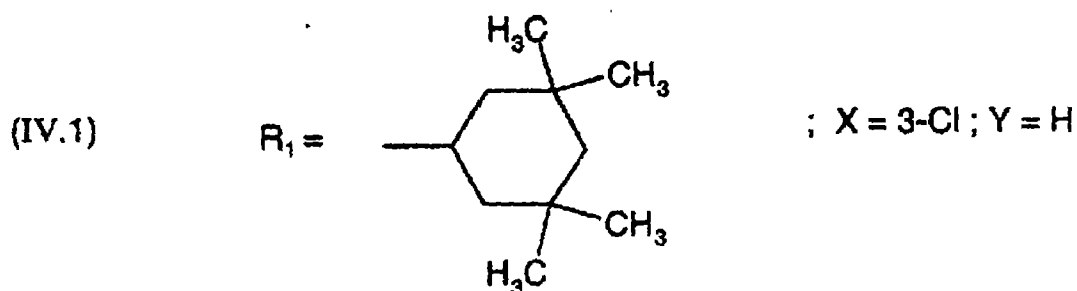
1-(2,6-Dicloro-4'-fluorobifenil-4-il)etanona, compuesto V.19



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

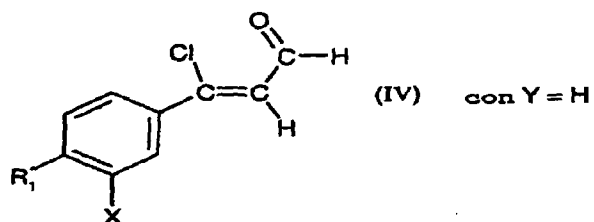
3,92 g de 1-[3-cloro-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil] etanona (compuesto V.6) en solución en 10 ml de diclorometano, luego se agita la mezcla reactiva a temperatura ambiente durante 12 horas. Se vierte la mezcla reactiva sobre una mezcla agua/hielo, luego se agregan 20 ml de una solución acuosa 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:

191

TABLA 2



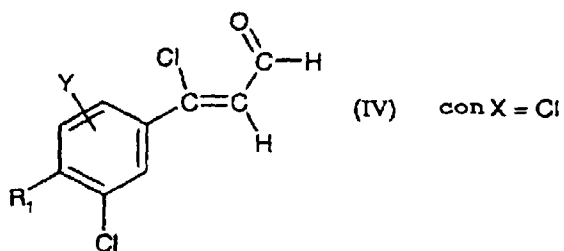
COMPUESTO	R ₁	X	F; °C o ¹ H RMN
IV.2		H	10,1 (d,1H) ; 7,8 (m,2H); 7,4 (m,2H) ; 6,9 (m,1H); 2,9 (m,1H) ; 1,4-0,8 (18H)
IV.3		H	146
IV.4		H	
IV.5		H	
IV.6		Cl	10,0(d,1H) ; 7,8(s,1H);7,7(d,1H) ; 7,4(d,1H) ; 7,0(d,1H) ; 3,1(m,1H) ; 1,8- 1,1(m,8H) ; 1,0(s,3H) ; 0,9(s,3H)
IV.7		Cl	
IV.8		Cl	139
IV.9		Cl	

TABLA 2

(cont.1)

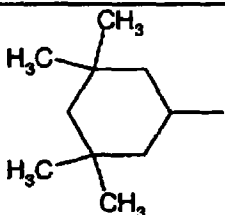
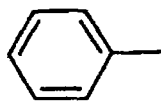
COMPUESTO	R ₁	X	F; °C o ¹ H RMN
IV.10		Cl	
IV.11		Cl	
IV.12		Cl	
IV.13		Cl	10,1(d,1H) ; 8,0(s,1H) ; 7,9(d,1H) ; 7,6-7,3(m,3H) ; 7,1(m,2H) ; 7,0(d,1H);3,8(s,3H)
IV.14		Cl	10(d,1H) ; 7,9(s,1H) ; 7,8(d,1H) ; 7,5(d,1H) ; 7,0(d,1H) ; 4,8(m,1H) ; 1,7-1,1(m,8H) ; 0,95(s,3H) ; 0,9(s,3H)

TABLA 3



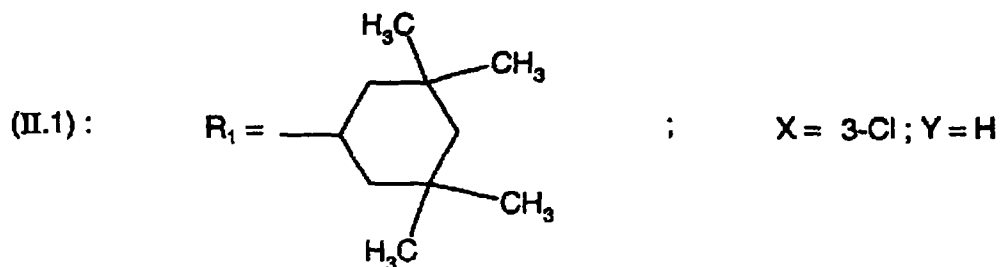
COMPUESTO	R ₁	Y	F; °C o ¹ H RMN
IV.15		5-Cl	10,1 (d,1H) ; 8,0 (s,1H) ; 7,9 (s,1H) ; 7,1 (d,1H) ; 3,9 (m,1H) ; 2,1 (m,2H) ; 1,3 (m,4H) ; 1,1 (s,6H) ; 0,9 (s,6H)

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*

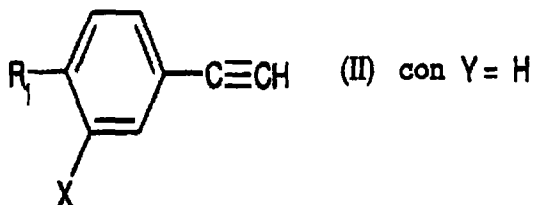


Bajo atmósfera inerte y bajo fuerte agitación, se disuelven 5,3 g de hidróxido de sodio en 150 ml de agua. Se agregan 80 ml de 1,4-dioxano y se calienta hasta el reflujo. Se agregan rápidamente 15 g de 3-cloro-3-[3-cloro-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]propenal (*compuesto IV.1*) en solución en 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



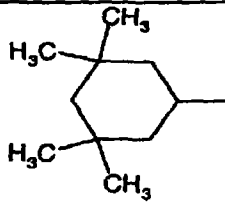
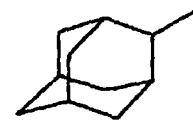
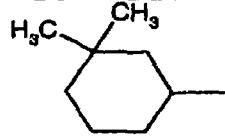
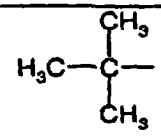
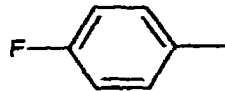
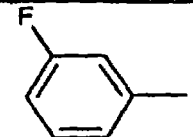
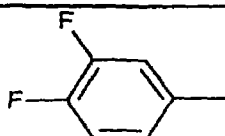
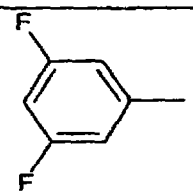
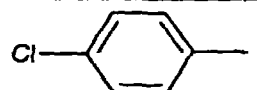
COMPUESTO	R ₁	X	F; °C o ¹ H RMN
II.2		H	7,3 (d,2H) ; 7,2 (d,2H) ; 4,1 (s,1H) ; 2,9 (m,1H) ; 1,5-1,1 (m,6H) ; 1,0 (s,6H) ; 0,9 (s,6H)
II.3		H	
II.4		Cl	7,4 (s,1H) ; 7,3 (d,1H) ; 7,2 (d,1H) ; 4,0 (s,1H) ; 3,0 (m,1H) ; 1,7-1,0 (m,8H) ; 0,9 (s,3H) ; 0,8 (s,3H)
II.5		Cl	7,4 (m,3H) ; 4,2 (s,1H) ; 1,3 (s,9H)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

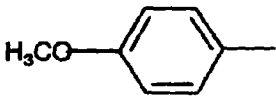
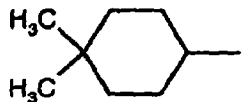
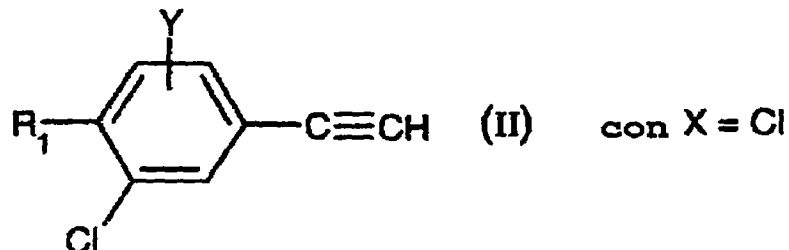
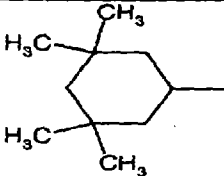
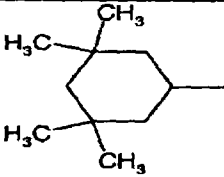
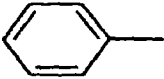
COMPUESTO	R ₁	X	F; °C o ¹ H RMN
II.11		Cl	7,6 (s,1H) ; 7,4 (d,1H) ; 7,3 (m,3H) ; 7,0 (d,2H) ; 4,3 (s,1H) ; 3,8 (s,3H)
II.12		Cl	7,5(s,1H) ; 7,4(m,2H) ; 4,2(s,1H) ; 2,8(m,1H) ; 1,7-1,2(m,8H) ; 0,95(s,3H) ; 0,9(s,3H)

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

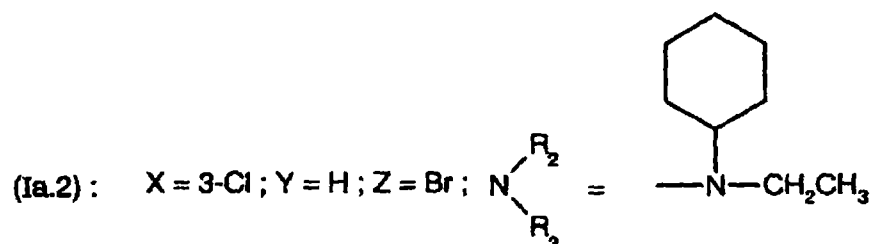
3-Cloro-3-(4-bromo-3-clorofenil)propenal, compuesto IVa.1

(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-inil]ciclohexiletilamina, 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-ínil]cicloexiletilamina.

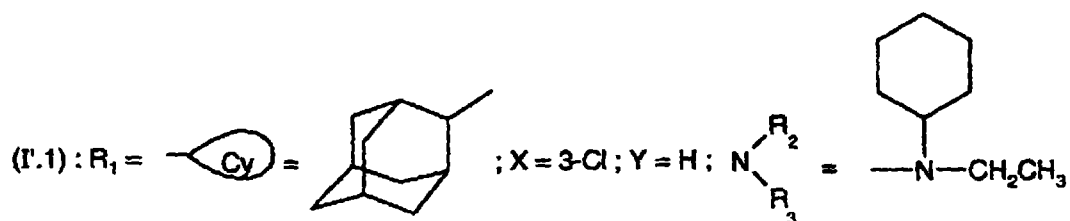
Se agrega una solución acuosa a 36% de formaldehído sobre 10,36 ml de etilciclohexilamina en 400 ml de 1,2-dimetoxietano. Se agrega esta solución a la solución del compuesto obtenido anteriormente en presencia de 0,54 g de cloruro de cobre II, dihidratado. Se agita la mezcla reactiva durante 4 horas 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

a) 2-{2-cloro-4-[3-(ciclohexiletilamino)prop-1-inil]fenil}adamantan-2-ol, compuesto I'.1

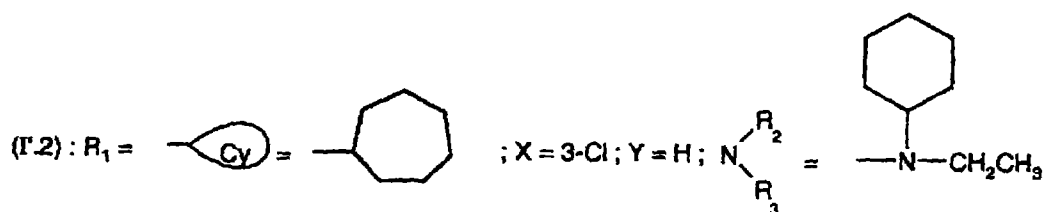


Se trata el clorhidrato de la [3-(4-bromo-3-clorofenil)propen-2-inil]ciclohexiletilamina con una solución 1 N de hidróxido de sodio en el éter para obtener la base. A -75°C , a 17,5 g de [3-(4-bromo-3-clorofenil)propen-2-inil]ciclohexiletilamina en 200 ml de éter dietílico, se agregan 30,5 ml de una 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.

De la misma manera, se prepara el siguiente compuesto:
1-{2-cloro-4-[3-(ciclohexiletilamino)prop-1-inil]fenil}cicloheptanol, compuesto I'.2



$^1\text{H RMN}$: 11,1(s,1H) ; 7,8(d,1H) ; 7,5(s,1H) ; 7,4(d,1H) ; 4,3(s,2H) ; 3,2(m,4H) ; 2,5-1,0(m,24H).

PREPARACIÓN 22

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

a) 2-Cloro-4-(1-hidroxi-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-hidroxi-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

^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 23

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 butillitio 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).

²⁰²
⁷⁰¹
1H RMN: 9,4(s,1H); 7,2 (d,1H); 6,7 (d,1H); 6,0(t,1H); 4,1(d,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,2H); 2,6 (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 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)

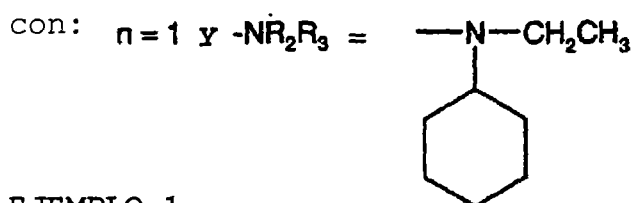
4 (Tetrahidropiran-4-il)feniltrifluorometansulfonato, compuesto III.6

^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

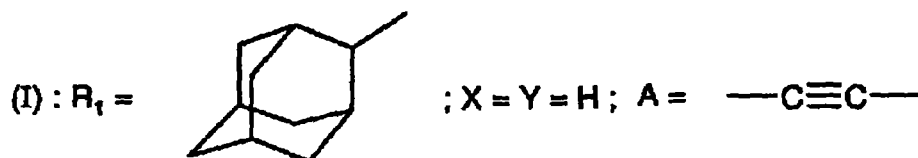
$^1\text{H RMN}$: 7,4-7,3 (m, 4H); 2,6 (m, 1H); 1,6-1,2 (m, 8H); 0,93 (s, 3H);
0,90 (s, 3H)

Los compuestos de los EJEMPLOS que se presentan a continuación, son de fórmula (I), salvo mención en contrario,



EJEMPLO 1

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



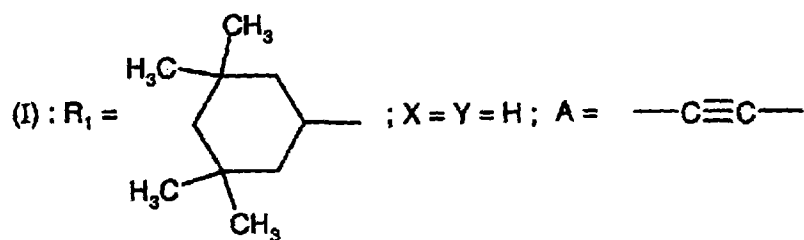
A 11,2 ml de ciclohexiletilamina en 100 ml de 1,2-dimetoxietano, se agregan 8,6 ml de formaldehído al 36% y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agrega esta solución a una mezcla de 16 g de 2-(4-etinilfenil)adamantano (compuesto II.3), 0,58 g de cloruro de cobre II, dihidratado 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.

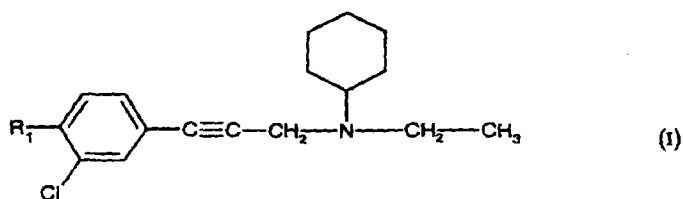
EJEMPLO 2

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



F = 150°C (HCl, 0,1 H₂O)

TABLA 6



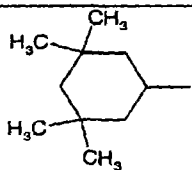
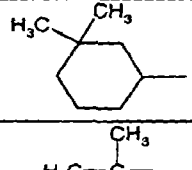
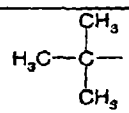
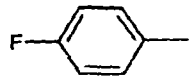
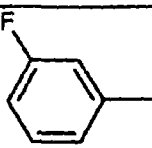
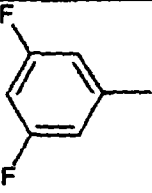
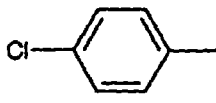
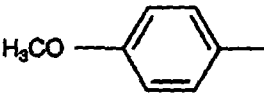
EJEMPLO	R ₁	F; °C (sal, hidrato)
3		99 HCl
4		137 HCl
5		156 HCl 0,1 H ₂ O
6		148 HCl 0,2 H ₂ O

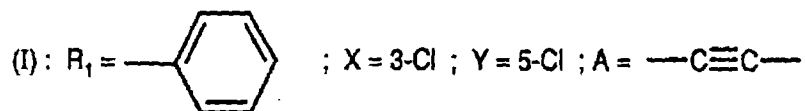
TABLA 6 (cont.1)

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.



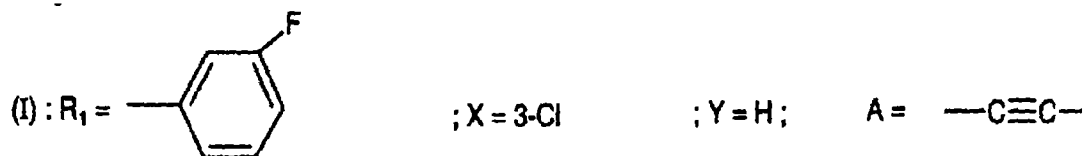
F = 205°C (HCl).

EJEMPLO 13

Compuesto idéntico al del EJEMPLO 7, pero preparado de

manera diferente.

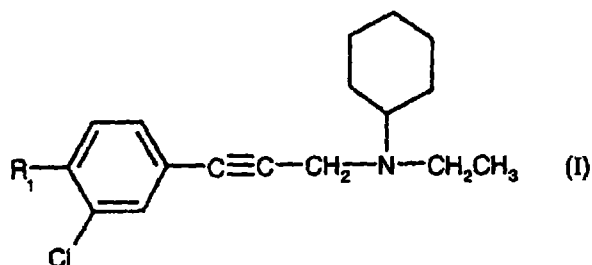
Clorhidrato de 3-(2-Cloro-3'-fluorobifenil-4-il)prop-2-inil]ciclohexiletilamina



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:

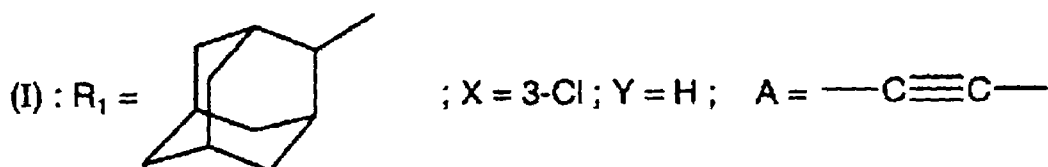
TABLA 7



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

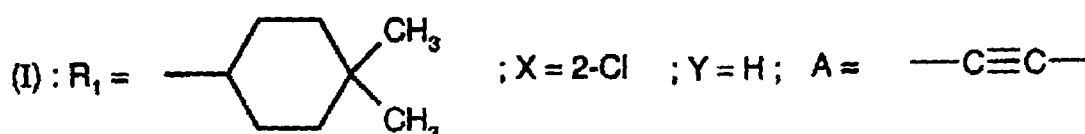


A 11,12 g de 2-{2-cloro-4-[3-(ciclohexiletilamino)prop-1-inil]fenil}adamantan-2-ol (compuesto I'.1) en 50 ml de acetonitrilo y 25 ml de diclorometano, se agregan 9,78 g de yoduro de sodio, luego 6,63 ml de clorotrimetilsilano. Se agita la mezcla reactiva durante 2 horas a 30°C, luego se agregan 25

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-inil}ciclohexiletilamina



Bajo atmósfera inerte, se agrega 1,42 g de diclorodi(trifenilfosfina)paladio a 8,03 g de ciclohexiletalprop-2-inilamina (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

212

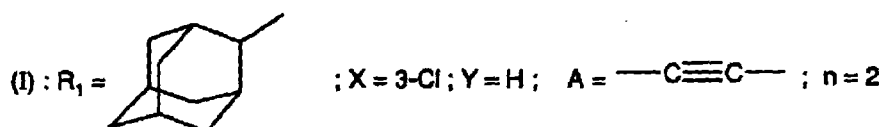
el residuo obtenido por cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo que varía de 95/5 a 90/10 (v/v). Se retoma el residuo obtenido con éter dietílico. El clorhidrato se separa por filtrado, luego se hace burbujear ácido clorhídrico. El residuo obtenido se recrystaliza 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 25 que siguen:

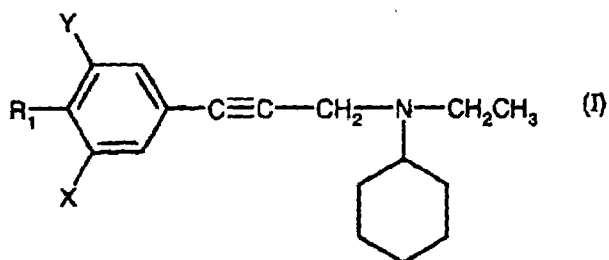
EJEMPLO 18

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



213
214

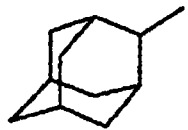
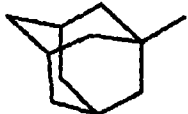
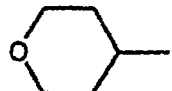
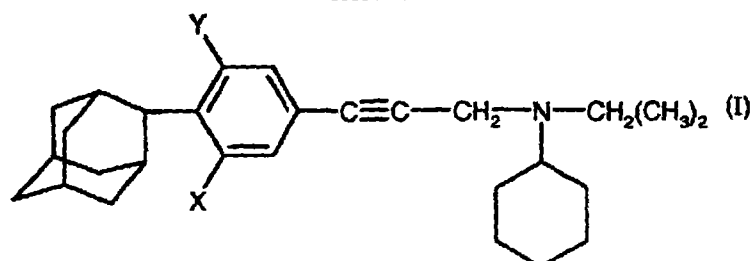
EJEMPLO	R ₁	X	Y	F; °C o ¹ H RMN (sal, hidrato)
19		3-Cl	5-Cl	7,5(d,1H) ; 7,2(d,1H) ; 4,3(s,2H) ; 3,3(m,3H) ; 2,6-1,1(m,28H) HCl
20		H	H	186 HCl 0,8 H ₂ O
21		H	H	134
22		H	H	152 HCl

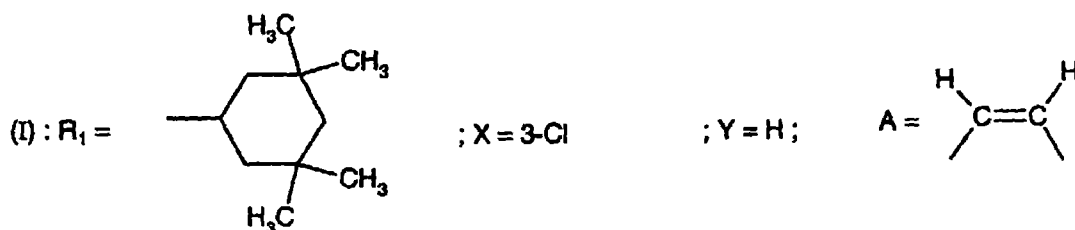
TABLA 9



EJEMPLO	X	Y	sal	¹ H RMN
23	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)
24	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)
25	Cl	Cl	HCl	10,3(s,1H) ; 7,6(s,2H) ; 4,3(s,2H) ; 3,5-1,0(m,32H)

EJEMPLO 26

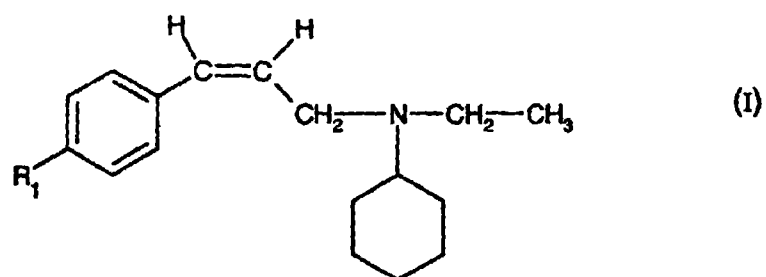
Clorhidrato de {(2)-3-[3-cloro-4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]propen-2-il}ciclohexiletilamina.



Bajo atmósfera inerte y a presión atmosférica, se hidrogenan 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 27 a 48 presentados a continuación:

TABLA 10



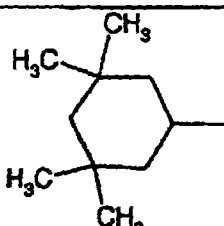
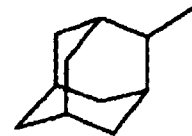
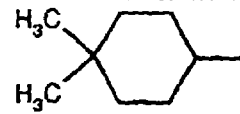
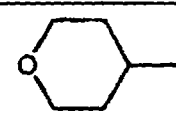
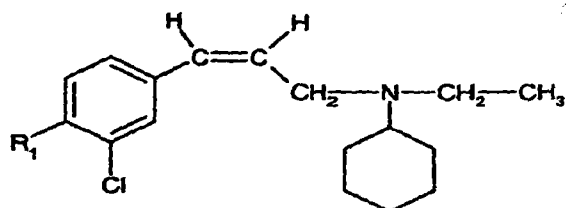
EJEMPLO	R ₁	F; °C (sal, hidrato)
27		170 HCl
28		182 HCl
29		138 HCl 0,3 H ₂ O
30		152
31		162 HCl

TABLA 11



(I)

EJEMPLO	R ₁	F; °C (sal, hidrato)
32		155 HCl
33		114 HCl 0,5 H ₂ O
34		144 HCl 0,3 H ₂ O
35		105 HCl 1,1 H ₂ O
36		108 HCl 0,6 H ₂ O
37		138 HCl
38		160 HCl
39		70 HCl 0,7 H ₂ O

212 218

TABLA 11 (Cont.1)

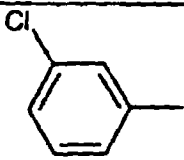
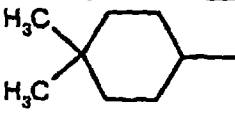
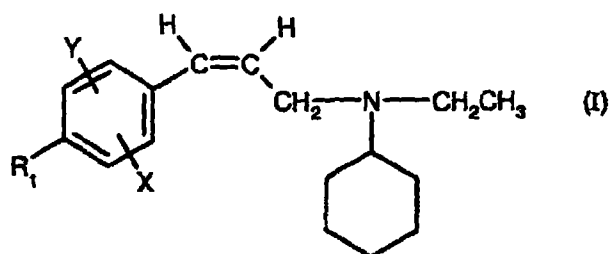
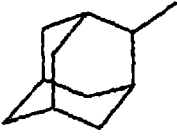
EJEMPLO	R ₁	F; °C (sal, hidrato)
40		102 HCl 0,4 H ₂ O
41		161 HCl

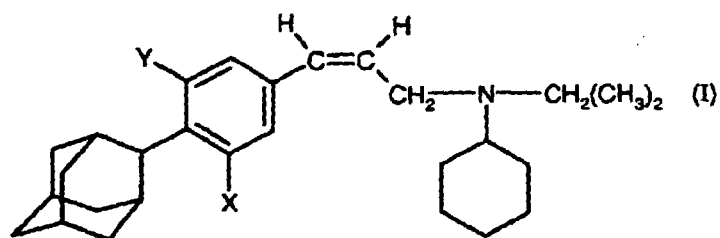
TABLA 12



EJEMPLO	R ₁	X	Y	F; °C (sal)
42		3-Cl	5-Cl	188 HCl
43		2-Cl	H	195 HCl

28
249

TABLA 13

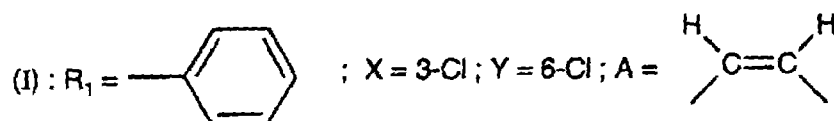


EJEMPLO	X	Y	F; °C (sal, hidrato)
44	H	H	(a) HCl
45	Cl	H	HCl 0,75 H ₂ O
46	Cl	Cl	226 HCl

(a) masa ES+: 392,4 (MH+); 251,3 y 135,3

EJEMPLO 47

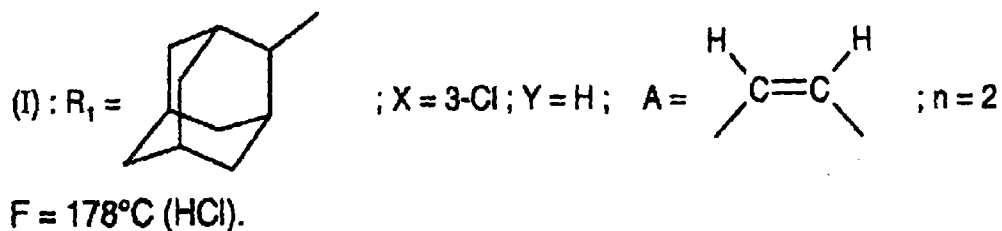
Clorhidrato de [(Z)-3-(2,6-diclorobifenil-4-il)propen-2-il]ciclohexiletilamina.



F = 120°C (HCl).

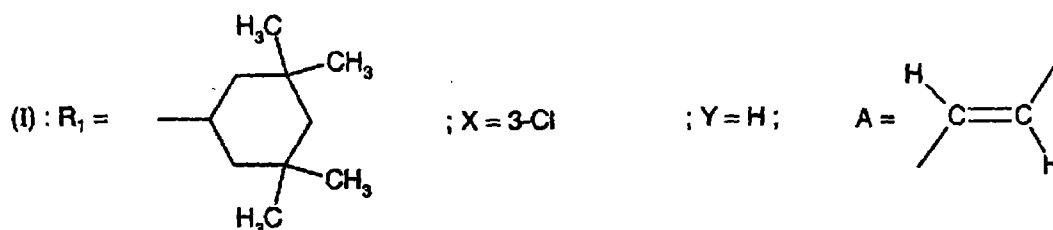
EJEMPLO 48

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



EJEMPLO 49

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

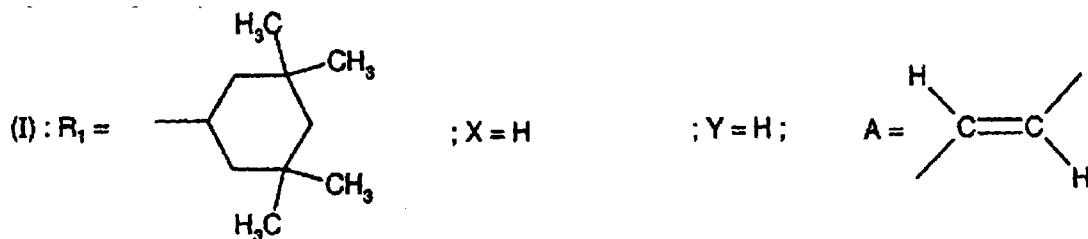


Bajo atmósfera inerte, a una solución de 4 g del compuesto del EJEMPLO 4 en 40 ml de tolueno, se agregan por goteo 24,3 ml de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio (DIBALH) en el tolueno. Se agita la mezcla reactiva a 40°C durante 1 hora, luego se vierte la mezcla reactiva sobre una mezcla 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; rdt = 80%;

F = 169°C (HCl, 0,2 H₂O).

EJEMPLO 50

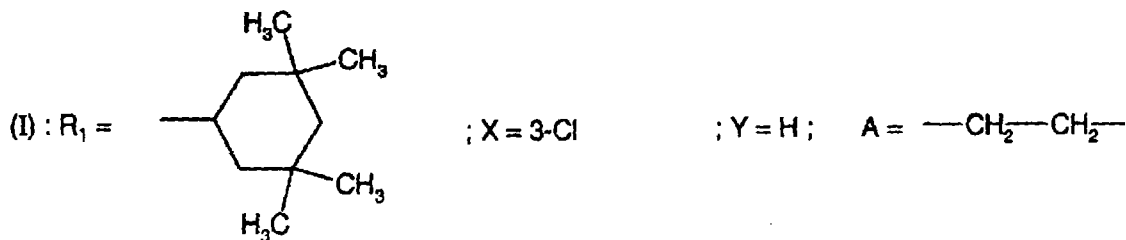
Clorhidrato de {(E)-3-[4-(3,3,5,5-tetrametilciclohexil)fenil]propen-2-il}ciclohexiletilamina



El compuesto del EJEMPLO 50 es preparado según el modo operatorio descrito para el EJEMPLO 49; F = 200°C (HCl).

EJEMPLO 51

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



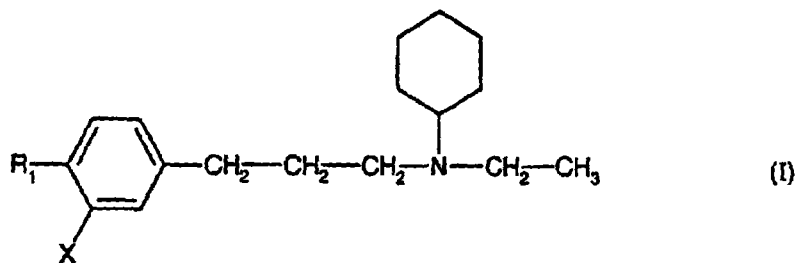
Se hidrogenan 4 g del compuesto del EJEMPLO 3 en presencia de 0,4 g de paladio sobre carbón al 10% y de 50 ml de etanol. Se filtra y se evapora el filtrado bajo presión reducida y se purifica el residuo obtenido sobre una columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla tolueno/etanol 97/3 (v/v). Se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

228
12

dietílico, se hace burbujear ácido clorhídrico. Se filtra y se seca el precipitado obtenido; F = 154°C (HCl).

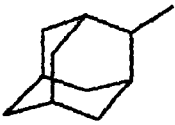
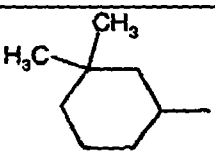
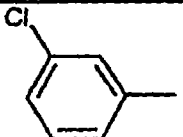
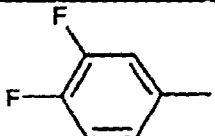
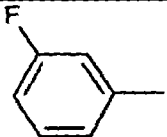
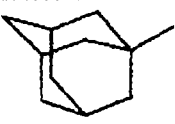
De la misma manera, se preparan los compuestos de los EJEMPLOS 52 a 60 presentados en la TABLA 14 que sigue:

TABLA 14



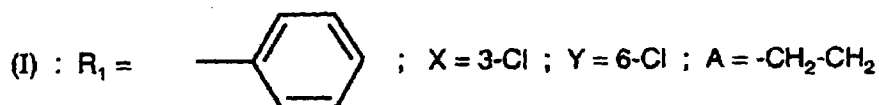
EJEMPLO	R ₁	X	F; °C (sal, hidrato)
52		H	170 HCl 0,2 H ₂ O

TABLA 14 (Cont.1)

EJEMPLO	R ₁	X	F; °C (sal, hidrato)
53		H	182 HCl 0,6 H ₂ O
54		Cl	129 HCl
55		Cl	184 HCl
56		Cl	102 HCl 1,2 H ₂ O
57		Cl	104 HCl
58		Cl	88 HCl 0,7 H ₂ O
59		H	228 HCl

EJEMPLO 60

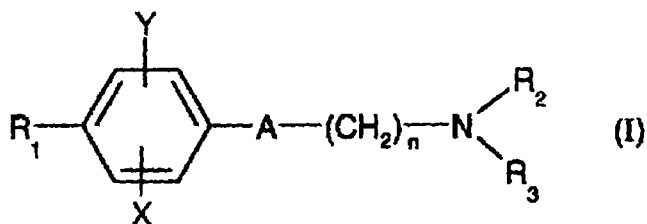
Clorhidrato de [3-(2,6-diclorofenil)-4-il]propil]ciclohexil
etilamina



$F = 128^\circ\text{C (HCl)}$

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula,



en la cual:

- A representa un grupo seleccionado entre los siguientes:

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

- 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

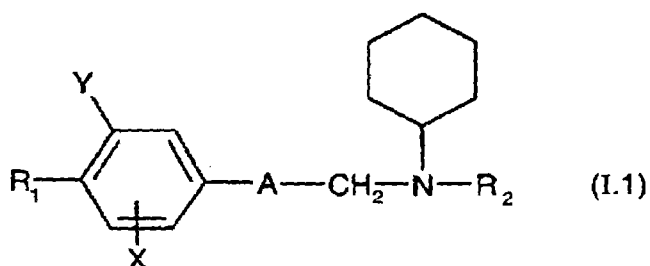
metilo; un grupo fenilo monosustituido o disustituido por un átomo de flúor o de cloro o por un grupo metoxi o trifluorometilo; un grupo cicloheptilo, tert-butilo, diciticlopropilmetilo, biciclo[3.2.1]octanilo, 4-tetrahidropiraniilo, 4-tetrahidrotiopiraniilo o adamantilo 1 ó 2; ó R_1 representa un grupo 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, así como sus solvatos e hidratos.

2. Compuestos de fórmula:



en la cual:

- A representa un grupo seleccionado entre los siguientes:

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

- 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 R1 representa un grupo fenilo, entendiéndose que en este caso X e Y representan ambos un átomo de cloro;

- R2 representa un (C2-C3)alquilo;

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 2, en los cuales A representa el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$.

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3 en los cuales A representa el grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ 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, 4,4-dimetilciclohexilo, un grupo fenilo monosustituido o disustituido por un átomo de flúor sustituido en posición 4 por un átomo de cloro; o un grupo adamantilo 1 ó 2.

7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, seleccionados entre los siguientes compuestos:

-[(Z)-3-(4-Adamantan-2-il-3-clorofenil)propen-2-

il]ciclohexiletilamina;

- [(Z)-3-(4-Adamantan-2-il-fenil)propen-2-il]ciclohexiletilamina;

- [(Z)-3-(4-Adamantan-1-il-3-clorofenil)propen-2-il]ciclohexiletilamina;

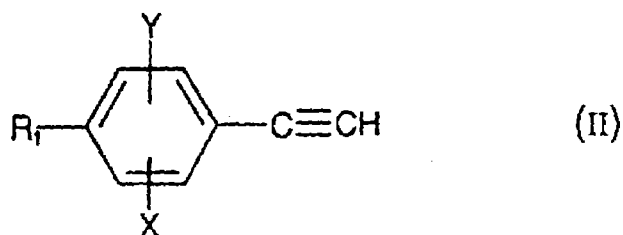
- [(Z)-3-(4-Adamantan-2-il-3,5-diclorofenil)propen-2-il]ciclohexiletilamina;

- [(Z)-3-(4-Adamantan-2-il-3,5-diclorofenil)propen-2-il]ciclohexil(2-metiletil)amina;

así como sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos e hidratos.

8. 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:

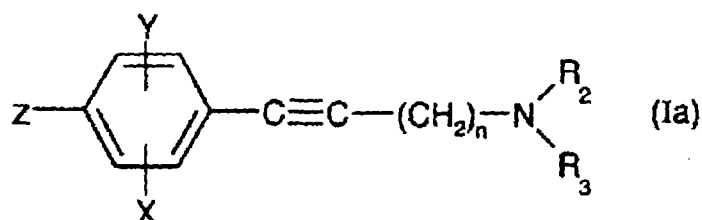
a) o, si $n = 1$, se efectúa una reacción de Mannich entre el derivado fenilacetilénico de fórmula:



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);

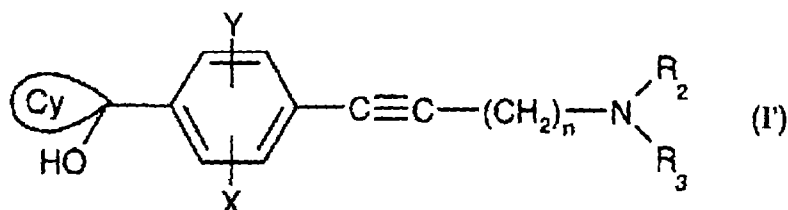
b) o se efectúa un acoplamiento de Suzuki entre el compuesto

de fórmula:



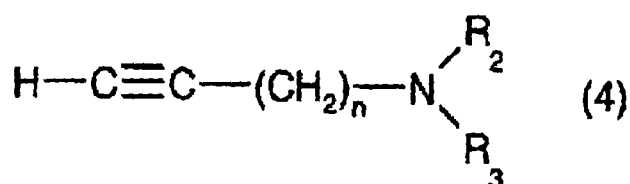
en la cual X, Y, n, R_2 y R_3 son tal como se han definido para (1) y Z representa un bromo, un yodo o el grupo trifluorometansulfonato (OTf) y un derivado borónico (2) de fórmula $R_1-B(OR)_2$ en el cual R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o arilo en presencia de una base y de un catalizador 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 $\text{Cy}-C(=O)-$ en presencia de una base para obtener intermediariamente el compuesto de fórmula:

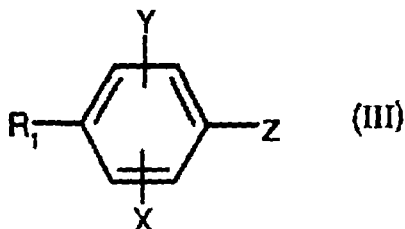


en la cual X, Y, n, R₂ y R₃ son tal como se definieron para (I), siendo luego reducido dicho compuesto (I') en condiciones selectivas;

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:



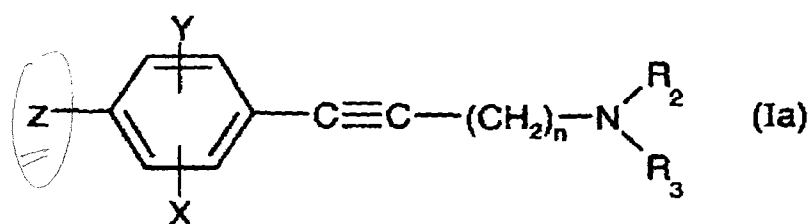
en la cual R₁, X e Y son tal como se definieron para (I) y Z representa un átomo de bromo, de yodo o un grupo trifluorometilsulfonato (triflato u OTf).

9. 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 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 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.

10. Procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual A representa el grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ caracterizado porque se efectúa una hidrogenación del compuesto (I) en el cual A representa un grupo $-\text{CH}=\text{CH}-$ ó $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

11. Compuestos de fórmula (Ia):

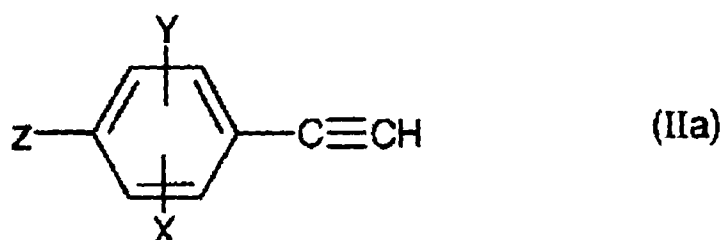


en la cual:

- 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;
- Z representa un átomo de bromo, de yodo o un triflato;
- n es igual a 1 ó 2;
- R₂ representa un (C1-C4)alquilo;
- R₃ representa un (C5-C7)cicloalquilo.

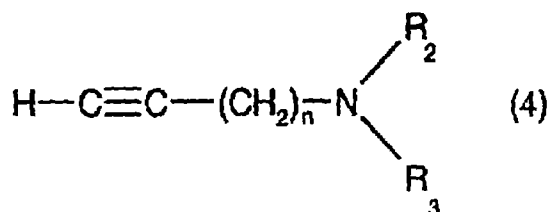
12. Procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque:

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

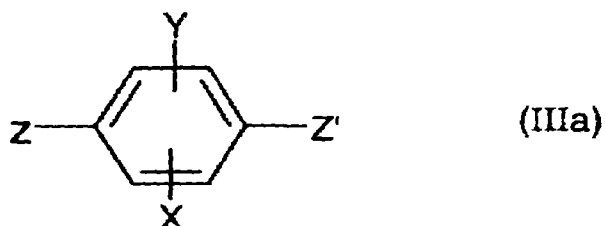


en la cual X e Y son tal como se han definido para (I) y Z representa un átomo de bromo, de yodo u OTf, el formaldehído y la amina (1) HNR_2R_3 ;

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

231

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.

13. Composición farmacéutica que contiene a modo de principio activo un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

14. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 13 que contienen 25 a 75 mg de principio activo por unidad de dosaje.

15. Utilización de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento destinado a tratar las enfermedades asociadas con la inmunosupresión.

16. Utilización de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento destinado a oponerse a la proliferación celular.

17. Utilización de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento destinado a tratar los trastornos del ritmo cardíaco.



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 12 11 2004

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

A handwritten signature in black ink, which appears to read 'M. Planche', is written over a horizontal line.

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE

26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

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

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES **11 JUIN 1999**
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL **9907396**
DÉPARTEMENT DE DÉPÔT **31 INPI TOULOUSE**
DATE DE DÉPÔT **11 JUIN 1999**

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

SANOFI-SYNTHELABO
195, route d'Espagne
31036 Toulouse cedex

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention ☐ demande divisionnaire
☐ certificat d'utilité ☐ transformation d'une demande de brevet européen

☒ demande initiale
☐ brevet d'invention

n° du pouvoir permanent références du correspondant téléphone
PG06744 1134D/JM/LS/CvE 0561162296

Établissement du rapport de recherche

☒ différé ☐ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance ☐ oui ☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

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

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

SANOFI-SYNTHELABO

Forme juridique

S.A.

Nationalité (s) Française

Adresse (s) complète (s)

174, Avenue de France
75013 PARIS

Pays

FRANCE

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs ☐ oui ☒ non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES ☐ requise pour la 1ère fois ☐ requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine numéro date de dépôt nature de la demande

7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n° date n° date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire)

Josiane MERLIER

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

M.H. MEIGE

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

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

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg

75800 Paris Cédex 08

Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

1134D/JM/LS/CVE

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

99 07396.

TITRE DE L'INVENTION :

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

LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

SANOFI-SYNTHELABO

174, Avenue de France

75013 PARIS

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

1 - BOIGEGRAIN Robert

Chemin de Péret

34820 ASSAS

FRANCE

5 - LAIR Pierre

15, impasse des Chevreuils

31120 GOYRANS

FRANCE

2 - BOURRIE Bernard

Les Hauts de Saint Gély

138, rue des Kermes

34980 ST GELY DU FESC

FRANCE

6 - NISATO Dino

2, rue de Terre Rouge

34680 ST GEORGES D'ORQUES

FRANCE

3 - CASELLAS Pierre

10, rue Carl Von Linne

La Colombe

34090 MONTPELLIER

FRANCE

7 - PAUL Raymond

75, rue des Chanterelles

34980 ST GELY DU FESC

FRANCE

4 - HERBERT Jean-Marc

10, rue de l'Amandier

31170 TOURNEFEUILLE

FRANCE

8 - VERNIERES Jean-Claude

Rue Sabatier Garat

31600 MURET

FRANCE

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

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



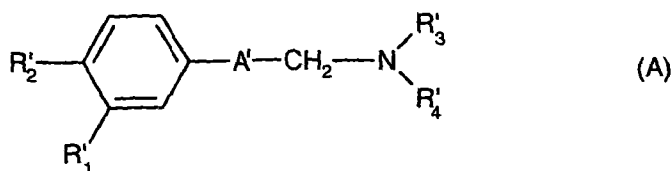
Josiane MERLIER

10 juin 1999

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

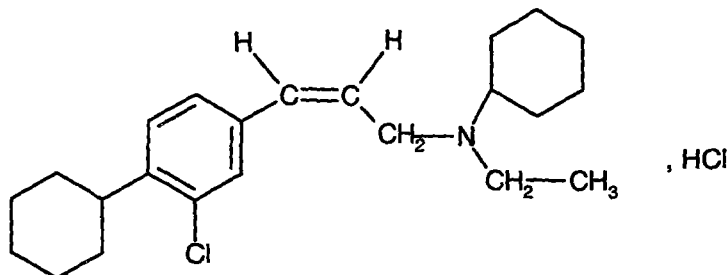
- Les récepteurs sigma ont été mis en évidence à l'aide de plusieurs ligands. En premier lieu, on peut citer des composés opiacés, les 6,7-benzomorphans ou SKF-10,047, plus particulièrement le composé chiral (+) SKF-10,047 (W. R. Martin *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1976, 197, 517-532 ; B. R. Martin *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1984, 231, 539-544). Parmi ces composés, les plus utilisés sont la (+) *N*-allylnormétazocine ou (+) NANM et la (+) pentazocine. Un neuroleptique, l'halopéridol, est également un ligand des récepteurs sigma, ainsi que le (+) 3-(3-hydroxyphényl)-1-propylpipéridine ou (+) 3-PPP (B. L. Largent *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1984, 81, 4983-4987).
- Le brevet US 4,709,094 décrit des dérivés de la guanidine très actifs comme ligands spécifiques des récepteurs sigma, plus particulièrement on peut citer la di-(*O*-tolyl) guanidine ou DTG. La distribution anatomique des récepteurs sigma dans le cerveau a été étudiée par autoradiographie, après marquage de ces récepteurs par la DTG selon E. Weber *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1986, 83, 8784-8788, ainsi que par les ligands (+) SKF-10,047 et (+) 3-PPP selon B. L. Largent *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. USA 1986, 238, 739-748. L'étude par autoradiographie a permis d'identifier nettement les récepteurs sigma du cerveau et de les distinguer des autres récepteurs des opiacés, ainsi que ceux de la phencyclidine. Les récepteurs sigma sont particulièrement abondants dans le système nerveux central et concentrés dans le tronc cérébral, le système limbique et les régions impliquées dans la régulation des émotions. On trouve également des récepteurs sigma dans différents tissus périphériques. On distingue au moins deux types de récepteurs sigma : les récepteurs sigma-1 et les récepteurs sigma-2. Les ligands de type (+) SKF-10,047 se fixent sélectivement sur les récepteurs sigma-1 alors que d'autres ligands comme la DTG, l'halopéridol ou la (+) 3-PPP présentent une grande affinité à la fois pour les récepteurs sigma-1 et sigma-2.

Le brevet EP 461 986 décrit des composés de formule :



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

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



5

également appelé SR 31747A, a particulièrement été étudié. On pourra se référer par exemple à Biological Chemistry 1997, 272 (43), 27107-27115 ; Immunopharmacology and Immunotoxicology 1996, 18 (2), 179-191. Le SR 31747A ainsi que tous les composés de formule (A) ont cependant une propriété spécifique qui pourrait être
10 considérée comme un inconvénient. Il s'agit d'une propriété apparaissant lors de la métabolisation : la dépendance au cytochrome nommé CYP 2D6.

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

Le métabolisme oxydatif montre des variations importantes selon les individus et les
15 races. Les recherches effectuées ces 15 dernières années ont montré que les variations de l'expression fonctionnelle de la famille du cytochrome P450 (CYP) multigénique est à l'origine de ces différences. Seulement quelques isoformes du cytochrome P450 parmi celles déjà caractérisées chez l'homme ont un rôle dans le métabolisme oxydatif des médicaments. On pourra se référer à Xenobiotica, 1986, 16,
20 367-378. Jusqu'à présent les CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 2C19, CYP 2E1 et CYP 3A4 ont été identifiés pour leur importance clinique. Actuellement, on estime que les CYP 3A4, CYP 2D6 et CYP 2C9 sont responsables à eux seuls (et à des degrés variables) de 90% du métabolisme d'oxydation des médicaments. Bien que l'expression fonctionnelle de ces isoformes soit régulée et influencée par un bon
25 nombre de facteurs environnementaux, physiologiques, les facteurs génétiques ont l'influence la plus marquée, ce qui souligne le rôle important que joue le polymorphisme dans l'oxydation des médicaments. Un certain nombre de ces polymorphismes ont été étudiés (particulièrement ceux du CYP 2C19 et du CYP 2D6). Plus particulièrement, l'importance clinique du polymorphisme du CYP 2D6 dans la 4-
30 hydroxylation de la debrisoquine a été démontrée (Clin. Pharmacol. Ther. 1991, 50, 233-238). Le polymorphisme génétique du CYP 2D6 est responsable du métabolisme

problématique de plus de 30 médicaments importants et affecte jusqu'à 10% de la population caucasienne (métaboliseurs lents). Il a été maintenant montré que cette isoforme contrôle la biotransformation de médicaments comme les anti-arythmiques, les β -bloquants, les anti-hypertenseurs, les antianginaux, les neuroleptiques et les antidépresseurs. A part quelques exceptions, ces médicaments sont utilisés en médecine psychiatrique et cardio-vasculaire pour le traitement à long terme.

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

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

Les études cliniques menées sur le SR 31747A ont montré que la principale réaction d'oxydation est la 3-hydroxylation du groupe cyclohexyle, catalysée par le CYP 2D6. *In vivo*, les études cliniques menées sur des "métaboliseurs lents et rapides" ont permis de confirmer le rôle déterminant du CYP 2D6 dans l'élimination du SR 31747A.

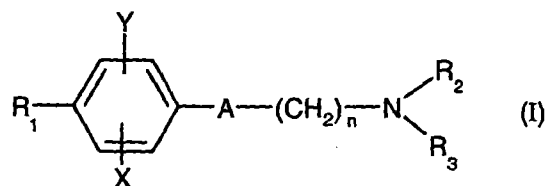
Il a été maintenant trouvé, selon la présente invention, de nouveaux dérivés du benzène affins pour les récepteurs sigma notamment ceux du système nerveux périphérique, pourvus d'une activité immunosuppressive mais ayant un taux de métabolisation beaucoup plus bas et/ou une implication nulle ou plus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

Les composés selon l'invention ont également une activité antitumorale, notamment ils inhibent la prolifération des cellules cancéreuses.

Par ailleurs, ces nouveaux composés se sont révélés avoir une activité dans le domaine cardiovasculaire, plus particulièrement sur le contrôle du rythme cardiaque.

Les composés selon l'invention ont également une activité sur l'apoptose.

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



dans laquelle :

- 5 - A représente un groupe choisi parmi les suivants :

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

- n est égal à 1 ou 2 ;

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

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

- R₁ représente un groupe cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe phényle monosubstitué ou disubstitué par un atome de fluor ou de chlore ou par un groupe méthoxy ; un groupe cycloheptyle, *tert*-butyle, dicyclopropylméthyle, bicyclo[3.2.1]octanyle, 4-tétrahydropyranyle, 4-tétrahydrothiopyranyle ou adamantyle 1 ou 2 ; ou R₁ représente un groupe phényle étant entendu que dans ce cas X et Y sont différents de l'hydrogène ;

- 15 - R₂ représente un (C₁-C₄)alkyle éventuellement substitué par un groupe trifluorométhyle ;
- 20 - R₃ représente un (C₅-C₇)cycloalkyle ;

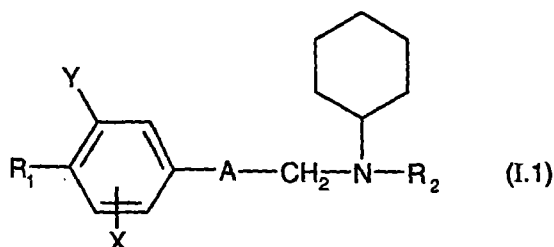
et les sels d'addition de ces composés avec des acides, ainsi que leurs solvats et hydrates.

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

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

- 25 carbone.

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



dans laquelle :

- A représente un groupe choisi parmi les suivants :



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

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

- 5 - R_1 représente un cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe phényle substitué par un atome de chlore, un groupe méthoxy ou un ou deux atomes de fluor ; un groupe *tert*-butyle ou adamantyle 1 ou 2 ; ou R_1 représente un groupe phényle étant entendu que dans ce cas X et Y représentent tous les deux un atome de chlore ;
- 10 - R_2 représente un (C_2-C_3) alkyle ;
et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates.

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

- 15 composés de formule (I.1) dans lesquels X représente un atome de chlore et Y représente un atome d'hydrogène ou de chlore et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates. Particulièrement, on préfère les composés de formule (I.1) dans lesquels R_1 représente le groupe 3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyle ou 3,3-diméthylcyclohexyle ou
- 20 4,4-diméthylcyclohexyle, un groupe phényle monosubstitué ou disubstitué par un atome de fluor ou substitué en position 4 par un atome de chlore ; ou un groupe adamantyle 1 ou 2 ; et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates. Parmi ces derniers composés, on préfère tout particulièrement ceux dans lesquels R_1 représente
- 25 un groupe 4,4-diméthylcyclohexyle.

Particulièrement préférés sont les composés suivants :

- [(Z)-3-(4-Adamantan-2-yl-3-chlorophényl)propèn-2-yl]cyclohexyléthylamine ;
 - [(Z)-3-(4-Adamantan-2-ylphényl)propèn-2-yl]cyclohexyléthylamine ;
 - [(Z)-3-[4-(4,4-Diméthylcyclohexyl)-2-chlorophényl]propèn-2-yl]cyclohexyléthylamine ;
 - 30 - [(Z)-3-(4-Adamantan-1-yl-3-chlorophényl)propèn-2-yl]cyclohexyléthylamine ;
 - [(Z)-3-(4-Adamantan-2-yl-3,5-dichlorophényl)propèn-2-yl]cyclohexyléthylamine ;
 - [(Z)-3-(4-Adamantan-2-yl-3,5-dichlorophényl)propèn-2-yl]cyclohexyl(2-méthyléthyl)amine ;
- ainsi que leurs sels avec des acides pharmaceutiquement acceptables, leurs solvats et
- 35 hydrates.

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

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

Parmi les sels des composés de formule (I), on préfère tout particulièrement les chlorhydrates.

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

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

La présente invention comprend les composés de formule (I) sous forme d'isomères purs mais également sous forme de mélange d'isomères en proportion quelconque. Les composés (I) sont isolés sous forme d'isomères purs par les techniques classiques de séparation : on pourra utiliser, par exemple des recristallisations fractionnées d'un sel du racémique avec un acide ou une base optiquement active dont le principe est bien connu ou les techniques classiques de chromatographies sur phase chirale ou non chirale, par exemple, on pourra utiliser la séparation sur gel de silice ou silice greffée C₁₈ en éluant avec des mélanges tels que solvants chloré/alcool. Les composés de formule (I) ci-dessus comprennent également ceux dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène, de carbone ou d'halogène, notamment de chlore ou de fluor ont été remplacés par leur isotope radioactif par exemple le tritium ou le carbone-14. De tels composés marqués sont utiles dans des travaux de recherche, de métabolisme ou de pharmacocinétique, dans des essais biochimiques en tant que ligand de récepteurs.

Les groupes fonctionnels éventuellement présents dans la molécule des composés de formule (I) et dans les intermédiaires réactionnels peuvent être protégés, soit sous forme permanente soit sous forme temporaire, par des groupes protecteurs qui

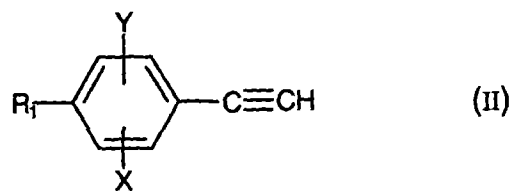
assurent une synthèse univoque des composés attendus. Les réactions de protection et déprotection sont effectuées selon des techniques bien connues de l'homme de l'art. Par groupe protecteur temporaire des amines, alcools, phénolthiols ou des acides carboxyliques on entend les groupes protecteurs tels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

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

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

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

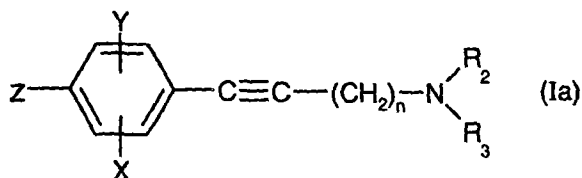
a) soit, si $n = 1$, on effectue une réaction de Mannich entre le dérivé phénylacétylénique de formule :



15

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

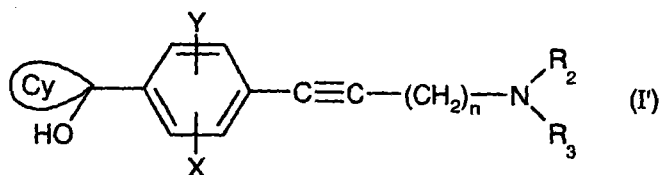
b) soit on effectue un couplage de Suzuki entre le composé de formule :



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

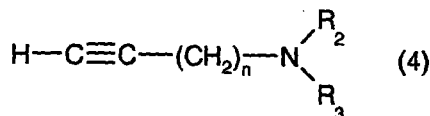
- c) soit lorsque R_1 représente un groupe cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe cycloheptyle, 4-tétrahydropyranyle, 4-tétrahydrothiopyranyle ou adamantyle, on effectue un couplage entre le composé (Ia) dans lequel Z représente un atome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

base pour obtenir intermédiairement le composé de formule :



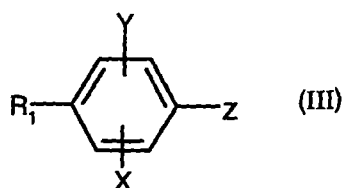
dans laquelle X, Y, n, R₂ et R₃ sont tels que définis pour (I) ; ledit composé (I') étant ensuite réduit dans des conditions sélectives ;

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



5

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



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

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

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

- 20 A l'étape 1a du procédé selon l'invention, on procède à chaud, de préférence à une température comprise entre 80 et 90°C, dans un solvant polaire tel que le 1,2-diméthoxyéthane ou le 1,4-dioxane. Pour faciliter la réaction de condensation, on peut utiliser un catalyseur par exemple un sel métallique tel que le chlorure de cuivre II ou le chlorure de cuivre III.
- 25 A l'étape 1b du procédé, le couplage de Suzuki est de préférence effectué entre un composé (Ia) dans lequel Z représente OTf et le dérivé boronique (2) de formule

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

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

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

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

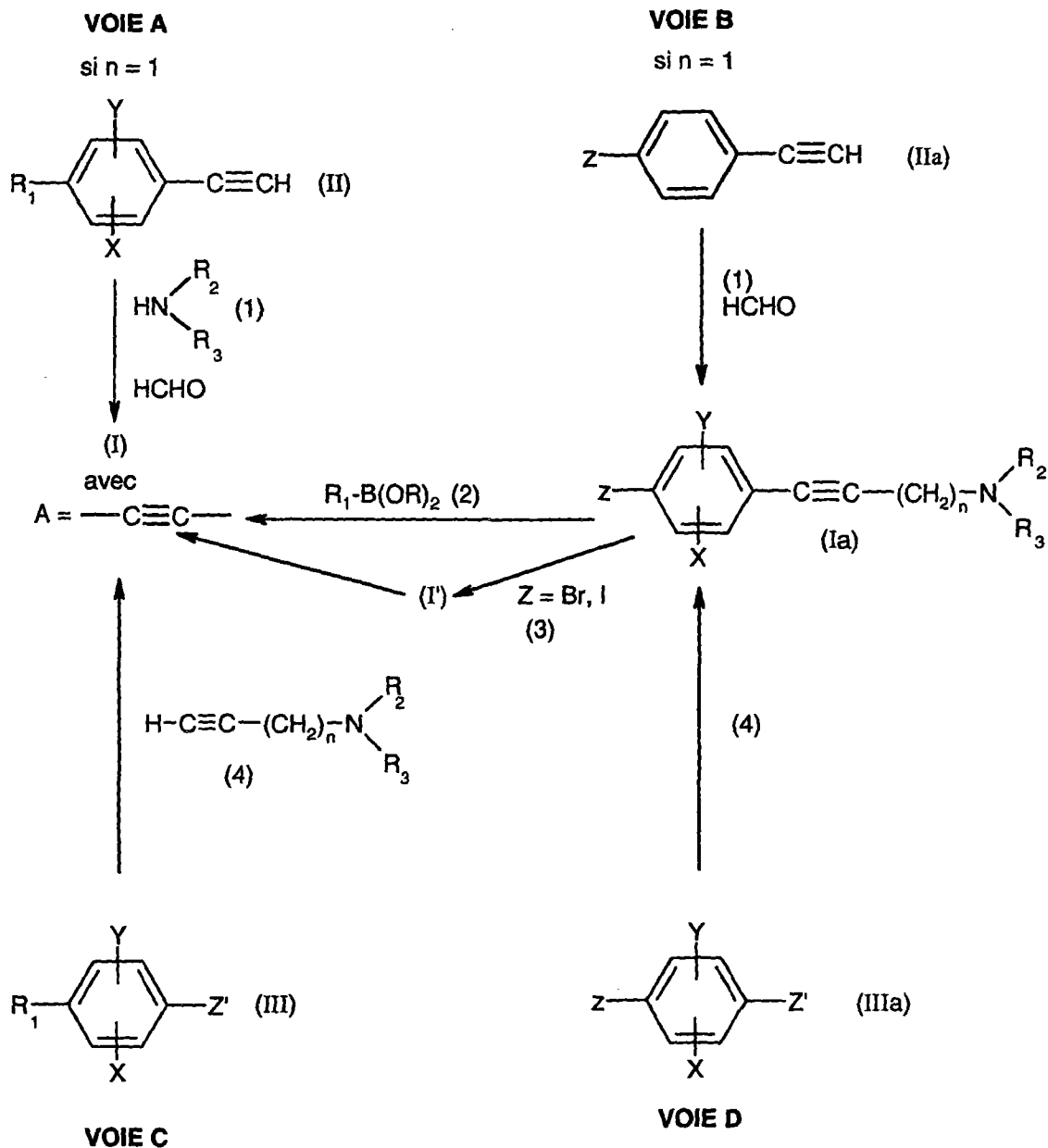
1993, 58, 7368-7376 et 1998, 63, 1109-1118 ; Syn. Lett. 1995, 1115-1116 et Synthesis, 1987, 981.

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

- Pour préparer les composés (I) dans lesquels A représente le groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ l'hydrogénation est en général réalisée dans un alcool par exemple l'éthanol, en présence d'un catalyseur comme l'oxyde de platine ou de préférence le palladium sur
- 15 charbon.
- Pour les techniques de réduction des alcènes et alcynes utilisées ci-dessus, on pourra se référer à "Catalytic Hydrogenation. Techniques and Applications in Organic Chemistry", Robert L. Augustine, 1965, Marcel Dekker, Inc. New-York.

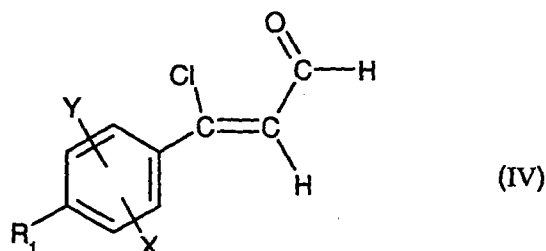
Le procédé général de préparation des composés (I) dans lesquels A représente le groupe acétylénique $-\text{C}\equiv\text{C}-$ est décrit dans le SCHEMA 1 ci-après :

SCHEMA 1



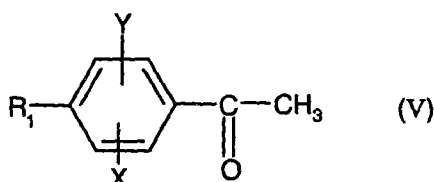
- Dans le SCHÉMA 1, $\text{A} = \text{---C}\equiv\text{C---}$, et X, Y, n, R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis pour (I), R représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou aryle, Z représente un atome de brome, d'iode ou un triflate et Z' représente un triflate lorsque Z représente un brome ou un iode sinon Z' représente un atome de brome ou d'iode. L'importance de
- 5 la nature des substituants Z et Z' dans la réaction de couplage décrite VOIE D sera détaillée dans ce qui suit.

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



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

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



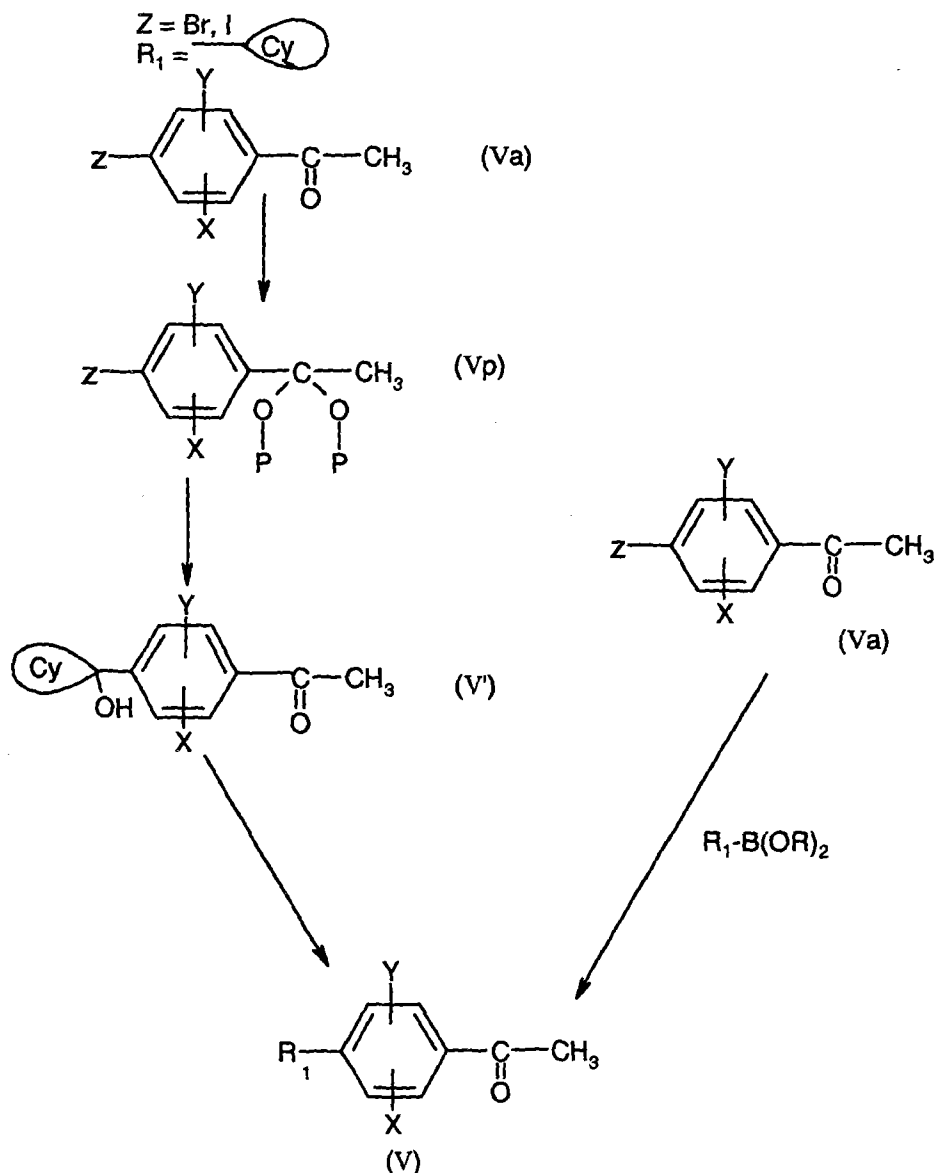
dans laquelle X, Y et R₁ sont tels que définis pour (I), par action d'un complexe de Vilsmeier. On utilise par exemple le chlorure de (chlorométhylène)diméthylammonium, complexe de Vilsmeier commercial, ou un complexe de Vilsmeier obtenu à partir d'une formamide disubstituée combinée avec le chlorure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

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

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

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

SCHEMA 2

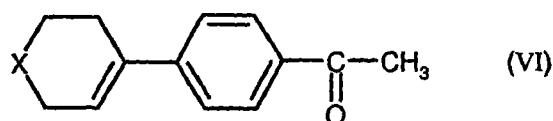


Dans le SCHEMA 2, X, Y et R₁ sont tels que définis pour (I), Cy est tel que défini
 5 précédemment pour (I'), Z représente un atome de brome, d'iode ou OTf, R
 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou aryle et P représente un
 groupe protecteur de la fonction cétone comme un méthyle.
 Les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

d'un acide comme l'acide *para*-toluènesulfonique. On obtient ainsi le composé (Vp) que l'on fait réagir sur la cétone  dans les conditions décrites pour le

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

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

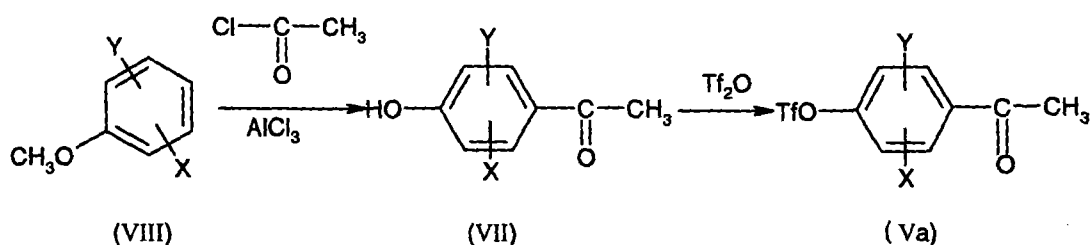


- dans laquelle $X = O$ ou $-C(CH_3)_2$ qui conduira, après protection préalable de la fonction cétone, hydrogénation par exemple en présence de palladium sur charbon dans le méthanol, suivie de la déprotection de la fonction cétone, au composé (V) souhaité.

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

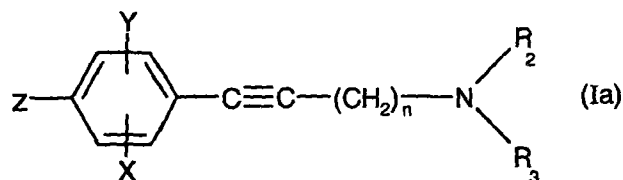
- Les composés (Va) sont commerciaux ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme du métier.
- 20 Par exemple, dans le cas où Z représente un triflate, le composé (Va) peut être préparé comme présenté dans le SCHEMA 3 :

SCHEMA 3



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

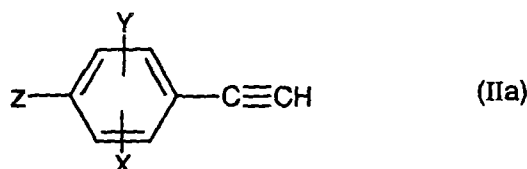
Selon un autre de ses aspects, la présente invention a également pour objet les composés de formule (Ia) :



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

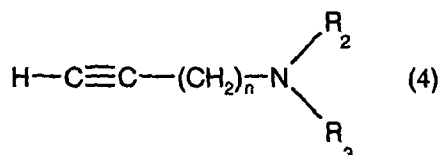
La présente invention concerne également un procédé pour la préparation des dérivés (Ia) caractérisé en ce que :

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



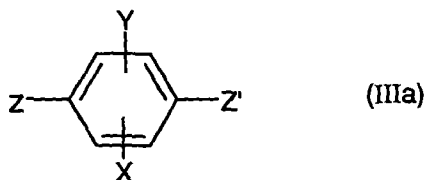
dans laquelle X et Y sont tels que définis pour (I) et Z représente un atome de brome, d'iode ou OTf, le formaldéhyde et l'amine (1) HNR₂R₃;

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



15

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



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

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

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

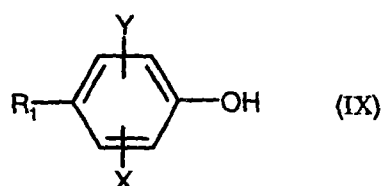
25

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

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

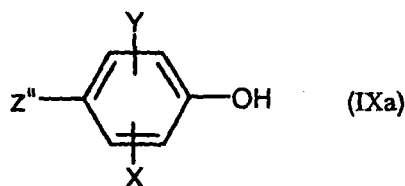
Les composés (III) dans lesquels $Z = \text{OTf}$ sont obtenus classiquement à partir des

- 10 alcools correspondants de formule :



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

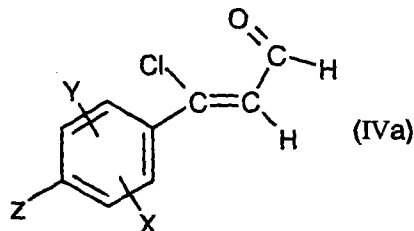
Les alcools (IX) sont eux-mêmes obtenus à partir des composés de formule :



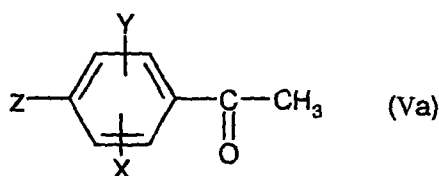
15

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

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



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



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

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'études biochimiques et pharmacologiques. Les composés de formule (I) ainsi que leurs sels, hydrates et solvats pharmaceutiquement acceptables se lient spécifiquement aux récepteurs sigma, notamment à ceux du système nerveux périphérique, appelés également récepteurs sigma-2.

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

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

Les composés selon l'invention ont également été essayés dans des tests d'activité immunosuppressive exposés ci-après.

Les ligands D-galactosamine, SEB, LPS, proviennent de chez Sigma Chemical Co (St Louis, MO). Le SEB contient 0,00029% d'endotoxin, pourcentage déterminé par le test "limulus amoebocyte lysate" (Bioproduct, Walkersville, MD). Ces ligands sont dissous

dans une solution tampon de sel de phosphate ; les composés selon l'invention sont dissous dans une solution contenant 5% d'éthanol, 5% de Tween 80 et 90% d'eau.

Les souris utilisées sont des souris femelles Balb/C âgées de 6 à 8 semaines, provenant de l'élevage Charles River (France) et des souris femelles C57BL/6 et

- 5 B6D2F1 âgées de 8 semaines provenant de l'élevage IFFA CREDO (Domaine des Oncins, BP 0109, 69592 L'Arbresle Cedex, France). On fait jeûner les souris pendant les 7 jours précédant le début du traitement.

Détermination des cytokines : on injecte 5 souris avec les composés ou le solvant seul, par voie intrapéritonéale 30 minutes avant le LPS (10 µg/souris par voie intraveineuse)

- 10 ou par voie orale 1 heure avant. On prélève des échantillons de sang par ponction rétro-orbitaire, 1 heure 30 minutes après l'injection de LPS. On centrifuge les échantillons et prélève le sérum. Le sérum est stocké à -80°C avant analyse. On détermine les taux de TNF-α et IL-10 grâce au kit ELISA (Genzyme, Cambridge). Les essais sont menés d'après les instructions figurant dans la notice d'utilisation.

- 15 Choc mortel : on administre à 10 animaux, les composés par voie intrapéritonéale. 30 minutes après, on leur administre le SEB (*Staphylococcus enterotoxin B*, Sigma St. Louis, MO) à raison de 10µg/souris par voie intraveineuse, la D-galactosamine (20 mg/souris, par voie intrapéritonéale).

La mort est constatée 48 heures après.

- 20 Maladie GVH (Graft-Versus-Host) ou réaction du greffon contre l'hôte : on injecte les composés à tester ou le solvant uniquement (pour contrôle) à des souris femelles B6D2F1 (H2^d x H2^d) par voie intrapéritonéale. 4 heures après, on leur injecte 7,5 x 10⁷ cellules mononucléaires de rate C57BL/6 (H2^b) pour amorcer la GVH. Tous les animaux sont sacrifiés 8 jours après la greffe et on mesure la prise de poids de leur
- 25 rate causée par la GVH.

L'indice suivant est calculé : $I = \frac{\text{poids de la rate (exp)}/\text{poids de la rate (contr)}}{\text{poids de l'animal (exp)}/\text{poids de l'animal (contr)}}$

Les résultats sont exprimés comme suit : $PS = \frac{I_{\text{exp}} - 1}{I_{\text{contr}} - 1}$

Mesure de la prolifération des cellules T : Des suspensions cellulaires sont préparées à partir de rates de souris Balb/C. Les globules rouges sont tout d'abord lysés au cours d'un choc hypotonique court réalisé avec de l'eau distillée stérile. Les cellules restantes (les globules blancs) sont lavés deux fois avec le milieu de culture (RPMI

30 1640 contenant 2% de sérum de veau foetal inactivé par la chaleur, 2mM de L-glutamine, 1mM de pyruvate de sodium, 100 UI/ml de pénicilline, 100 µg/ml de streptomycine et 15 mM de PIPES) préalablement ajusté à pH 6,6. La viabilité

cellulaire, déterminée au moyen de la technique du bleu trypan excède toujours 95% par cette méthode de préparation.

- Les splénocytes, à la concentration de 4×10^5 cellules / ml, sont cultivés avec les produits à tester, dans des plaques 96 puits à fond plat (Falcon, Becton Dickinson, Lincoln Park, NJ) en présence de 2 µg/ml de SEB. Quatre puits sont effectués pour chaque concentration de produits à tester. L'incubation est réalisée à 37°C dans une étuve pour culture cellulaire (atmosphère : 95% d'air + 5% de CO₂) pendant 4 jours. 2 µCi de thymidine tritiée (Amersham, Les Ullis, France) sont alors ajoutés à chaque puits de la culture. Quatre heures après, les cellules sont récupérées sur un filtre en fibre de verre (Filtermat A, Wallac, Turku, Finland) au moyen d'un skatron (Pharmacia LKB, Piscataway, NJ). La radioactivité incorporée et fixée sur le filtre est mesurée dans un compteur à scintillation liquide adapté (Betaplate, Pharmacia LKB).

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

- Les composés selon l'invention ont également fait l'objet de tests montrant leur capacité à inhiber la prolifération de cellules tumorales et cancéreuses.

- Mesure de la prolifération des cellules MDA/MB231 (cancer du sein hormono-indépendant). Les cellules MDA/MB231 sont entretenues *in vitro* par passages successifs dans le milieu DMEM (Gibco Laboratories, Grand Island, NY) contenant 10% de sérum de veau foetal inactivé par la chaleur, 1mM de pyruvate de sodium, 100 UI/ml de pénicilline et 100µg/ml de streptomycine.

- Pour la mesure de prolifération, les cellules, à la concentration de 2×10^4 /ml, sont cultivées avec les produits à tester dans le milieu RPMI 1640 contenant 10µg/ml d'insuline bovine (Sigma) et 10µg/ml d'apotransferine (Sigma), dans des plaques 96 puits à fond plat (Falcon, Becton Dickinson, Lincoln Park, NJ). Trois puits sont effectués pour chaque concentration de produits à tester. L'incubation est réalisée à 37°C dans une étuve pour culture cellulaire (atmosphère : 95% d'air + 5% de CO₂) pendant 4 jours. 2µci de thymidine tritiée (Amersham, Les Ullis, France) sont alors ajoutés à chaque puits de la culture. Vingt quatre heures après, les cellules sont décollées au moyen de trypsine-EDTA (Gibco) et récupérées sur un filtre en fibre de verre (Filtermat A, Wallac, Turku, Finland) au moyen d'un skatron (Pharmacia LKB, Piscataway, NJ). La radioactivité incorporée et fixée sur le filtre est mesurée dans un compteur à scintillation liquide adapté (Betaplate, Pharmacia LKB).

- Les composés selon l'invention ont également fait l'objet de tests démontrant leur intérêt dans le domaine cardiovasculaire.

Les effets antiarythmiques des composés selon l'invention ont été testés sur les arythmies de reperfusion chez le rat anesthésié. L'expérimentation a été réalisée sur des rats normotendus mâles, Sprague Dawley, pesant de 250 à 300 g. Ces animaux proviennent de l'élevage IFFA CREDO. Les animaux sont maintenus dans des conditions de laboratoire standard se nourrissent avec de la nourriture standard : AO4 (UAR). L'eau est fournie *ad libitum*.

La technique d'occlusion et de reperfusion utilisée, dans cette étude, correspond aux méthodes décrites par Manning *et al.* (Circ. Res. 1984, 55, 545-548) et Kane *et al.* (Br. J. Pharmacol. 1984, 82, 349-357), légèrement modifiées.

- 10 Les animaux ont été anesthésiés au pentobarbital sodique à 60 mg/kg par voie intrapéritonéale, trachéotomisés et ventilés avec de l'air ambiant (respirateur Harward). Un cathéter (PE10) a été placé dans la veine jugulaire pour l'injection intraveineuse des produits à tester. Des aiguilles hypodermiques ont été placées aux quatre pattes de l'animal pour enregistrer l'électrocardiogramme (ECG), le plus souvent DII (Gould
- 15 ES1000 ou sur un polygraphe Astromed 7400). Après avoir réalisé une thoracotomie, un fil a été placé sur l'artère coronaire descendante antérieure gauche, près de son origine, pour préparer la ligature de l'artère. Les deux extrémités du fil sont passées à travers un tube en plastic, qui est placé sur la surface du coeur, juste au dessus de l'artère coronaire. L'occlusion de l'artère coronaire a été réalisée en exerçant une
- 20 tension sur les extrémités du fil durant 5 minutes, et la reperfusion a été réalisée en relâchant la tension. La température de l'animal a été contrôlée et maintenue à 37°C grâce à une couverture homéothermique.

- Pour l'étude de la voie intraveineuse, les produits ont été solubilisés dans un mélange de PEG 400/eau distillée à 75% et injectés 5 minutes avant de réaliser la ligature de la
- 25 coronaire. Les produits ont été injectés dans un volume de 0,1 ml/100 g de rat. Le groupe contrôle a reçu ce solvant.

- Pour l'étude de la voie orale, les produits ont été mis en suspension dans de la méthylcellulose à 0,6%, et administrés par gavage chez l'animal vigile, 120 minutes avant de réaliser la ligature de la coronaire. Les produits ont été administrés dans un
- 30 volume de 1 ml/100 g de rat. Le groupe contrôle a reçu ce véhicule.

Les arythmies suivantes ont été analysées sur l'ECG pendant la période de reperfusion (étude durant 10 minutes), selon les Lambeth Conventions (Cardiovasc. Res., 1988, 22, 447-455):

- extrasystoles ventriculaires (ESV),
- 35 - tachycardie ventriculaire (TV), sachant que la TV est la succession d'au moins quatre ESV,

- fibrillation ventriculaire (FV),
- et mortalité par fibrillation ventriculaire fatale ou par arrêt cardiaque.

Ces arythmies sont exprimées en pourcentage d'animaux présentant l'événement (fréquence).

- 5 Les animaux ont été répartis en groupe de 4 à 10 animaux. Chaque animal n'a reçu qu'une dose de produit.

Par voie intraveineuse comme par voie orale les produits protègent l'animal des arythmies de reperfusion en diminuant ou en supprimant la mortalité et la fréquence des FV. De plus certains produits diminuent et/ ou suppriment la fréquence des TV et

- 10 des ESV, lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse.

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

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

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

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

- On peut utiliser des fractions microsomiales hépatiques humaines qui permettent de métaboliser spécifiquement certains isoformes du cytochrome P450. On pourra se référer à Biochem. Pharmacol. 1988, 37, 4389-4397, qui étudie le taux de

- 20 O-déméthylation du dextrométorphan, réaction métabolique spécifique catalysée par le CYP 2D6.

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

- 25 - On met en première culture des hépatocytes humaines qui sont capables d'effectuer des réactions de phase I et II (la 7-méthoxycoumarin est utilisée comme substrat). Les hépatocytes sont incubés avec le produit selon l'invention pendant 24 heures, en présence ou non de quinidine, inhibiteur puissant et sélectif du CYP 2D6. On pourra se référer à J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 321-332.

Les composés selon l'invention ont particulièrement été étudiés comme suit : le dit composé est incubé avec des fractions microsomiales hépatiques humaines et du NADPH (cofacteur des réactions dépendantes du cytochrome P450) en présence ou non de quinidine. En présence de quinidine (utilisée à 20 fois son K_i selon Biochem.

5 Pharmacol. 1988, 37, 4389-4397) la diminution du nombre de métabolites formés peut être associée à l'inhibition de l'isoforme CYP 2D6, ce qui prouve son implication dans la formation spécifique du métabolite. Ces différents tests ont montré que le CYP 2D6 a une implication nulle ou très faible dans le processus d'oxydation des composés selon l'invention.

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

Les composés de la présente invention sont particulièrement intéressants et pourront être utilisés avantageusement comme médicaments, notamment dans les domaines
15 thérapeutiques où il est souhaitable de réduire l'activité immunologique. On peut citer à titre indicatif et non restrictif : les maladies à composantes auto-immune telles que par exemple, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux, les maladies dues à une démyélinisation comme la sclérose en plaque, la maladie de Crohn, les dermatites atopiques, le diabète ou bien les réactions de rejet de greffes, la réaction du greffon
20 contre l'hôte, les situations de transplantation d'organes ou le psoriasis, ou encore les uvéites auto-immune, la maladie de Behçet et certaines spondylarthropathies.

Les composés selon l'invention peuvent aussi être utilisés en thérapie dans tous les processus pathologiques qui entraînent la prolifération des cellules tumorales. Cette prolifération cellulaire peut être soit hormono-sensible ou hormono-insensible. Plus
25 précisément, des applications cliniques pour lesquelles on peut envisager l'utilisation de ces composés comprennent les maladies découlant d'une prolifération cellulaire, en particulier des glioblastomes, des neuroblastomes, des lymphômes, des myélomes, de la leucémie, des carcinomes du côlon, colorectal, épithélial, hépatique, pulmonaire, mammaire, ovarien, pancréatique ou encore de la prostate. Les composés selon
30 l'invention pourront ainsi être avantageusement utilisés comme agents anti-tumoraux ou agents anti-cancéreux.

Ils pourront également être utilisé dans le domaine cardio-vasculaire, plus particulièrement pour traiter les troubles du rythme cardiaque.

Les composés selon l'invention peuvent également être très intéressants pour leur
35 activité neuroprotectrice ainsi que pour leur activité sur l'apoptose.

L'utilisation des composés selon l'invention pour traiter les maladies ci-dessus mentionnées, ainsi que pour la préparation de médicaments destinés à traiter lesdites maladies fait partie intégrante de l'invention.

La présente invention a donc également pour objet des compositions pharmaceutiques

- 5 contenant un composé selon l'invention ou un sel, solvat ou hydrate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et des excipients convenables.

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

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration

- 10 orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique, rectale ou intraoculaire, les principes actifs de formule (I) ci-dessus, ou leurs sels, solvats et hydrates éventuels, peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou
- 15 le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intranasale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes
- 20 d'administration rectale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades, lotions ou collyres.

Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut varier entre 0,2 et 15 mg par kg de poids du corps et par jour.

Chaque dose unitaire peut contenir de 10 à 300 mg, de préférence de 25 à 75 mg,

- 25 d'ingrédients actifs en combinaison avec un support pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 10 à 1500 mg, de préférence de 25 à 375 mg.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique, tel que la gélatine,

- 30 l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosique, ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

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

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

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

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

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

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

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

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

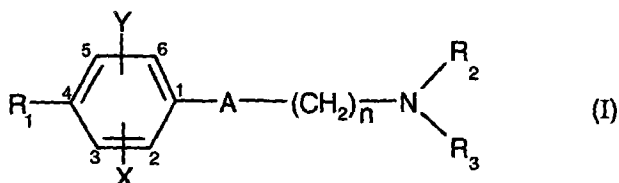
Les PREPARATIONS et EXEMPLES suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Les points de fusion ont été mesurés selon la technique Micro-köfler.

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

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

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



PREPARATION 1

1-Bromo-4-(1,1-diméthoxyéthyl)benzène, composé *Vp*

(Vp) : X = Y = H ; Z = Br ; P = CH₃

- 5 On agite pendant 6 heures à température ambiante un mélange de 19,905 g de 1-(4-bromophényl)éthanone, 101,4 ml de méthanol, 0,22 g d'acide *para*-toluènesulfonique hydraté et 19,9 ml de triméthylorthoformate. On neutralise la solution avec une solution d'hydroxyde de potassium à 1% dans le méthanol et concentre sous pression réduite.
- 10 On reprend l'huile obtenue avec de l'éther de pétrole, élimine le précipité par filtration et évapore le filtrat sous pression réduite. On purifie le composé *IVp* par distillation ; rdt = 96% ; T_{Eb} = 82°C (sous une pression de 0,03 mbar).

PREPARATION 2

15 4,4-Diméthylcyclohexanone, composé 3.1

a) 4,4-Diméthylcyclohex-2-ènone

- A 81 ml de but-3-èn-2-one et 88 ml de 2-méthylpropionaldéhyde dans 450 ml de benzène, on additionne à température ambiante 1 ml d'acide sulfurique concentré, puis chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 13 heures pour éliminer l'eau par entraînement azéotropique. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est lavé avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, puis à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants évaporés sous pression réduite. Après distillation, on isole 31,1 g du composé attendu ; T_{Eb} = 78 °C (sous une pression de 22 mbar).
- 20
 - 25 b) 31,1 g de 4,4-diméthylcyclohex-2-ènone dans 100 ml de pentane, sont hydrogénés en autoclave sous une pression de 5 bar en présence de 1,6 g de palladium sur charbon à 5%. Le mélange réactionnel est filtré et les solvants évaporés sous pression réduite.

PREPARATION 3**4-Bromo-3,5-dichlorophénol, composé IXa.1****a) *N*-(3,5-Dichlorophényl)acétamide**

5 A 100 g de 3,5-dichlorophénylamine dans 3000 ml de chloroforme, on additionne goutte à goutte 200 ml de pyridine, puis 90 ml d'anhydride acétique. On agite le mélange réactionnel pendant 12 heures à température ambiante. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu obtenu est recristallisé dans 1000 ml d'acétate d'éthyle ; F = 182°C.

b) *N*-(4-Bromo-3,5-dichlorophényl)acétamide

10 A 84,86 g de *N*-(3,5-dichlorophényl)acétamide et 34 g d'acétate de sodium dans 420 ml d'acide acétique, on additionne en 6 heures, 21,3 ml de brome dilué dans 82 ml d'acide acétique. Après 12 heures à température ambiante, on chauffe le mélange réactionnel pendant 5 heures à 50°C. On évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu obtenu est recristallisé dans l'isopropanol ; F = 224°C.

15 c) 4-Bromo-3,5-dichlorophénylamine

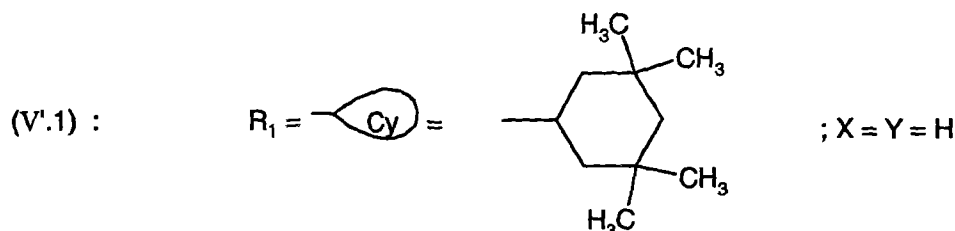
202 g de *N*-(4-bromo-3,5-dichlorophényl)acétamide et 220 g d'hydroxyde de sodium (en solution aqueuse à 50%) dans 670 ml d'éthylèneglycol sont agités pendant 5 heures à 120°C, puis pendant 12 heures à température ambiante. On ajoute 3000 ml d'eau, filtre, sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu obtenu est cristallisé dans le cyclohexane ; F = 132°C.

d) 100 g de 4-bromo-3,5-dichlorophénylamine sont additionnés sous agitation à 5°C à un mélange de 125 ml d'eau et de 90 ml d'acide sulfurique concentré. On ajoute 230 g de glace pilée au mélange réactionnel, puis 29 g de nitrite de sodium dans 70 ml d'eau et laisse le mélange réactionnel 15 minutes sous agitation. On additionne rapidement le mélange réactionnel sur un mélange composé de 280 ml d'acide sulfurique concentré et de 200 ml d'eau porté à 160°C et laisse le mélange réactionnel sous agitation à 160°C pendant 1 heure. On verse le mélange réactionnel sur un mélange eau/glace pilée et extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/dichlorométhane 4/6 (v/v).

¹H RMN : 10,5(s,1H) ; 7,0(s,2H).

PREPARATION 4

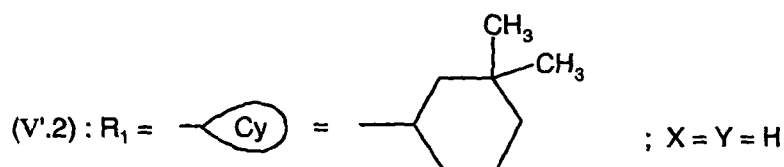
1-[4-(1-Hydroxy-3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V'.1



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

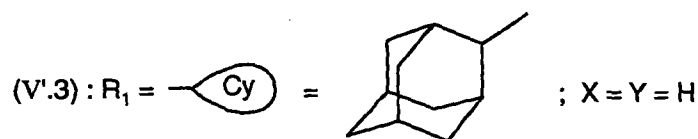
De la même manière, on prépare les composés suivants :

1-[4-(Hydroxy-3,3-diméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V'.2



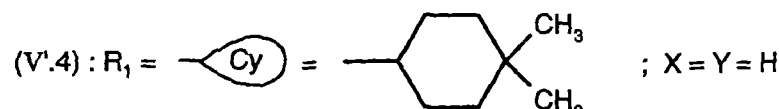
F = 99°C.

20 1-[4-(Hydroxyadamantan-2-yl)phényl]éthanone, composé V'.3



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

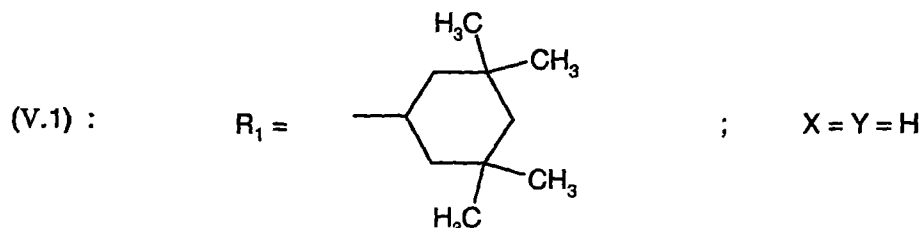
1-[4-(Hydroxy-4,4-diméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V'.4



F = 88°C.

PREPARATION 5

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

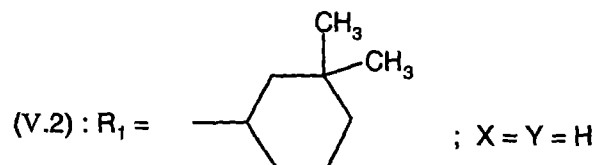


5

- A une solution de 40,45 g de 1-[4-(hydroxy-3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone (composé V'.1) et de 56,21 g d'iodure de sodium dans 230 ml d'acétonitrile anhydre, on additionne 38,1 ml de chlorotriméthylsilane en 45 minutes. Pendant l'addition, on maintient la température entre 35 et 40°C. Après 2 heures d'agitation, on additionne 40 ml d'acétonitrile et 39,4 ml d'acide acétique. Ensuite, on ajoute par portions 29,4 g de zinc en poudre fine, sous agitation et à température ambiante. On chauffe à reflux sous forte agitation pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, on filtre sur célite puis lave avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium. On concentre la phase organique sous pression réduite et purifie l'huile obtenue par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle, 95/5 (v/v) ; rdt = 68% ; F = 54°C.
- 10
- 15

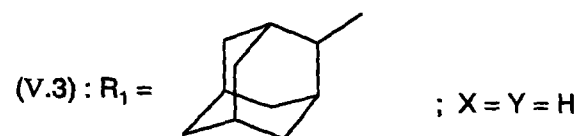
De la même manière, on prépare les composés suivants :

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



- 20 ^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-ylphényl)éthanone, composé V.3



F = 75°C.

PREPARATION 6**1-[4-(4,4-Diméthylcyclohex-1-ényl)phényl]éthanone, composé VI.1**

a) 1-[4-(1,1-Diméthoxyéthyl)phényl]-4,4-diméthylcyclohexanol

A 117 g de 1-bromo-4-(1,1-diméthoxyéthyl)benzène dans 1100 ml de
5 tétrahydrofurane, on additionne à -78°C 328 ml d'une solution 1,6M de butyllithium
dans le cyclohexane et agite le mélange réactionnel à -78°C pendant 2 heures. A cette
même température, on additionne 66 g de 4,4-diméthylcyclohexane en solution dans
210 ml de tétrahydrofurane et agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à -78°C.
Le mélange réactionnel est hydrolysé par ajout de glace pilée. La phase organique est
10 décantée, séchée sur sulfate de sodium et les solvants sont évaporés sous pression
réduite. Le composé obtenu est recristallisé dans 500 ml de n-hexane ; F = 88°C.

b) Sous atmosphère inerte, à 600 ml d'acétonitrile, on additionne 99,32 g de 1-[4-(1,1-
diméthoxyéthyl)phényl]-4,4-diméthylcyclohexanol dans 300 ml de dichlorométhane,
151 g d'iodure de sodium et chauffe le mélange réactionnel à 30°C. On additionne 102
15 ml de chlorure de chlorotriméthylsilane, puis à 65°C on ajoute par portions un
mélange de 300 ml d'acétonitrile et de 47 ml d'acide acétique et agite le mélange
réactionnel pendant 12 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est
filtré et extrait au dichlorométhane. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie
sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate
20 d'éthyle 99/1 (v/v).

PREPARATION 7**1-[4-(4,4-Diméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V.4**

a) 1-(1,1-Diméthoxyéthyl)-4-(4,4-diméthylcyclohex-1-ényl)benzène

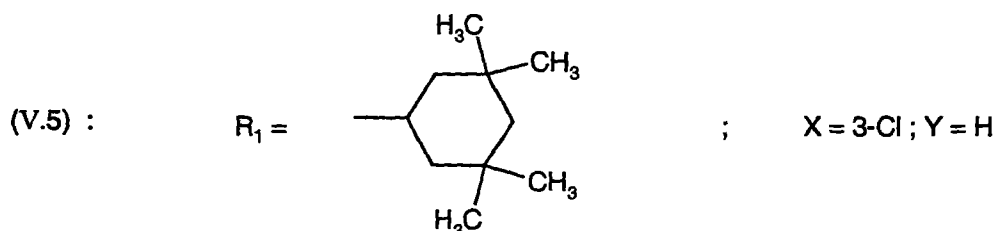
25 On agite pendant 12 heures à température ambiante 36,13 g de 1-[4-(4,4-
diméthylcyclohex-1-ényl)phényl]éthanone (*composé VI.1*) dans 250 ml de méthanol,
en présence de 0,5 g d'acide *para*-toluènesulfonique (APTS) et de 13 ml de triméthyl-
ortho-formiate. Les solvants sont partiellement évaporés sous pression réduite. Une
solution d'hydroxyde de potassium dans le méthanol à 50% est additionnée puis les
30 solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris à l'éther
diisopropylique, puis le solvant est évaporé sous pression réduite.

b) le composé obtenu en a) dans 250 ml de méthanol, est hydrogéné en présence de
3 g de palladium sur charbon à 5%. Le mélange réactionnel est filtré, les solvants sont
évaporés sous pression réduite et le résidu obtenu est repris au dichlorométhane. On
35 laisse le mélange réactionnel sous agitation pendant 12 heures en présence de silice,
filtre, évapore les solvants sous pression réduite et purifie le résidu obtenu par

chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 99/1 (v/v) ; F = 60°C.

PREPARATION 8

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

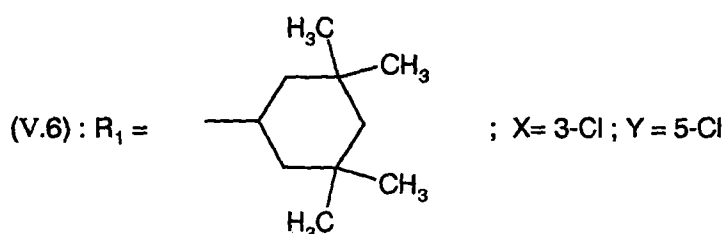


Sous atmosphère inerte, à 350 ml de dichlorométhane on additionne à 0°C 40,25 g de chlorure d'aluminium puis 5 g de 1-[4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone (composé V.1) en solution dans du dichlorométhane. Après 2 heures d'agitation à 0°C

- 10 on fait barboter dans la réaction 17,1 ml de chlore gazeux ($d = 1,565$, mesuré à l'état liquide à -78°C). Après retour à température ambiante, on additionne au mélange réactionnel un mélange eau / glace. On extrait au dichlorométhane, décante, sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et concentre sous pression réduite. On purifie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange
- 15 cyclohexane/dichlorométhane, 7/3 (v/v) ; rdt = 74% ; F = 64°C.

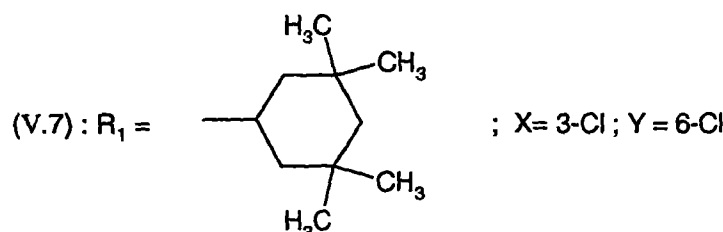
On isole également les composés dichlorés suivants par chromatographie :

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



- $^1\text{H RMN}$: 7,9 (s,1H) ; 7,8 (s,1H) ; 3,9 (m,1H) ; 2,5 (s,3H) ; 2,1 (m,2H) ; 1,2 (m,4H) ;
- 20 1,0 (s,6H) ; 0,9 (s,6H).

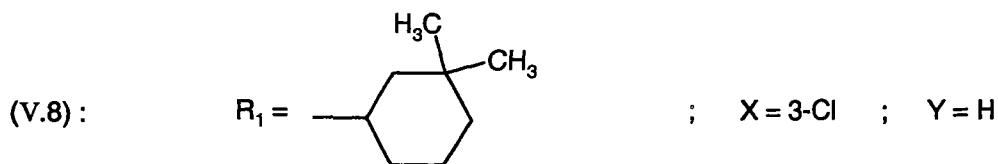
1-[3,6-Dichloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V.7



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

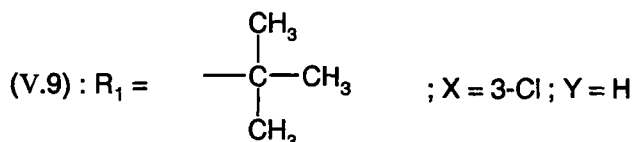
Selon le mode opératoire décrit pour le composé V.5, on isole les composés suivants :

1-[3-Chloro-4-(3,3-diméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V.8



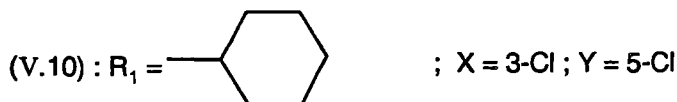
$^1\text{H RMN}$: 7,9 (1H,s) ; 7,8 (d,1H) ; 7,4 (d,1H) ; 3,1 (m,1H) ; 2,5 (s,3H) ; 1,8-1,1 (m,8H) ;
5 0,9 (s,3H) ; 0,8 (s,3H).

1-(3-Chloro-4-*tert*-butylphényl)éthanone, composé V.9

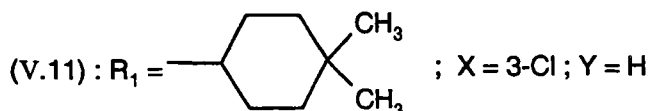


$^1\text{H RMN}$: 7,8 (s,1H) ; 7,7 (d,1H) ; 7,5 (d,1H) ; 2,5 (s,3H) ; 1,4 (s,9H).

10 **1-(3,5-Chloro-4-cyclohexylphényl)éthanone, composé V.10**



1-[3-Chloro-(4,4-diméthylcyclohexyl)phényl]éthanone, composé V.11



$^1\text{H RMN}$: 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) ;
15 0,95(s,3H) ; 0,9(s,3H)

PREPARATION 9

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

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

- 20 Sous atmosphère inerte, à 63,5 ml de 2-chloro-1-méthoxybenzène dans 500 ml de 1,2-dichloroéthane, on additionne 167 g de trichlorure d'aluminium puis on ajoute goutte à goutte 167 g de chlorure d'acétyle en solution dans 200 ml de 1,2-dichloroéthane. On chauffe le mélange réactionnel à 45°C pendant 48 heures. On verse le mélange réactionnel sur un mélange eau/glacé, extrait au dichlorométhane,
- 25 évapore les solvants sous pression réduite et purifie le résidu obtenu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange

cyclohexane/acétate d'éthyle, 90/10 (v/v). On recristallise le *composé VII.1* dans le cyclohexane ; F = 107°C.

PREPARATION 10

Cyclohexyléthylprop-2-ynylamine, *composé (4.1)*

- 5 A 30,3 ml de cyclohexyléthylamine et 29,7 g de carbonate de potassium dans 300 ml d'acétonitrile, on additionne goutte à goutte 20 ml de 3-bromopropyne à 80%. On chauffe le mélange réactionnel à 50°C pendant 12 heures et 6 heures à 80°C. On filtre, évapore les solvants sous pression réduite. Le *composé V.1* est purifié par distillation.
- 10 ¹ H 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).

PREPARATION 11

Cyclohexyléthylbut-3-ynylamine, *composé (4.2)*

a) But-3-yne(4-méthylphényl)sulfonate

- 15 A 36 ml de pyridine, on additionne à 80°C, 74,8 g de chlorure de tosylo. On refroidit le mélange réactionnel à 15°C, puis additionne 25 g de but-3-yn-1-ol. On agite le mélange réactionnel à température ambiante pendant 12 heures puis additionne à 15°C 70 ml d'eau, extrait à l'éther diéthylique puis lave la phase organique avec une solution aqueuses d'acide sulfurique dilué puis avec une solution aqueuse saturée en
- 20 hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et les solvants évaporés sous pression réduite.

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

- b) On chauffe à reflux pendant 12 heures 57,9 g du composé obtenu en a), 21,7 g d'hydrogénocarbonate de sodium, 35,7 ml de cyclohexyléthylamine dans 100 ml de
- 25 diméthylformamide. Le mélange réactionnel est versé sur de l'eau et extrait à l'éther diéthylique. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression réduite. Après distillation, on isole l'amine attendue ; T_{eb} = 92 - 94°C (sous une pression de 13mbar).

30 PREPARATION 12

4-Acétyle-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate, *composé Va.1*

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

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

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

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

De la même manière on prépare les composés suivants :

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

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

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

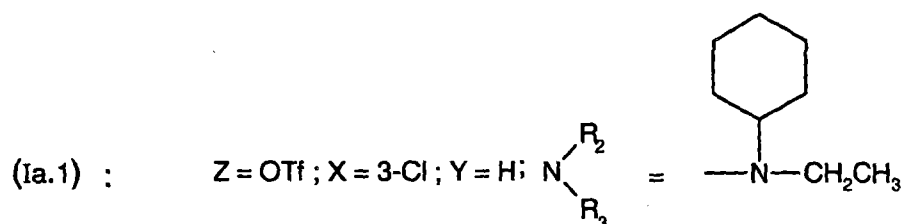
- 10 **4-Bromo-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé IIIa.1** à partir du 4-bromo-2-chlorophénol.

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

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

15 **PREPARATION 13**

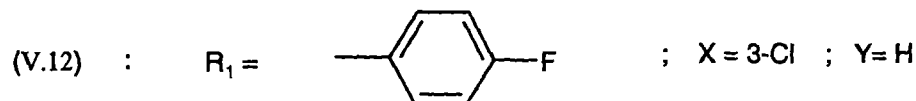
2-Chloro-4-[3-(cyclohexyléthylamino)prop-1-ynyl]phényltrifluorométhanesulfonate, composé Ia.1



- Sous atmosphère inerte, à 4 g de 4-bromo-3-chlorophényltrifluorométhanesulfonate (composé IIIa.1), 0,06 g d'iodure de cuivre, 10 ml de pyridine et 20 ml de triéthylamine, on additionne 2,14 g de cyclohexyléthylprop-2-ynylamine (composé VII.1) puis 0,413 g du catalyseur dichlorobis(triphénylphosphine)palladium VI. On chauffe le mélange réactionnel à reflux pendant 2 heures puis à température ambiante pendant 12 heures. On filtre, évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol variant de 100/0 à 99/1 (v/v). On reprend le composé obtenu avec du dichlorométhane, filtre, évapore les solvants sous pression réduite ; rdt = 76%
- 25 ^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).

PREPARATION 14

1-[3-Chloro-4-(4-fluorophényl)phényl]éthanone, composé V.12



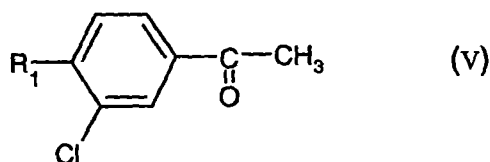
- Sous atmosphère inerte, on agite à 60°C pendant 8 heures 19,7 g de 4-acétyl-2-chlorophényltrifluorométhanesulfonate (composé X.1), 10 g d'acide 4-fluorobenzèneboronique, 2 g de tétrakis(triphénylphosphine)palladium, 17,9 g de carbonate de sodium dans 84,5 ml d'eau, 591 ml de toluène, 200 ml d'éthanol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

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

De la même manière, on prépare les composés V.13 à V.17 présentés dans le TABLEAU 1 suivant :

15

TABLEAU 1



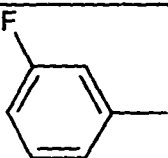
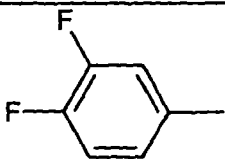
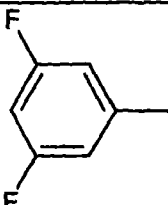
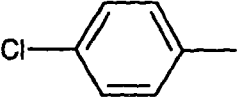
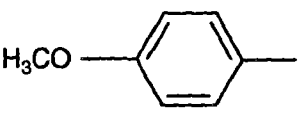
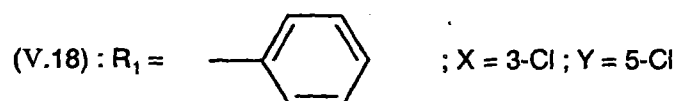
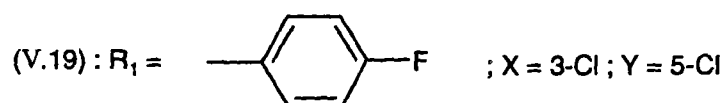
COMPOSE	R_1	$^1\text{H RMN}$
V.13		8,1 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,5 (m,2H) ; 7,2 (m,3H) ; 2,6 (s,3H)
V.14		8,0 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,6 (m,3H) ; 7,3 (m,1H) ; 2,6 (s,3H)
V.15		8,0 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,6 (d,1H) ; 7,4-7,1 (m,3H) 2,6 (s,3H)

TABLEAU 1 (suite 1)

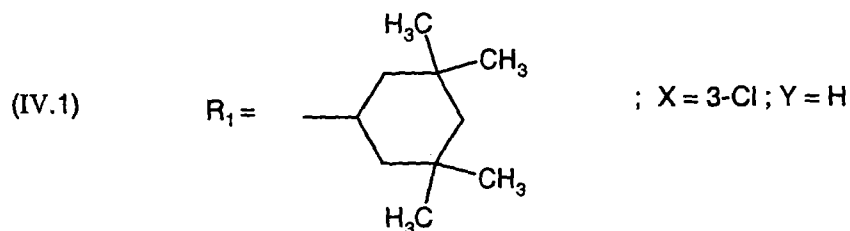
COMPOSE	R ₁	¹ H RMN
V.16		8,0 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,5 (m,5H) ; 2,6 (s,3H)
V.17		8,0 (s,1H) ; 7,9 (d,1H) ; 7,5 (d,1H) ; 7,4 (m,2H) ; 7,0 (m,2H) ; 3,8 (s,3H) ; 2,6 (s,3H)

1-(2,6-Dichlorobiphényl-4-yl)éthanone, composé V.18

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

1-(2,6-Dichloro-4'-fluorobiphényl-4-yl)éthanone, composé V.19

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

10 PREPARATION 15**3-Chloro-3-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]propénal, composé IV.1**

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

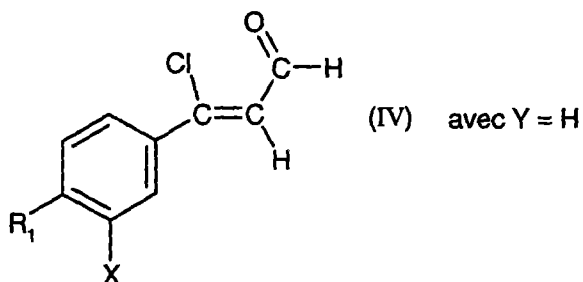
20 pendant 12 heures. On verse le mélange réactionnel sur un mélange eau/glace, puis on ajoute 20 ml d'une solution aqueuse d'éthanoate de sodium à 2,84 M. On lave avec

50 ml d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium et 50 ml d'eau, décante, sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression réduite. On purifie l'huile obtenue par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle, 97/3 (v/v).

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

De la même manière, on prépare les composés IV.2 à IV.17 présentés dans les TABLEAUX 2 et 3 ci-après :

TABLEAU 2



10

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

TABLEAU 2 (suite 1)

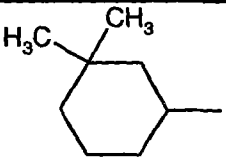
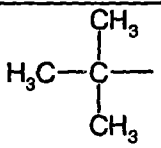
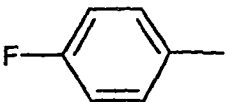
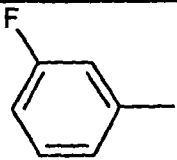
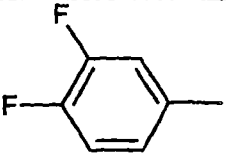
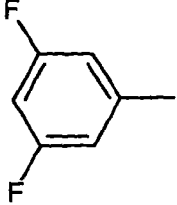
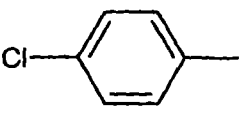
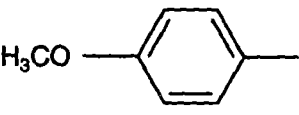
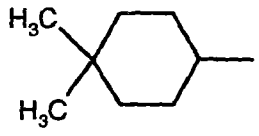
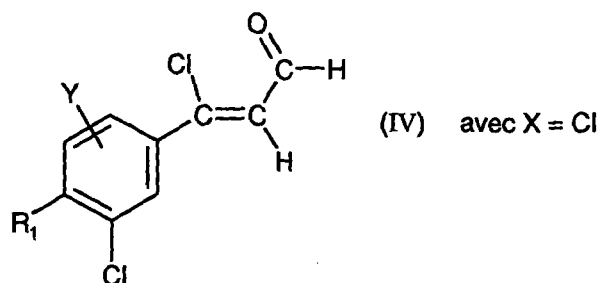
COMPOSE	R ₁	X	F ; °C ou ¹ H RMN
IV.6		Cl	10,0(d,1H) ; 7,8(s,1H);7,7(d,1H) ; 7,4(d,1H) ; 7,0(d,1H) ; 3,1(m,1H) ; 1,8-1,1(m,8H) ;1,0(s,3H) ; 0,9(s,3H)
IV.7		Cl	
IV.8		Cl	139
IV.9		Cl	
IV.10		Cl	
IV.11		Cl	
IV.12		Cl	
IV.13		Cl	10,1(d,1H) ; 8,0(s,1H) ; 7,9(d,1H) ; 7,6-7,3(m,3H) ; 7,1(m,2H) ; 7,0(d,1H);3,8(s,3H)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

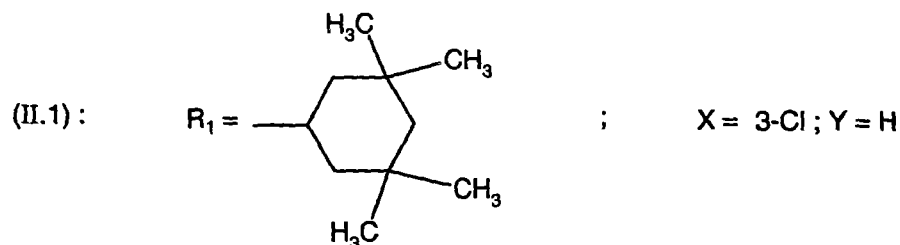
TABLEAU 3



COMPOSE	R ₁	Y	F ; °C ou 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)
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

5 PREPARATION 16

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



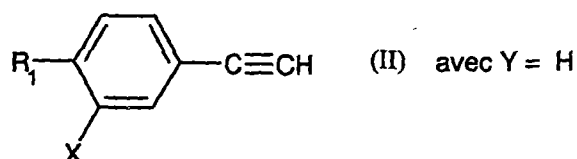
Sous atmosphère inerte et sous forte agitation on dissout 5,3 g d'hydroxyde de sodium dans 150 ml d'eau. On ajoute 80 ml de 1,4-dioxane et chauffe à reflux. On additionne rapidement 15 g de 3-chloro-3-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]propénal (composé IV.1) en solution dans 130 ml de 1,4-dioxane et maintient le mélange réactionnel à reflux pendant 1 heure. Après retour à température ambiante on

verse le mélange réactionnel sur un grand volume de dichlorométhane. On décante, sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression réduite. On purifie par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec du cyclohexane ; rdt = 80%.

- 5 ^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 même manière, on prépare les composés II.2 à II.15 présentés dans les TABLEAUX 4 et 5 ci-après :

TABLEAU 4



10

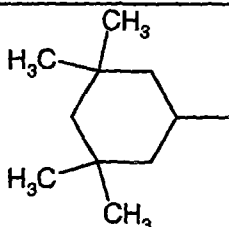
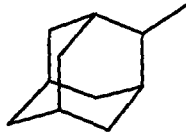
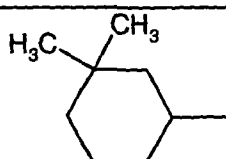
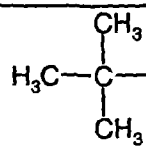
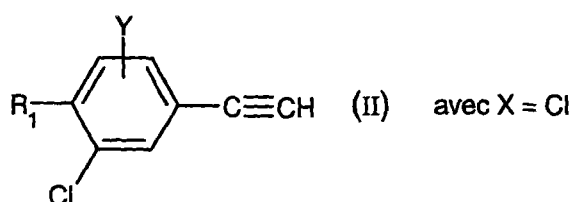
COMPOSE	R ₁	X	F ; °C ou ^1H RMN
II.2		H	7,3 (d,2H) ; 7,2 (d,2H) ; 4,1 (s,1H) ; 2,9 (m,1H) ; 1,5-1,1 (m,6H) ; 1,0 (s,6H) ; 0,9 (s,6H)
II.3		H	
II.4		Cl	7,4 (s,1H) ; 7,3 (d,1H) ; 7,2 (d,1H) ; 4,0 (s,1H) ; 3,0 (m,1H) ; 1,7-1,0 (m,8H) ; 0,9 (s,3H) ; 0,8 (s,3H)
II.5		Cl	7,4 (m,3H) ; 4,2 (s,1H) ; 1,3 (s,9H)

TABLEAU 4 (suite 1)

COMPOSE	R ₁	X	F ; °C ou ¹ H RMN
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
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)

TABLEAU 5



COMPOSE	R ₁	Y	F ; °C ou 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)

PREPARATION 17

5 Acide 3,5-difluorobenzèneboronique, composé 2.1

A -78°C, à 20 g de 1-bromo-3,5-fluorobenzène dans 300 ml d'éther diéthylique, on additionne 91,5 ml de *tert*-butyllithium. On agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à -78°C puis additionne 14,2 ml de triméthylborate. On agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à -78°C

10 puis pendant 12 heures à température ambiante. On additionne 200 ml d'une solution aqueuse 1 N d'acide chlorhydrique. On extrait à l'éther diéthylique, lave la phase organique avec une solution saturée en hydrogènocarbonate de sodium, la sèche sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression réduite. On reprend le résidu au cyclohexane et isole le précipité obtenu par filtration.

15 ¹H RMN : 7,4 (m,3H) ; 7,2 (m,2H).

PREPARATION 18**4-Bromo-3-chloroacétophénone, composé Va.3**

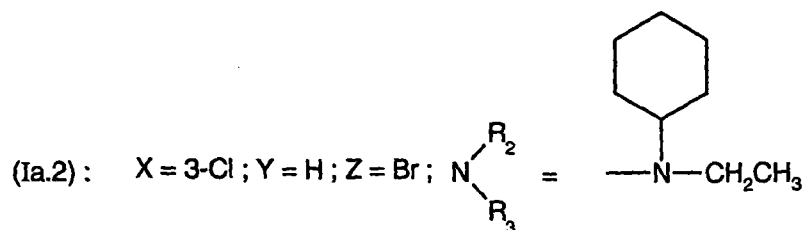
(Va.3) ; X = 3-Cl ; Y = H ; Z = Br

- A 0°C, à 133,34 g de chlorure d'aluminium dans 600 ml de dichlorométhane, on
- 5 additionne goutte à goutte une solution de 100 g de 4-bromoacétophénone dans 250 ml de dichlorométhane. Après 2 heures d'agitation à 0°C, on fait barboter dans le milieu à 0°C 28,3 ml de chlore préalablement congelé (-75°C). On agite à température ambiante pendant 12 heures puis hydrolyse le mélange réactionnel. On décante, extrait au dichlorométhane, sèche les phases organiques sur sulfate de magnésium et
- 10 évapore les solvants sous pression réduite. On recristallise le résidu obtenu dans l'hexane ; rdt = 57% ; F = 80°C.

PREPARATION 19**3-Chloro-3-(4-bromo-3-chlorophényl)propénal, composé IVa.1**

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

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

PREPARATION 20**[3-(4-Bromo-3-chlorophényl)prop-2-ynyl]cyclohexyléthylamine, composé Ia.2.**

a) 1-Bromo-2-chloro-4-éthynylbenzène

Sous atmosphère inerte, on dissout 40 g d'hydroxyde de sodium dans 230 ml d'eau, on additionne 120 ml de 1,4-dioxane et chauffe le mélange réactionnel à 80°C. On additionne 17,5 g de 3-chloro-3-(4-bromo-3-chlorophényl)propénal en solution dans 400 ml de 1,4-dioxane et agite le mélange réactionnel pendant 30 minutes à 80°C. On laisse revenir le mélange réactionnel à température ambiante puis additionne 2300 ml de dichlorométhane. On décante, lave la phase organique à l'eau et la sèche sur sulfate de magnésium. Le composé en solution dans un mélange dichlorométhane/1,4-dioxane est engagé tel quel dans l'étape suivante.

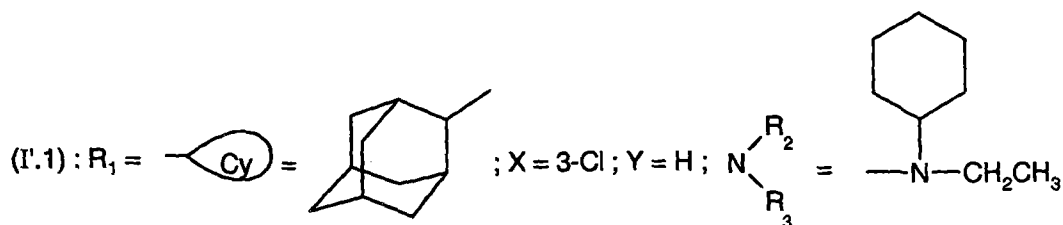
10 b) [3-(4-Bromo-3-chlorophényl)prop-2-ynyl]cyclohexyléthylamine.

On ajoute une solution aqueuse à 36% de formaldéhyde sur 10,36 ml d'éthylcyclohexylamine dans 400 ml de 1,2-diméthoxyéthane. On additionne cette solution à la solution du composé obtenu précédemment en présence de 0,54 g de chlorure de cuivre II, dihydraté. On agite le mélange réactionnel pendant 4 heures à reflux puis laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante. On filtre, évapore les solvants sous pression réduite puis purifie le résidu obtenu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol, 99/1 (v/v). On reprend le composé obtenu à l'éther diéthylique et fait barboter de l'acide chlorhydrique. On filtre et sèche le précipité obtenu pour obtenir le composé sous forme de chlorhydrate.

$^1\text{H RMN}$: 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).

PREPARATION 21

25 2-{2-chloro-4-[3-(cyclohexyléthylamino)prop-1-ynyl]phényl}adamantan-2-ol, composé I'.1.



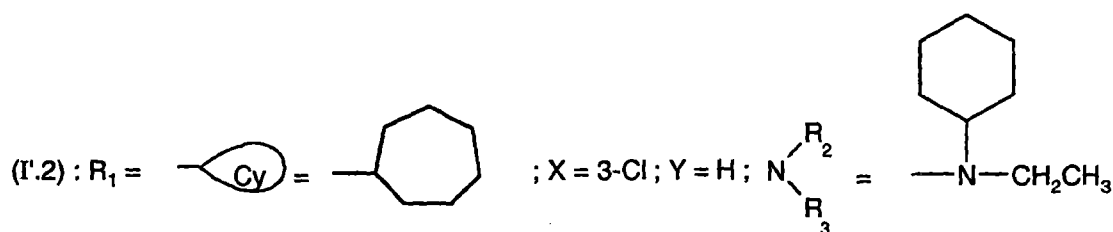
On traite le chlorhydrate de la [3-(4-bromo-3-chlorophényl)propen-2-ynyl]cyclohexyléthylamine avec une solution 1 N d'hydroxyde de sodium dans l'éther pour obtenir la base. A -75°C, à 17,5 g de [3-(4-bromo-3-chlorophényl)propen-2-ynyl]cyclohexyléthylamine dans 200 ml d'éther diéthylique, on additionne 30,5 ml d'une solution de *n*-butyllithium à 15% dans l'hexane et maintient l'agitation à -75°C pendant 1 heure 30

minutes. Toujours à -75°C , on additionne 7,51 g d'amandatan-2-one dans 100 ml d'éther diéthylique puis agite le mélange réactionnel pendant 2 heures à -75°C .

On laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante et maintient l'agitation pendant 1 heure. On hydrolyse le mélange réactionnel, extrait à l'éther diéthylique sèche les phases organiques sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol variant de 100/0 à 99/1 (v/v). Le composé obtenu est directement engagé dans l'étape suivante.

- 10 De la même manière on prépare le composé suivant :

1-{2-chloro-4-[3-cyclohexyléthylamino]prop-1-ynyl]phényl}cycloheptanol, composé I'.2



- 15 ^1H RMN : 11,1(s,1H) ; 7,8(d,1H) ; 7,5(s,1H) ; 7,4(d,1H) ; 4,3(s,2H) ; 3,2(m,4H) ; 2,5-1,0(m,24H).

PREPARATION 22

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

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

A 15,1 g de 4-bromo-2-chlorophénol dans 150 ml de tétrahydrofurane, on additionne à -78°C 100 ml d'une solution 1,6M de butyllithium dans l'hexane, agite le mélange réactionnel pendant 1 heure à -78°C . On additionne 10,1 g du 4,4-diméthylcyclohexanone (composé 3.1) et agite à nouveau le mélange réactionnel

- 25 pendant 30 minutes à -78°C puis pendant 12 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution d'acide chlorhydrique 1N et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants évaporés sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle variant de 98/2 à 90/10 (v/v). On obtient 11,8 g de solide.

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

- b) A 11,8 g du 2-chloro-4-(1-hydroxy-4,4-diméthylcyclohexyl)phénol dans 200 ml d'acide acétique, on additionne 50 ml d'une solution aqueuse d'acide iodhydrique à 57%. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures, les solvants évaporés sous pression réduite. On ajoute une solution aqueuse à 40% d'hydroxyde de sodium, une solution aqueuse de carbonate de sodium, puis une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de sodium et extrait avec de l'éther diéthylique. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et les solvants évaporés sous pression réduite. On purifie le composé obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5 (v/v).
- 5
- 10 $^1\text{H RMN}$: 9,8(s,1H) ; 7,1(s,1H) ; 7(d,1H) ; 6,9(d,1H) ; 1,9(m,1H) ; 1,6-1,2(m,8H) ; 0,9(s,6H)

Selon le même mode opératoire, on prépare les *composés IX.2 à IX.4* :

4-(Adamantan-2-yl)-3,5-dichlorophénol, composé IX.2

$^1\text{H RMN}$: 10,1(s,1H) ; 6,8(s,2H) ; 3,4(s,1H) ; 2,4(s,2H) ; 2,3-1,4(m,12H)

- 15 **4-(Adamantan-2-yl)phénol, composé IX.3**

$^1\text{H RMN}$: 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-yl)-3-chlorophénol, composé IX.4

$^1\text{H RMN}$: 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)

20

PREPARATION 23

4-(Tétrahydropyran-4-yl)phénol, composé IX.5

a) 4-(3,6-Dihydropyran-4-yl)phénol

- A 12,7 g de 4-bromophénol dans 150 ml de tétrahydrofurane, on additionne à -40°C. A cette même température, on ajoute sur le mélange réactionnel 100 ml de butyllithium à 1,6M dans l'hexane, puis 8,1 g de 4-tétrahydropyranone. On laisse le mélange réactionnel pendant 18 heures à température ambiante, puis hydrolyse à l'acide chlorhydrique 1N. On extrait plusieurs fois à l'éther diéthylique, sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle variant de 90/10 à 80/20 (v/v).
- 25
- 30

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

- b) 5,5g de 4-(3,6-dihydropyran-4-yl)phénol sont hydrogénés en présence de 550 mg de palladium sur charbon à 10% dans 100 ml de méthanol, pendant 3 heures. On filtre puis évapore les solvants sous pression réduite.
- 35

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

De la même manière, on prépare le composé suivant :

4-(4,4-Diméthylcyclohexyl)phénol, composé IX.6

5 ^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)

PREPARATION 24

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

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

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

20 ^1H RMN : 7,7(s,1H) ; 7,5(d,1H) ; 7,4(d,1H) ; 2,5(m,1H) ; 1,6-1,2(m,8H) ; 0,92(s,3H) ; 0,86(s,3H).

Selon le même mode opératoire, on prépare les composés III.2 à III.7 :

4-(Adamantan-2-yl)-3,5-dichlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé III.2

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

25 **4-(Adamantan-2-yl)phényltrifluorométhanesulfonate, composé 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-yl)-3-chlorophényltrifluorométhanesulfonate, composé 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-yl)phényltrifluorométhanesulfonate, composé III.5

30 ^1H RMN : 7,5(d,2H) ; 7,3(d,2H) ; 2,1(m,3H) ; 1,8(m,6H) ; 1,7(m,6H)

4-(Tétrahydropyran-4-yl)phényltrifluorométhanesulfonate, composé III.6

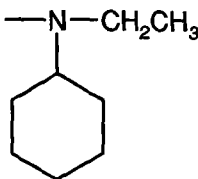
^1H RMN : 7,4(s,4H) ; 3,9(m,2H) ; 3,4(m,2H) ; 2,8(m,1H) ; 1,7(m,4H)

4-(4,4-Diméthylcyclohexyl)phényltrifluorométhanesulfonate, composé 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)

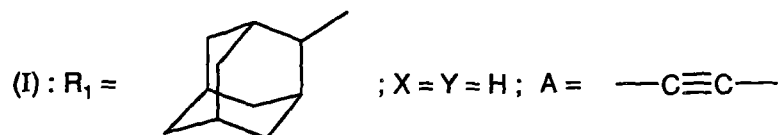
35 Les composés des EXEMPLES ci-après sont, sauf mention contraire, de formule (I)

avec : $n = 1$ et $-NR_2R_3 =$



EXEMPLE 1

Chlorhydrate de [3-(4-adamantan-2-ylphényl)prop-2-ynyl]cyclohexyléthylamine.



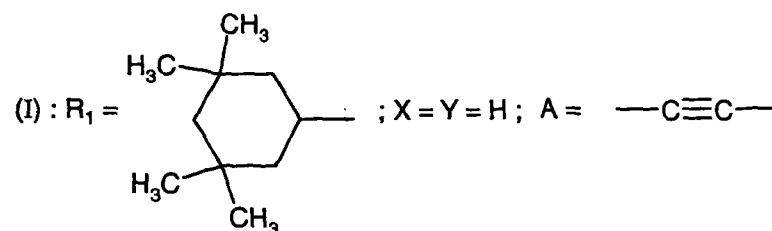
- 5 A 11,2 ml de cyclohexyléthylamine dans 100 ml de 1,2-diméthoxyéthane, on additionne 8,6 ml de formaldéhyde à 36% et on maintient l'agitation à température ambiante pendant 2 heures. On additionne cette solution à un mélange de 16 g de 2-(4-éthynylphényl)adamantane (*composé II.3*), 0,58 g de chlorure de cuivre II, dihydraté dans 400 ml de 1,2-diméthoxyéthane. On chauffe le mélange réactionnel à
- 10 reflux pendant 2 heures puis évapore les solvants sous pression réduite. On reprend le composé obtenu avec de l'éther diéthylique et fait barboter de l'acide chlorhydrique, filtre et sèche le précipité obtenu ; $F = 124^\circ C$ (HCl, 0,5 H_2O).

De la même manière, on prépare les composés des EXEMPLES 2 à 12 présentés ci-après.

15

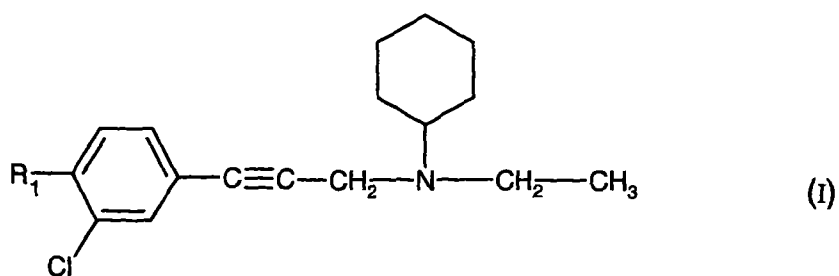
EXEMPLE 2

Chlorhydrate de {3-[4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]prop-2-ynyl}cyclohexyléthylamine .



- 20 $F = 150^\circ C$ (HCl, 0,1 H_2O)

TABLEAU 6



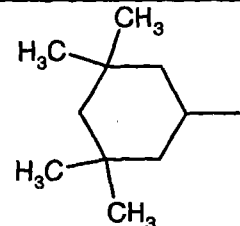
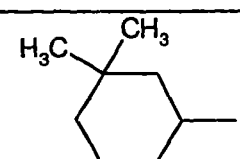
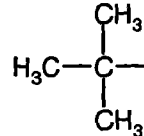
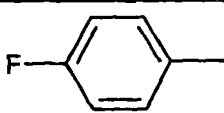
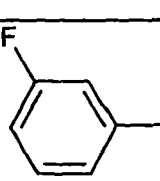
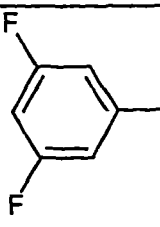
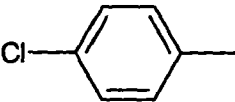
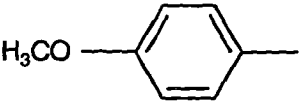
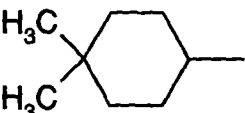
EXEMPLE	R ₁	F ; °C (sel, hydrate)
3		99 HCl
4		137 HCl
5		156 HCl 0,1 H ₂ O
6		148 HCl 0,2 H ₂ O
7		130 HCl 0,2 H ₂ O
8		0,96(t,3H) ; 1,2-1,8(m,11H) ; 2,6(q,2H) ; 3,6(s,1H) 7,1-7,4(m,5H) ; 7,6(s,1H)

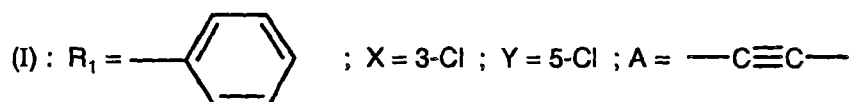
TABLEAU 6 (suite 1)

EXEMPLE	R ₁	F ; °C (sel, hydrate)
9		172 HCl
10		50 (pâteux) HCl 0,7 H ₂ O
11		(a)

(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)

5 EXEMPLE 12

Chlorhydrate de [3-(2,6-dichlorobiphényl-4-yl)prop-2-ynyl]cyclohexyléthylamine.

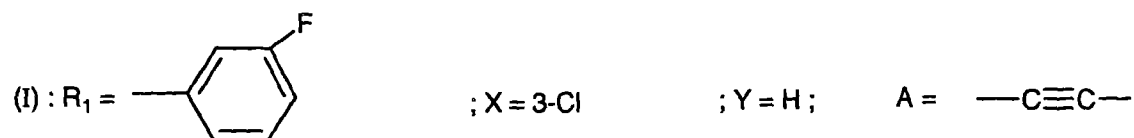


F = 205°C (HCl).

10 EXEMPLE 13

Composé identique à celui de L'EXEMPLE 7 mais préparé différemment.

Chlorhydrate de 3-(2-Chloro-3'-fluorobiphényl-4-yl)prop-2-ynyl]cyclohexyléthylamine.



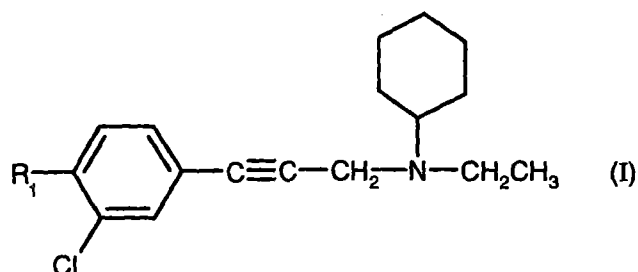
- 15 Sous atmosphère inerte, on agite pendant 4 heures à reflux 3,4 g de 2-chloro-4-[3-(cyclohexyléthylamino)prop-1-ynyl]phényltrifluorométhanesulfonate (composé Ia.1), 1,23 g d'acide 3-fluorobenzèneboronique 2,2 g de carbonate de sodium dans 10,4 ml d'eau, 0,68 g de chlorure de lithium, 75 ml de toluène, 25 ml d'éthanol et 0,7 g de tétra(triphénylphosphine)palladium. On filtre, évapore les solvants sous pression
- 20 réduite et purifie le résidu obtenu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol, 99/1 (v/v). On reprend le

composé obtenu avec de l'éther diéthylique, fait barboter de l'acide chlorhydrique. On filtre, évapore les solvants sous pression réduite ; $F = 130^{\circ}\text{C}$ (HCl, 0,2 H_2O).

De la même manière, on prépare les composés des EXEMPLES 14 et 15 ci-après :

5

TABLEAU 7

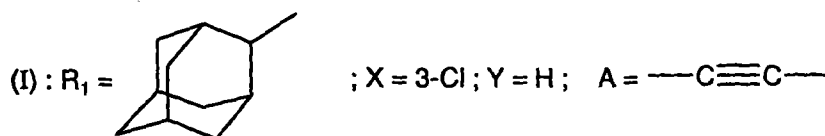


EXEMPLE	R_1	$F ; ^{\circ}\text{C}$ (sel, hydrate)
14		155 HCl
15		139 HCl 0,3 H_2O

EXEMPLE 16

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

10



15

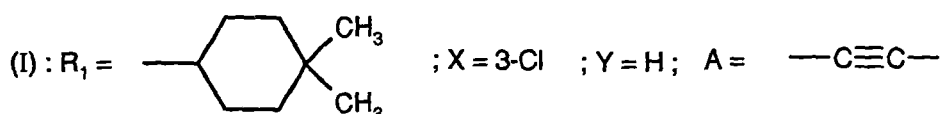
A 11,12 g de 2-{2-chloro-4-[3-(cyclohexyléthylamino)prop-1-ynyl]phényl}adamantan-2-ol (composé I'.1) dans 50 ml d'acétonitrile et 25 ml de dichlorométhane, on additionne 9,78 g d'iodure de sodium puis 6,63 ml de chlorotriméthylsilane. On agite le mélange réactionnel pendant 2 heures à 30°C puis additionne 25 ml d'acétonitrile, 5,12 g de zinc en poudre et 2,99 ml d'acide acétique. On chauffe le mélange réactionnel à 80°C pendant 3 heures , laisse revenir à température ambiante, filtre, lave à l'éther diéthylique, extrait au dichlorométhane puis évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une colonne de gel de

silice en éluant avec un mélange toluène/éthanol 97/3 (v/v) puis avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 92,5/7,5 (v/v). On reprend le composé obtenu avec de l'éther diéthylique, et prépare le chlorhydrate en faisant barboter de l'acide chlorhydrique, filtre et sèche le précipité obtenu ; F = 110°C (HCl, 0,3 H₂O).

5

EXEMPLE 17

Chlorhydrate de {3-[4-(4,4-diméthylcyclohexyl)-2-chlorophényl]prop-2-ynyl}cyclohexyléthylamine



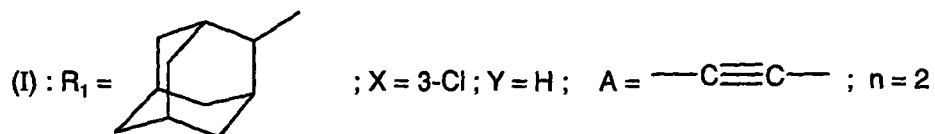
- 10 Sous atmosphère inerte, on additionne 1,42 g de dichlorodi(triphénylphosphine) palladium à 8,03 g de cyclohexyléthylprop-2-ynylamine (*composé 4.1*), 15 g de [4-(4,4-diméthylcyclohexyl)-2-chlorophényl]trifluorométhanesulfonate (*composé III.1*), 0,19 g d'iodure de cuivre, 3,4 g de chlorure de lithium dans 200 ml de triéthylamine et 100 ml de pyridine. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 12 heures. On
- 15 évapore les solvants sous pression réduite et purifie le résidu obtenu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle variant de 95/5 à 90/10 (v/v). On reprend le résidu obtenu avec de l'éther diéthylique. Le chlorhydrate est séparé par filtration puis on fait barboter de l'acide chlorhydrique. Le résidu obtenu est recristallisé dans l'acétate
- 20 d'éthyle.

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).

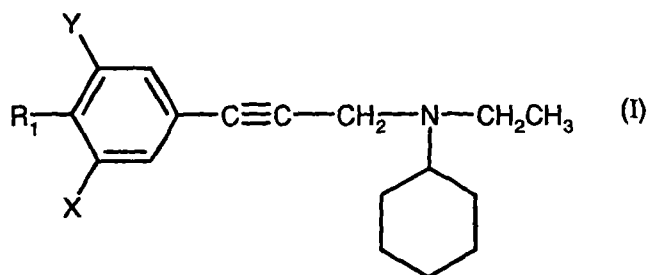
De la même manière, on prépare les composés des EXEMPLES 18 à 25 ci-après :

EXEMPLE 18

Chlorhydrate de [4-(4-adamantan-2-yl-3chlorophényl)but-3-ynyl]cyclohexyl éthylamine



- 5 $^1\text{H RMN}$: 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).

TABLEAU 8

10

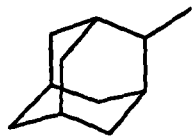
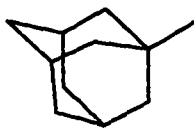
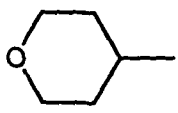
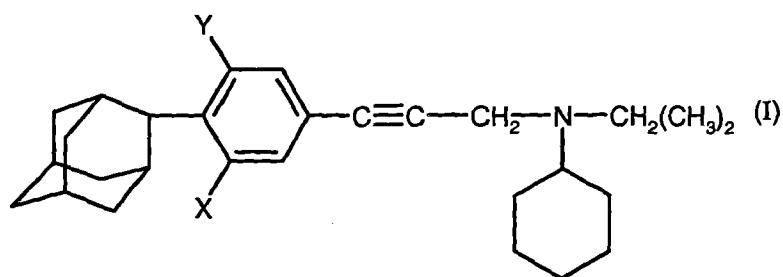
EXEMPLE	R_1	X	Y	F ; °C ou $^1\text{H RMN}$ (sel, hydrate)
19		Cl	Cl	7,5(d,1H) ; 7,2(d,1H) ; 4,3(s,2H) ; 3,3(m,3H) ; 2,6-1,1(m,28H)
20		H	H	186 HCl 0,8 H ₂ O
21		H	H	134
22		H	H	152 HCl

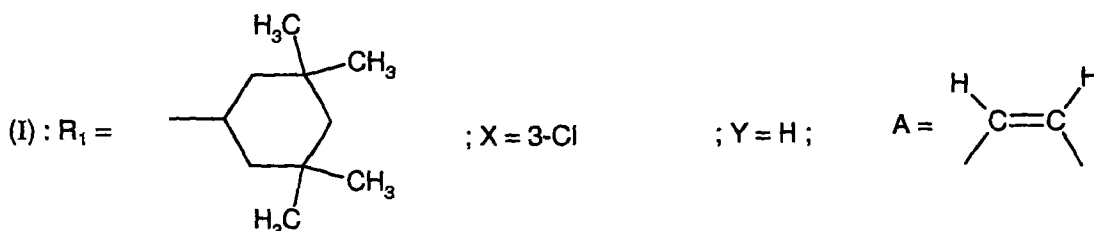
TABLEAU 9



EXEMPLE	X	Y	sel	¹ H RMN
23	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)
24	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)
25	Cl	Cl	HCl	10,3(s,1H) ; 7,6(s,2H) ; 4,3(s,2H) ; 3,5-1,0(m,32H)

EXEMPLE 26

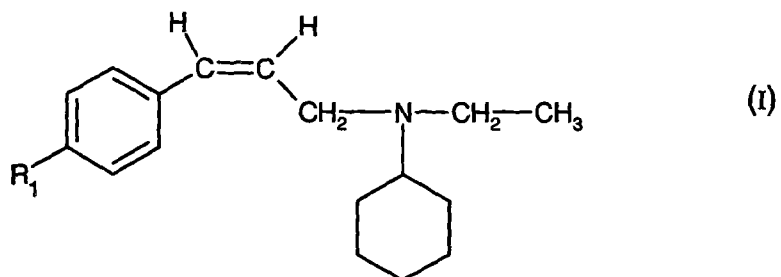
- 5 Chlorhydrate de {(Z)-3-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]propèn-2-yl}cyclohexyléthylamine.



- 10 Sous atmosphère inerte et à pression atmosphérique, on hydrogène 3 g du composé de l'EXEMPLE 3 dans 50 ml d'éther de pétrole en présence de 3 ml de cyclohexène et 0,3 g de palladium sur carbonate de calcium empoisonné par 3,5% de plomb (catalyseur de Lindlar). On filtre sur célite, évapore les solvants et purifie le résidu obtenu par chromatographie sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol, 95/5 (v/v). On reprend le résidu huileux obtenu
- 15 avec du éther diéthylique et fait barboter de l'acide chlorhydrique. On filtre et sèche le précipité sous pression réduite. Le composé de l'EXEMPLE 26 est isolé avec un rendement de 83% ; F = 158°C (HCl, 0,1 H₂O).

De la même manière, on prépare les composés des EXEMPLES 27 à 48 présentés ci-après :

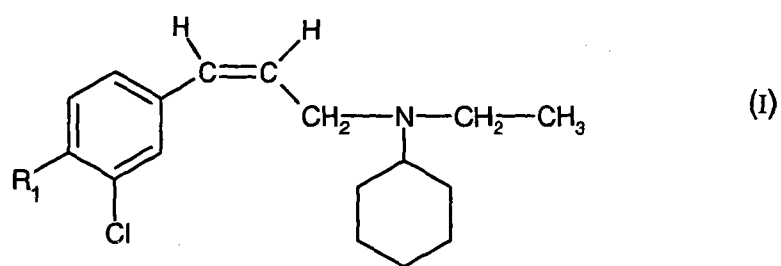
TABLEAU 10



5

EXEMPLE	R ₁	F ; °C (sel, hydrate)
27		170 HCl
28		182 HCl
29		138 HCl 0,3 H ₂ O
30		152
31		162 HCl

TABLEAU 11



EXEMPLE	R ₁	F ; °C (sel, hydrate)
32		155 HCl
33		114 HCl 0,5 H ₂ O
34		144 HCl 0,3 H ₂ O
35		105 HCl 1,1 H ₂ O
36		108 HCl 0,6 H ₂ O
37		138 HCl
38		160 HCl
39		70 HCl 0,7 H ₂ O

TABLEAU 11 (suite 1)

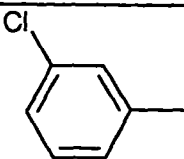
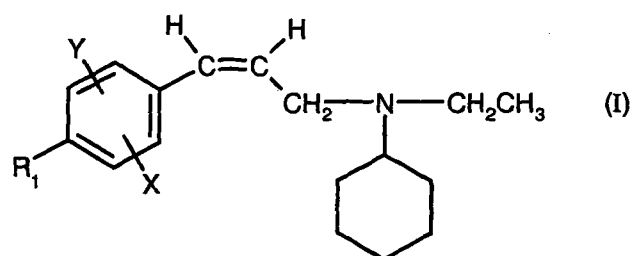
EXEMPLE	R ₁	F; °C (sel, hydrate)
40		102 HCl 0,4 H ₂ O
41		161 HCl

TABLEAU 12



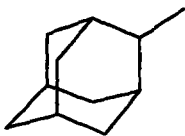
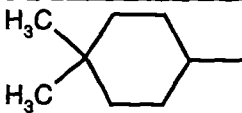
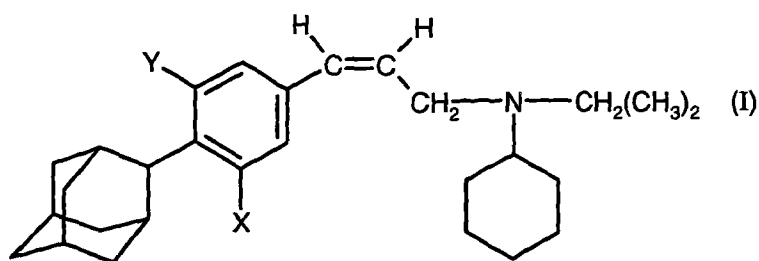
EXEMPLE	R ₁	X	Y	F; °C (sel)
42		3-Cl	5-Cl	188 HCl
43		2-Cl	H	195 HCl

TABLEAU 13

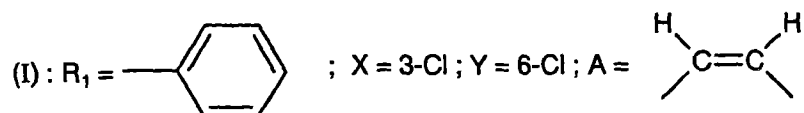


EXEMPLE	X	Y	F ; °C (sel, hydrate)
44	H	H	(a) HCl
45	Cl	H	HCl 0,75 H ₂ O
46	Cl	Cl	226 HCl

(a) masse ES⁺ : 392,4 (MH⁺) ; 251,3 et 135,3

5 EXEMPLE 47

Chlorhydrate de [(Z)-3-(2,6-dichlorobiphényl-4-yl)propèn-2-yl]cyclohexyléthylamine.

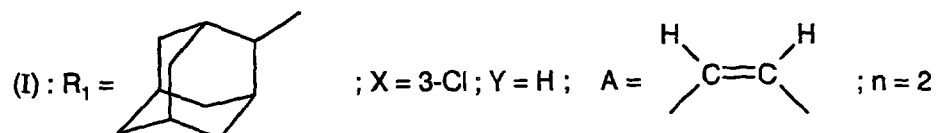


F = 120°C (HCl).

10

EXEMPLE 48

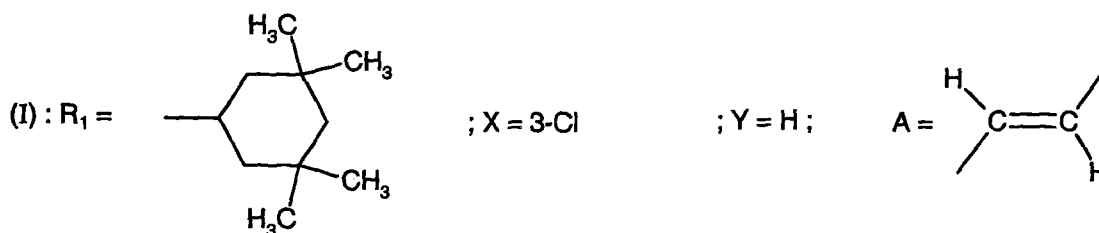
Chlorhydrate de [(Z)-4-(4-adamantan-2-yl-3-chlorophényl)but-3-ynyl]cyclohexyléthylamine



15 F = 178°C (HCl).

EXEMPLE 49

Chlorhydrate de {(E)-3-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]propèn-2-yl}cyclohexyl éthylamine.

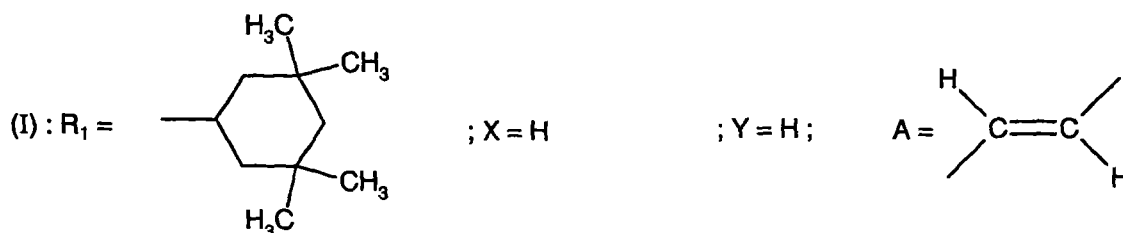


- 5 Sous atmosphère inerte, à une solution de 4 g du composé de l'EXEMPLE 4 dans 40 ml de toluène, on additionne goutte à goutte 24,3 ml d'une solution 1 M d'hydrure de diisobutylaluminium (DIBALH) dans le toluène. On agite le mélange réactionnel à 40°C pendant 1 heure puis verse le mélange réactionnel sur un mélange eau/glace et additionne de l'hydroxyde de sodium jusqu'à obtenir un pH égal à 7. On extrait au dichlorométhane, décante, sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et évapore les solvants sous pression réduite. On reprend le résidu avec du éther diéthylique, fait barboter de l'acide chlorhydrique. On filtre et sèche le précipité obtenu ; rdt = 80% ;
F = 169°C (HCl, 0,2 H₂O).

15

EXEMPLE 50

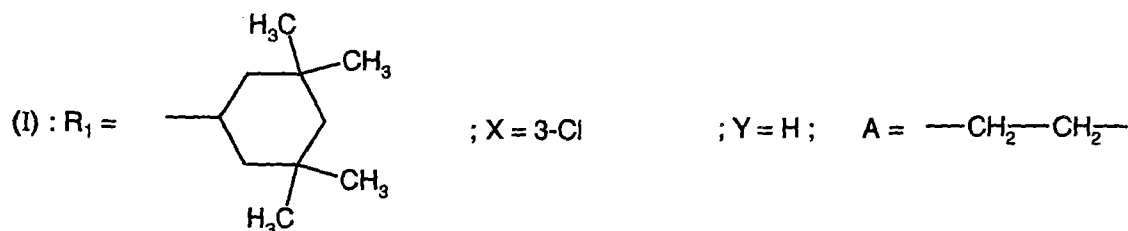
Chlorhydrate de {(E)-3-[4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]propèn-2-yl}cyclohexyléthylamine.



- 20 Le composé de l'EXEMPLE 50 est préparé selon le mode opératoire décrit pour l'EXEMPLE 49 ; F = 200°C (HCl).

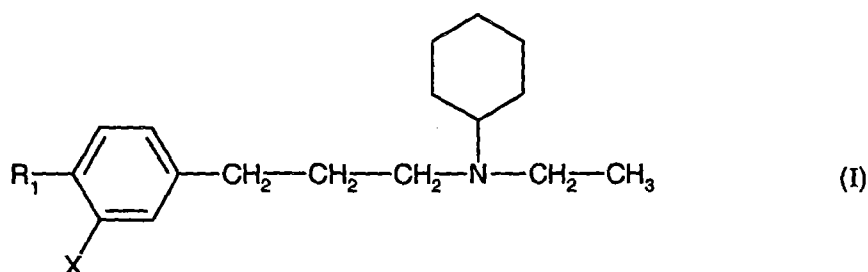
EXEMPLE 51

Chlorhydrate de {3-[3-chloro-4-(3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyl)phényl]propyl} cyclohexyléthylamine.



- 5 On hydrogène 4 g du composé de l'EXEMPLE 3 en présence de 0,4 g de palladium sur charbon à 10% et de 50 ml d'éthanol. On filtre et évapore le filtrat sous pression réduite et purifie le résidu obtenu sur une colonne de gel de silice en éluant avec un mélange toluène/éthanol 97/3 (v/v). On reprend le résidu huileux obtenu avec du éther diéthylique, fait barboter de l'acide chlorhydrique. On filtre et sèche le précipité obtenu ; $F = 154^\circ\text{C}$ (HCl).

De la même manière on prépare les composés des EXEMPLES 52 à 60 présentés dans le TABLEAU 14 ci-après :

TABLEAU 14

15

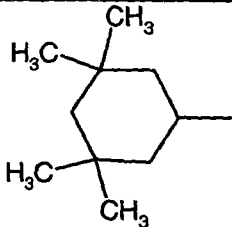
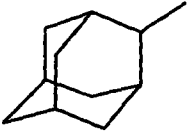
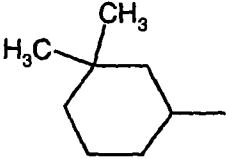
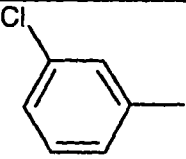
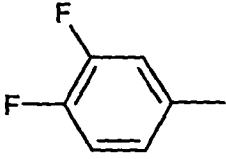
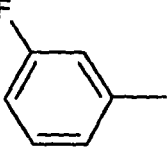
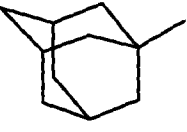
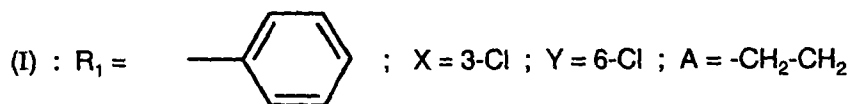
EXEMPLE	R_1	X	F ; °C (sel, hydrate)
52		H	170 HCl 0,2 H ₂ O

TABLEAU 14 (suite 1)

EXEMPLE	R ₁	X	F ; °C (sel, hydrate)
53		H	182 HCl 0,6 H ₂ O
54		Cl	129 HCl
55		Cl	184 HCl
56		Cl	102 HCl 1,2 H ₂ O
57		Cl	104 HCl
58		Cl	88 HCl 0,7 H ₂ O
59		H	228 HCl

EXEMPLE 60

Chlorhydrate de [3-(2,6-dichlorophényl-4-yl)propyl]cyclohexyléthylamine

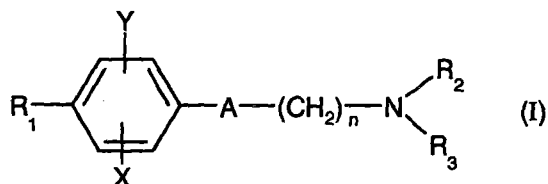


5

F = 128°C (HCl)

REVENDECATIONS

1- Composés de formule :



5

dans laquelle :

- A représente un groupe choisi parmi les suivants :

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

- n est égal à 1 ou 2 ;

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

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

- R₁ représente un groupe cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe phényle monosubstitué ou disubstitué par un atome de fluor ou de chlore ou par un groupe méthoxy ou trifluorométhyle ; un groupe cycloheptyle, *tert*-butyle, dicyclopropylméthyle, bicyclo[3.2.1]octanyle, 4-tétrahydropyranyle, 4-tétrahydrothiopyranyle ou adamantyle 1 ou 2 ; ou R₁ représente un groupe phényle (étant entendu que dans ce cas X et Y sont différents de l'hydrogène) ;

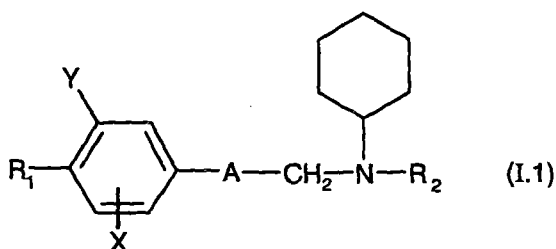
20 - R₂ représente un (C₁-C₄)alkyle éventuellement substitué par un groupe trifluorométhyle ;

- R₃ représente un (C₅-C₇)cycloalkyle ;

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

25

2- Composés de formule :



dans laquelle :

- A représente un groupe choisi parmi les suivants :



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

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

- 5 - R_1 représente un cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe phényle substitué par un atome de chlore, un groupe méthoxy ou un ou deux atomes de fluor ; un groupe *tert*-butyle ou adamantyle 1 ou 2 ; ou R_1 représente un groupe phényle étant entendu que dans ce cas X et Y représentent tous les deux un atome de chlore ;
- 10 - R_2 représente un (C_2-C_3) alkyle ;
et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs solvats et hydrates.

3- Composés selon la revendication 2 dans lesquels A représente le groupe

15 $-\text{CH}=\text{CH}-$.

4- Composés selon la revendication 3 dans lesquels A représente le groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$ de configuration Z.

- 20 5- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans lesquels X représente un atome de chlore et Y représente un atome d'hydrogène ou de chlore.

- 6- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 dans lesquels R_1 représente le groupe 3,3,5,5-tétraméthylcyclohexyle, 3,3-diméthylcyclohexyle,
25 4,4-diméthylcyclohexyle, un groupe phényle monosubstitué ou disubstitué par un atome de fluor ou substitué en position 4 par un atome de chlore ; ou un groupe adamantyle 1 ou 2.

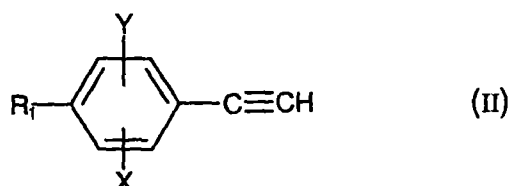
- 7- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 choisis parmi les
30 composés suivants :

- [(Z)-3-(4-Adamantan-2-yl-3-chlorophényl)propèn-2-yl]cyclohexyléthylamine ;
- [(Z)-3-(4-Adamantan-2-yl-phényl)propèn-2-yl]cyclohexyléthylamine ;
- [(Z)-3-(4-Adamantan-1-yl-3-chlorophényl)propèn-2-yl]cyclohexyléthylamine ;
- [(Z)-3-(4-Adamantan-2-yl-3,5-dichlorophényl)propèn-2-yl]cyclohexyléthylamine ;

- [(Z)-3-(4-Adamantan-2-yl-3,5-dichlorophényl)propèn-2-yl]cyclohexyl(2-méthyléthyl)amine ;
ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, solvats et hydrates.

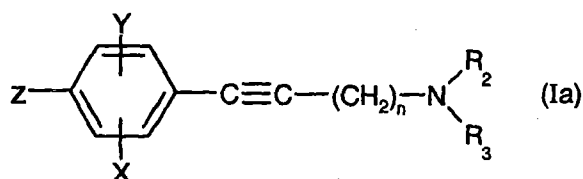
5 8- Procédé pour la préparation d'un composé selon la revendications 1 dans lequel A représente le groupement $-C\equiv C-$ caractérisé en ce que :

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



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

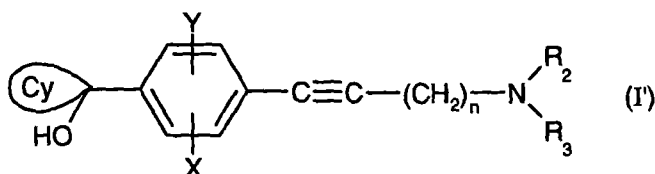
b) soit on effectue un couplage de Suzuki entre le composé de formule :



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

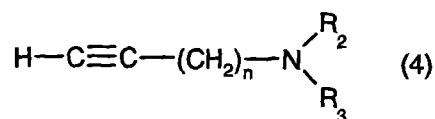
c) soit lorsque R_1 représente un groupe cyclohexyle monosubstitué, disubstitué, trisubstitué ou tétrasubstitué par un groupe méthyle ; un groupe cycloheptyle, 4-tétrahydropyranyle, 4-tétrahydrothiopyranyle ou adamantyle, on effectue un couplage entre le composé (Ia) dans lequel Z représente un atome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

base pour obtenir intermédiairement le composé de formule :

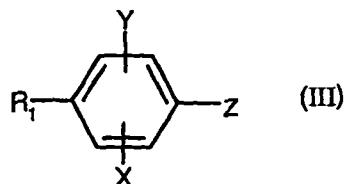


dans laquelle X, Y, n, R_2 et R_3 sont tels que définis pour (I) ; ledit composé (I') étant ensuite réduit dans des conditions sélectives ;

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



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

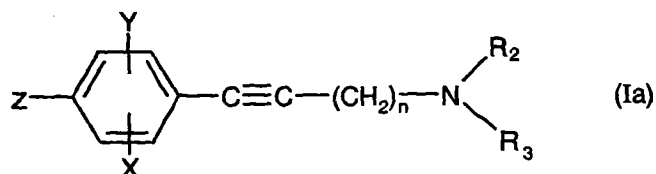


5 dans laquelle R₁, X et Y sont tels que définis pour (I) et Z représente un atome de brome, iode ou un groupe trifluorométhylsulfonate (triflate ou OTf).

- 9- Procédé pour la préparation d'un composé selon la revendication 1 dans lequel A représente le groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$ caractérisé en ce qu'on effectue une hydrogénation
- 10 par l'hydrogène naissant ou en présence de cyclohexène du composé (I) dans lequel A représente le groupe acétylénique $-\text{C}\equiv\text{C}-$ pour préparer le composé éthylénique (I) sous forme d'un mélange des isomères Z et E ou on effectue cette hydrogénation en présence d'un catalyseur métallique sur support pour préparer le composé éthylénique (I) sous forme Z, ou encore on fait réagir sur le composé (I) dans lequel A représente
- 15 le groupe acétylénique $-\text{C}\equiv\text{C}-$ un hydruure métallique pour préparer le composé éthylénique (I) sous forme E.

- 10- Procédé pour la préparation d'un composé selon la revendication 1 dans lequel A représente le groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ caractérisé en ce qu'on effectue une hydrogénation
- 20 du composé (I) dans lequel A représente un groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

11- Composés de formule (Ia) :



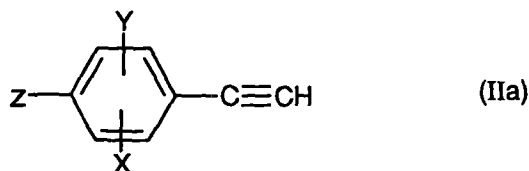
dans laquelle :

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

- Y représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore ou de fluor ;
- Z représente un atome de brome, d'iode ou un triflate ;
- n est égal à 1 ou 2 ;
- R₂ représente un (C₁-C₄)alkyle ;
- 5 - R₃ représente un (C₅-C₇)cycloalkyle ;

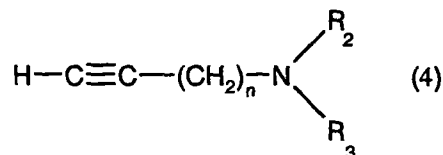
12- Procédé pour la préparation des composés selon la revendication 8 caractérisé en ce que :

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



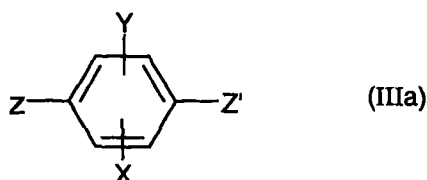
dans laquelle X et Y sont tels que définis pour (I) et Z représente un atome de brome , d'iode ou OTf, le formaldéhyde et l'amine (1) HNR₂R₃ ;

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



15

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



20

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

25

13- Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.

14- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 13 contenant 25 à 75 mg de principe actif par unité de dosage.

.1/16

15- Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les maladies liées à l'immunosuppression.

5 16- Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné à s'opposer à la prolifération cellulaire.

17- Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les troubles du rythme cardiaque.

267

TRADUCCION OFICIAL No. 198

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL TRASPASO INVENCION A SANOFI-SYNTHELABO.

TRASPASO

Firmado: **BOIGEGRAIN Robert**
Firmado: **BOURRIE Bernard**
Firmado: **BOURRIE Martine**
Firmado: **CASELLAS Pierre**
Firmado: **HERBERT Jean – Marc**
Firmado: **LAIR Pierre**
Firmado: **NISATO Dino**
Firmado: **PAUL Raymond**
Firmado: **VERNIERES Jean Claude**

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, REPUBLICA FRANCESA

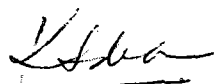
Número: **033386**
Fecha: **Junio 27, 2000**

Sello: Visto para certificación de la firma de los señores Boigegrain, Casellas, Lair, Bourrie B., Bourrie M., Herbert, Nisato, Paul, Vernieres que aparece en el presente documento.

París, junio 23, 2000.

Firmado: (firma ilegible)

Sello: EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES hace constar que la presente certificación de firma ha sido efectuada de conformidad con la ley francesa.
Por el Ministro y por delegación


ATA UNIVALENTE DE AGEN
TRADUCCION OFICIAL
RES MINISTERIO 198

18 27

Firmado: **Martine BOCQUET**

Sello del Ministerio de Relaciones Exteriores

Sello: Tribunal de Apelación, Martine Bocquet, Notario de París

CONSULADO DE COLOMBIA

No. 2580

CERTIFICA la firma y funciones de **Martine BOCQUET**, como Delegado del Ministerio de Relaciones Exteriores de París.

Fecha: Julio 4, 2000.

Firmado: **ANDRES GAFARO BARRERA**

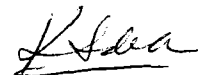
Vicecónsul

Hay sello del Consulado General de Colombia en París.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

CERTIFICA la firma y las funciones del funcionario consular **Andrés Gafaro**, bajo el número **299663**, el día 18 de julio, 2000.

Firmado: (Firma ilegible)
Jefe de Legalizaciones
Santafé de Bogotá, D.C.


JULIA SALAZAR DE ALBA
TRADUCTORA OFICIAL
DES MINISTROS 1941

149

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

402051

KATIA SARAYAMA
OFICINA DE ASISTENTE EJECUTIVO
DIRECCION GENERAL DE ASISTENCIA
Y SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
CALLE 14 N. 14-100, BOGOTA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD

2000 JUL 24 A 11:13

ASISTENTE EJECUTIVO
CALLE 14 N. 14-100, BOGOTA D.C.

ASSIGNMENT

The undersigned

- 1) BOIGEGRAIN Robert
- 2) BOURRIE Bernard
- 3) BOURRIE Martine
- 4) CASELLAS Pierre
- 5) HERBERT Jean - Marc
- 6) LAIR Pierre
- 7) NISATO Dino
- 8) PAUL Raymond
- 9) VERNIERES Jean-Claude

Domiciled in

- 1) CHEMIN DE PERET - FR 34820 ASSAC
- 2) LES HAUTS DE SAINT GELY, 138 RUE DES KERMES
FR - 34980 ST GELY DU FESC
- 3) LES HAUTS DE SAINT GELY, 138 RUE DES KERMES
FR - 34980 ST GELY DU FESC
- 4) 10, RUE CARL VON LINNE LA COLOMBE
FR - 34090 MONTPELLIER
- 5) 10, RUE DE L'AMANDIER - FR - 31170
TOURNEFEUILLE
- 6) 15, IMPASSE DES CHEVREUILS - FR - 31120
GOYRANS
- 7) 2, RUE DE TERRE ROUGE -
FR - 34680 ST GEORGES D'ORQUES
- 8) 75, RUE DES CHANTERELLES -
FR - 34980 ST GELY DU FESC
- 9) RUE SABATIER GARAT - FR - 31600 MURET

Hereby state under oath to be the sole and true inventor of :

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

A corporation organized and existing under the laws of
France

Domiciled in
**174, AVENUE DE FRANCE
75013 PARIS
FRANCE**

All rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia

BOIGEGRAIN Robert

BOURRIE Bernard

BOURRIE Martine

CASELLAS Pierre

HERBERT Jean-Marc

LAIR Pierre

TRAPASO

Abajo firmado

- 1) Boigegrain Robert
- 2) Bourrie Bernard
- 3) Bourrie Martine
- 4) Casellas Pierre
- 5) Herbert Jean-Marc
- 6) Lair Pierre
- 7) Nisato Dino
- 8) Paul Raymond
- 9) Vernieres Jean-Claude

Domiciliado en

- 1) Chemin de Peret-Fr 34820 ASSAC
- 2) Les Hauts de Saint Gely, 138 Rue des Kermes
- 3) Fr-34980 St Gely Du Fesc
- 3) Les Hauts De Saint Gely, 138 Rue DEs Kermes
Fr- 34980 St Gely, Du Fesc
- 4) 10, Rue Carl Von Linne La Colombe Fr-34090
Montpelliler
- 5) 10, Rue De L'Amandier -Fr 31170 Tournefeuille
- 6) 15, Impasse DES Chevreuils -Fr- 31120 Goyrans
- 7) 2, Rue De Terre Rouge-FR 34680 ST Georges
D'Orques.
- 8) 75, Rue Des Chanterelles-FR-34980 St Gely Fesc^{Du}
- 9) Rue Sabatier Garat-FR 31600 Muret

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

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

Organizada y existente de conformidad con las leyes de **FRANCIA**

Domiciliada en
**174, Avenue De France
75013 Paris
Francia**

Todos los derechos inherentes a dicha invencion y que la citatda sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la Republica de Colombia

NISATO Dino

PAUL Raymond

VERNIERES Jean-Claude

Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. BOIGEGRAIN - CASELLAS - LAIR
BOURRIE - B. / BOURRIE - M - HERBERT
NISATO - PAUL - VERNIERES
apposée ci - contre.....
PARIS, le 23 - 06 - 2000

150

CERTIFICADO NOTARIAL

(INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE

(INDIVIDUAL)

A los días del mes de
de 19 , comparecí personalmente ante mí,

On this day of
19 personally appeared before me, a Notary Public,

Notario Público,

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

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and
duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
2936663
ANDRES GAFARO
CON FIRMAS DE CENSO
BOQUETON DE CENSO
LAS FIRMAS DE CENSO

04 JUL 2000

2580

Martine BOCQUET

therein expressed.

22

ANDRES GAFARO BARRERA
Vice-Cónsul

CERTIFICADO NOTARIAL

(INDIVIDUO)

NOTARIAL CERTIFICATE

(INDIVIDUAL)

A los días del mes de
de 19 , comparecí personalmente ante mí,
Notario Público,

On this day of
19 personally appeared before me, a Notary Public,

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

to me known, and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and
duly acknowledged to me that
executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)