



DATOS DEL SOLICITANTE

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

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Francia

Departamento o Estado

Dirección 174, Avenue de France, 75013 Paris, Francia

Ciudad Paris Teléfono 33 1 41241242

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

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

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

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Evelyne Fontaine; Michel Geslin; Danielle Gully; Antoine Pradines y Pierre Roger

Identificación 8, rue Ingres; Appartement 50; 31320 Castanet-Tolosan; 16, rue des

Dirección Peupliers; 31270 Villeneuve-Tolosane; 82 Route de Roquettes; Saubens; 31600 Muret; 8, rue des Chênes; 31120 Roquettes y 6, rue Paul Valéry; 78423 Montigny le Bretonneux, Francia

Ciudad Tolosan, Muret, Roquettes y Bretonneux Teléfono 33 1 41241242

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "NUEVOS DERIVADOS DE AMINOTIAZOLES, SU PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN"

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

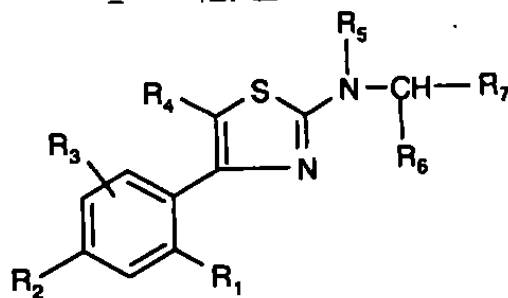
(33) País FR (32) Fecha 15-07-99 (31) No. Solicitud 9909144

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

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A 61 K 31/425 // 31/13

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula:



en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son tal como se los ha definido en la reivindicación 1.

Esos compuestos guardan afinidad con los receptores del CRF.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

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

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

FIRMA

NOMBRE

JOSÉ ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 41,073
FECHA : JULIO 7 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 80052052 00000000 Folios: 116
Fecha (AMD): 2000-07-13 16:30:26
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC.
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2879723	10,004,000.00

***** CONCEPTO *****

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

CON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°.



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

ANEXO

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

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

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

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

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



JOSE ANTONIO LLOREDA

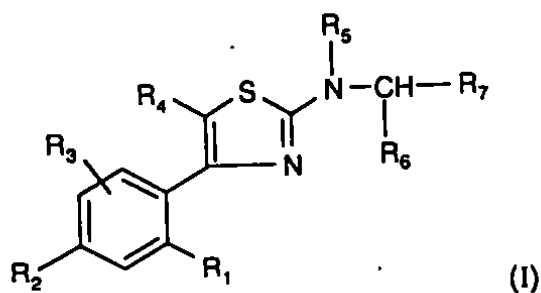
T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

**NUEVOS DERIVADOS DE AMINOTIAZOLES, SU PREPARACION Y LAS
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN**

La presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula:



en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son tal como se los ha definido en la reivindicación 1.

Esos compuestos guardan afinidad con los receptores del CRF.

La presente invención tiene por objeto nuevos derivados amino ramificados de tiazole, un procedimiento para su preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen. Esos nuevos derivados de tiazole están provistos de una actividad agonista de CRF (corticotropin releasing factor) y por lo tanto pueden constituir principios activos de composiciones farmacéuticas.

El factor de liberación de la hormona corticotropina (CRF) es un péptido cuya secuencia de 41 aminoácidos, ha sido caracterizada por Vale W. et al. en 1981 (Science, 1981, 213, 1394-1397). El CRF es el principal factor endógeno implicado en la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (liberación de la hormona adrenocorticotropina: ACTH) y sus patologías, así como en los síndromes depresivos que resultan de ella. El CRF provoca también la secreción β -endorfina, de β -lipotropina y corticosterona. El CRF es por lo tanto el regulador fisiológico de la secreción de la hormona adrenocorticotropina (ACTH) y en forma más general, de los péptidos derivados de la proopiomelanocortina (POMC). Además de su ubicación en el hipotálamo, el CRF está ampliamente distribuido en el sistema nervioso central, pero también en tejidos extraneuronales tales como las glándulas suprarrenales y los testículos. La presencia de CRF ha sido también puesta de manifiesto en el transcurso de procesos inflamatorios.

Numerosos experimentos en animales han demostrado que la administración central de CRF provoca efectos ansiógenos variados tales como la modificación del comportamiento en

general: por ejemplo neofobia, reducción de la receptividad sexual, disminución del consumo de alimentos y sueño lento, en la rata. La inyección intracerebroventricular de CRF aumenta también la excitación de las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus que a menudo está asociado en el animal, a un estado de ansiedad. En la rata, la administración central o periférica de CRF o de los péptidos emparentados (por ejemplo urocortina, sauvagine) induce además efectos centrales tales como el aumento de del estado de vigilia y la reactividad emocional frente al medio, modificaciones del vaciado gástrico, de la secreción ácida, del tránsito intestinal y de la excreción fecal así como efectos tensionales. El CRF está implicado también en la regulación compleja de las respuestas inflamatorias, por una parte con un papel proinflamatorio en algunos modelos animales, por otra parte como inhibidor de los efectos inducidos por el aumento de la permeabilidad vascular como consecuencia de la inflamación.

La utilización de un antagonista peptídico, el alfa-helical CRF(9-41) (α -CRF) o de anticuerpos específicos (Rivier J. et al., Science, 1984, 224, 889-891) ha permitido confirmar el papel de ese péptido en el conjunto de esos efectos. Esas experiencias también han confirmado el papel importante del CRF en el hombre, en la integración de las respuestas complejas observadas durante un estrés fisiológico, psicológico, o inmunológico tanto en el plano neuroendócrino, visceral como del comportamiento (Morley J.E. et al, Endocrine Review, 1987, 8, 3, 256-287 ; Smith M.A. et al., Horm. Res., 1989, 31, 66-71). Por otra parte,

los datos clínicos obran en favor de la implicación efectiva del CRF en los numerosos desórdenes que se desprenden de un estado de estrés (Gulley L.R. et al., J. Clin. Psychiatry, 1993, 54, 1, (suppl.), 16-19) por ejemplo:

- la existencia de la prueba de CRF (administración i.v.) en el hombre ha permitido demostrar la modificación de la respuesta ACTH en pacientes depresivos (Breier A. et al., Am. J. Psychiatry, 1987, 144, 1419-1425).
- el descubrimiento de una hipersecreción de CRF endógena en algunas patologías, por ejemplo de un porcentaje de CRF elevado en el líquido cefalo raquídeo en pacientes no medicados, deprimidos o afectados por demencia de tipo enfermedad de Alzheimer (Nemeroff C.B. et al., Science, 1984, 226, 4680, 1342-1343 ; Regul. Pept., 1989, 25, 123-130), o de una densidad de receptores de CRF disminuida en el córtex de víctimas de suicidio (Nemeroff C.B. et al., Arch. Gen. Psychiatry, 1988, 45, 577-579).
- incluso se sugiere la disfunción de las neuronas CRF-dependientes en las patologías severas que son las enfermedades de Alzheimer, de Parkinson, la corea de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica (De Souza E.B., Hospital Practice, 1988, 23, 59).

La administración central de CRF en numerosas especies animales, produce efectos del comportamiento semejantes a aquellos obtenidos en el hombre en situaciones de estrés. Cuando se repiten en el tiempo, esos efectos pueden acarrear patologías diversas tales como: fatiga, hipertensión, trastornos cardíacos y tensionales, modificación del vaciado gástrico, de la excreción fecal

(colitis, colon irritable), modificación de la secreción ácida, hiperglucemia, crecimiento retardado, anorexia, neofobia, migrañas, trastornos de la reproducción, inmunosupresión (procesos inflamatorios, infecciones múltiples y cánceres) y desórdenes neuropsiquiátricos variados (depresión, anorexia nerviosa y ansiedad).

La inyección por vía intracerebroventricular del antagonista peptídico de referencia, el α -CRF, previene los efectos obtenidos ya sea por la administración de CRF exógeno, ya sea por la utilización de agentes estresantes (éter, esfuerzo, ruido, choque eléctrico, abstinencia etanólica, cirugía) capaces por sí mismos de inducir un aumento del porcentaje de CRF endógeno. Esos resultados han sido confirmados por el estudio de numerosas moléculas peptídicas antagonistas estructuralmente emparentadas con el CRF y que poseen una duración de acción prolongada con respecto al α -CRF (Rivier J. et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 2851-2859 ; Menzaghi F. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 269, 2, 564-572 ; Hernandez J.F. et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 2860-2867).

Dichos compuestos peptídicos antagonistas del CRF se describen por ejemplo en las US 5,109,111, US 5,132,111, US 5,245,009 y en las solicitudes de patente WO 92/22576 y WO 96/19499.

Por otra parte, estudios preliminares han mostrado que los antidepresivos tricíclicos podían modular el porcentaje de CRF así como el número de receptores de CRF en el cerebro (Grigoriadis D.E. et al., Neuropsychopharmacology, 1989, 2, 53-60). Así mismo los

ansiolíticos benzodiazepínicos son capaces de invertir el efecto del CRF (Britton K.T. et al., Psychopharmacology, 1988, 94, 306), sin que el mecanismo de acción de esas sustancias haya sido totalmente elucidado. Esos resultados confirman de ser necesario la creciente necesidad de moléculas antagonistas no peptídicas de los receptores del CRF.

También es importante señalar tres consecuencias posibles de los estados de estrés crónico que son la inmunodepresión, los trastornos de la fertilidad así como la instalación de la diabetes.

El CRF ejerce dichos efectos interactuando con receptores membrenarios específicos que han sido caracterizados en la hipófisis y el cerebro de numerosas especies (ratones, rata y hombre) así como en el corazón, el músculo esquelético (rata, ratón) y en el miómetro y la placenta durante el embarazo.

Ya se conoce un gran número de derivados del 2-aminotiazole. La solicitud de patente EP 462 264 describe derivados de 2-aminotiazole, cuya amina terciaria en posición 2, presenta dos substituyentes que tienen cada uno al menos un heteroátomo, uno de los cuales es un derivado de amina. Esos compuestos son derivados de los antagonistas del factor de activación de las plaquetas (PAF-acéter) y encuentran su aplicación en el tratamiento del asma, de algunos estados alérgicos o inflamatorios, de enfermedades cardiovasculares, de la hipertensión y de diversas patologías renales o también como agentes anticonceptivos.

La solicitud GB 2 022 285 describe compuestos que poseen una actividad reguladora de la respuesta inmunitaria

y que tienen propiedades antiinflamatorias. Se trata de derivados de tiazole substituidos en posición 2 por grupos de aminas secundarias.

Algunos derivados del 2-acilaminotiazole han sido descriptos en la solicitud de patente EP 432 040. Esos compuestos son antagonistas de la colecistoquinina y de la gastrina.

También se conocen (solicitud de patente JP-01 75 475) derivados de 2-amino-4,5-difeniltiazole que tienen propiedades antiinflamatorias.

Se conocen también derivados de 2-amino-4-(4-hidroxifenil)tiazole útiles como intermediarios de síntesis para la preparación de los derivados del 2,2-diarilcromenotiazole (solicitud de patente EP 205 069).

También se describen en J. Chem. Soc. Perkin, Trans 1, 1984, 2, 147-153 y en J. Chem. Soc. Perkin, Trans 1, 1983, 2, 341-347, derivados del 2-(N-metil-N-benzilamino)tiazole.

La solicitud de patente WO 94/01423 describe derivados de 2-aminotiazole. Esos compuestos se utilizan como insecticidas; no presentan ninguna substitución en posición 5 del heterociclo.

Así mismo, la solicitud de patente WO 96/16650 describe compuestos derivados de 2-aminotiazole. Esos compuestos se utilizan como antibióticos.

La solicitud de patente EP 283 390, describe entre otros derivados del tiazole, derivados de 2-(N-alquil-N-piridilalquilamino)tiazole cuya amina en posición 2 es substituida por un radical piridilalquilo no ramificado.

Esos compuestos poseen principalmente una actividad estimulante de la transmisión colinérgica central. Pueden

por lo tanto ser utilizados como agonistas de los receptores muscarínicos y encuentran su aplicación en el tratamiento de los trastornos de la memoria y de las demencias seniles.

Se han descripto en EP 576 350 y en EP 659 747 derivados de 2-aminotiazole cuya amina en posición 2 es una amina terciaria que tiene un substituyente alquilo o aralquilo ramificado, como derivados que poseen una afinidad para con los receptores CRF. Ninguno de esos compuestos presenta un fenilo substituido como substituyente de amina terciaria en posición 2 del núcleo tiazole.

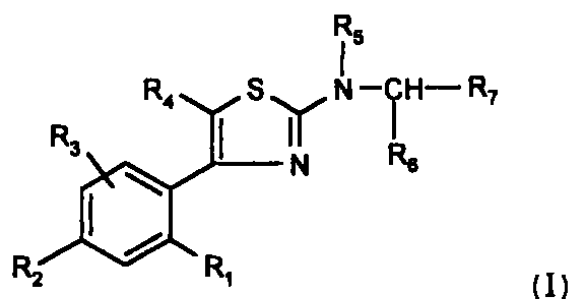
La patente US 5,063,245 describe antagonistas de CRF que permiten desplazar *in vitro* el enlace del CRF con sus receptores específicos en una concentración cercana a un micromol. A partir de allí, se han publicado numerosas solicitudes de patente que se refieren a moléculas no peptídicas, por ejemplo las solicitudes WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676, WO 94/13677, WO 94/10333, WO 95/00640, WO 95/10506, WO 95/13372, WO 95/33727, WO 95/33750, WO 95/34563, EP 691 128 o EP 729 758.

Ahora se ha descubierto de acuerdo con la presente invención que algunos derivados amino ramificados de tiazole, objeto de la presente invención, presentan una excelente afinidad frente a receptores de CRF. Por otra parte, habida cuenta de su estructura, esas moléculas poseen una buena dispersibilidad y/o solubilidad en solventes o soluciones habitualmente utilizados en terapéutica que les confiere una actividad farmacológica y

que permiten también la preparación fácil de formas galénicas orales y parenterales.

Esto es sorprendente e inesperado, ya que los compuestos de la invención son más activos *in vivo* que los compuestos de estructura cercana en particular por una inhibición más significativa de la respuesta inducida por el CRF al nivel del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal.

La presente invención tiene por objeto, los compuestos, en forma racémica o de enantiómero puro de fórmula:



en la cual

- R_1 y R_2 idénticos o diferentes representan cada uno independientemente un átomo de halógeno; un hidroxil(C₁-C₅)alquilo; un (C₁-C₅)alquilo; un aralquilo en el cual la parte arilo es (C₆-C₈) y la parte alquilo (C₁-C₄); un (C₁-C₅)alcoxi ; un grupo trifluorometilo; un grupo nitro; un grupo nitrilo; un grupo -SR en el cual R representa hidrógeno, un (C₁-C₅)alquilo o un aralquilo en el cual la parte arilo es (C₆-C₈) y la parte alquilo (C₁-C₄); un grupo -S-CO-R en el cual R representa un radical (C₁-C₅)alquilo o un aralquilo en el cual la parte arilo es (C₆-C₈) y la parte alquilo es (C₁-C₄); un grupo -COORa en el cual Ra representa hidrógeno o un (C₁-C₅)alquilo; un grupo -CONRaRb

con Ra y Rb tal como se los ha definido anteriormente para Ra; un grupo -NRaRb con Ra y Rb tal como se los ha definido precedentemente para Ra; un grupo -CONRcRd o -NRcRd en los cuales Rc y Rd constituyen con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo de 5 a 7 eslabones; o un grupo -NHCO-NRaRb con Ra y Rb tal como se los ha definido anteriormente para Ra;

- R₃ representa hidrógeno o es tal como se ha definido anterioremente para R₁ y R₂ ;
- ó bien R₂ constituye con R₃ cuando este substituye el fenilo en posición 5, un grupo -X-CH₂-X- en el cual X representa independientemente un CH₂, un átomo de oxígeno o de azufre;
- R₄ representa hidrógeno, un (C₁-C₅)alquilo; un grupo hidroximetilo; un grupo formilo; un átomo de halógeno; o un grupo (C₃-C₅)cicloalquilo;
- R₅ representa un alquenilo de 3 a 6 átomos de carbono; un alquinilo de 3 a 6 átomos de carbono; un cianoalquilo (C₁-C₆); un (C₁-C₄)alcoxi;
- R₆ representa un (C₁-C₆)alquilo; un (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₃)alquilo; un (C₃-C₅)cicloalquilo; un (C₃-C₆) cicloalquil (C₁-C₆)alquilo; un (C₁-C₆)alquiltio(C₁-C₃)alquilo; un (C₁-C₆) alquilsulfoxi (C₁-C₃)alquilo; un (C₁-C₆) alquilsulfodioxi (C₁-C₃)alquilo;
- R₇ representa un fenilo no substituido, mono, di o trisubstituido en posición 3, 4 o 5 por un halógeno, por un (C₁-C₅)alquilo, por un grupo -O-CH₂-O- sobre dos átomos de carbono cercanos al fenilo, por un -CF₃, -NO₂, -CN, por un grupo -COOR₈, -CONR₈R₉ o por un grupo -CH₂OR₈ en los cuales R₈ y R₉ representan un (C₁-C₃)alquilo, OR₁₀ en el

cual R_{10} representa un (C_1-C_5) alquilo; o bien R_7 representa un grupo piridilo, tiofeno, pirazolilo, imidazolilo, (C_3-C_5) cicloalquilo o (C_3-C_6) cicloalquil (C_1-C_6) alquilo; sus sales de adición, sus hidratos y/o sus solvatos.

En la presente descripción los grupos alquilo o los grupos alcoxi son lineales o ramificados.

Por átomo de halógeno, se entiende un átomo de flúor, de cloro, de bromo o de yodo.

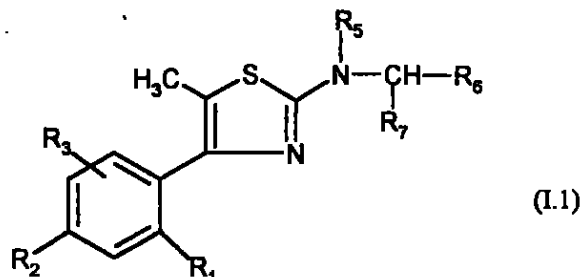
Los heterociclos definidos para R_7 pueden eventualmente ser substituidos por los mismos substituyentes que los del fenilo.

De acuerdo con otro de sus aspectos, la invención se refiere a los compuestos en forma racémica o de enantiómero puro, de fórmula (I) en la cual:

- R_1 y R_2 idénticos o diferentes representan cada uno independientemente un átomo de halógeno; un (C_1-C_5) alquilo; un (C_1-C_5) alcoxi;
- R_3 representa hidrógeno o es tal como se ha definido anteriormente para R_1 y R_2 ;
- R_4 representa un grupo (C_1-C_5) alquilo;
- R_5 representa un alqueno de 3 a 6 átomos de carbono; un alquino de 3 a 6 átomos de carbono;
- R_6 representa un (C_1-C_6) alquilo; un (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_3) alquilo; un (C_3-C_5) cicloalquilo; un (C_3-C_6) cicloalquil (C_1-C_6) alquilo;
- R_7 representa un fenilo no substituido, mono o disubstituido en posición 3 o 4 por un halógeno, un grupo (C_1-C_5) alquilo, un grupo $-CH_2OR_8$ en el cual R_8 representa un (C_1-C_3) alquilo o por un grupo $-O-CH_2-O-$ en posición 3,4; o bien R_7 representa un grupo (C_3-C_5) cicloalquilo;

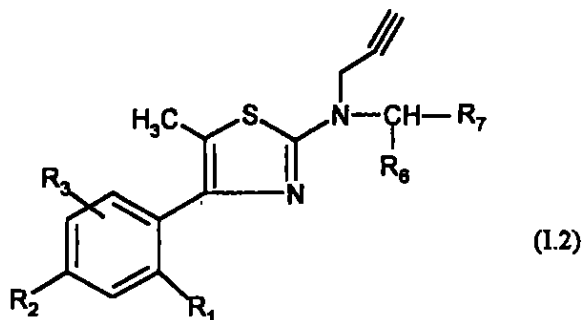
sus sales de adición, sus hidratos y/o sus solvatos.

De acuerdo con otro de sus aspectos, la invención tiene por objetos los compuestos, en forma racémica o de enantiómero puro, de fórmula:



y en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 y R_7 son tal como se los ha definido para (I), así como sus sales de adición, sus hidratos y/o sus solvatos.

Entre esos compuestos, se prefieren más particularmente los compuestos en forma racémica o de enantiómero puro, de fórmula (I.2)



en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_6 y R_7 son tal como se los ha definido para (I), así como sus sales de adición, sus hidratos y/o sus solvatos.

La invención se refiere también a los compuestos de fórmula (I), (I.1) y (I.2), en forma racémica o de enantiómero puro, en las cuales R_3 está en posición 5 del

fenilo, así como sus sales de adición, sus hidratos y/o sus solvatos.

De acuerdo con otro de sus aspecto, la invención se refiere a los compuestos elegidos entre:

- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1R)- (1- (3-fluoro-4-metilfenil) -2-metoxietil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 31)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol -2- il]- [(1S) - (1-fenilbutil)] prop-2-inilamina (EJEMPLO 33)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-feniletil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 34)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il]- [(1S)- (2-ciclopropil-1-feniletil)] prop-2-inilamina (EJEMPLO 35)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)- (2-ciclopropil-1-(4-fluorofenil) etil)] prop-2-inilamina (EJEMPLO 36)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]- [(1S)- (1-fenilpentil)] prop-2-inilamina (EJEMPLO 37)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]- [(1R)-(2-metoxi-1-(4-metoximetilfenil) etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 40)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(1-(4-metoximetilfenil) pentil)] prop-2-inilamina (EJEMPLO 42)

- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(1-(4-fluorofenil)pentil)] prop-2-inilamina (EJEMPLO 45)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(ciclopropil-fenil-metil)] prop-2-inilamina (EJEMPLO 47)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)pentil)] prop-2-inilamina (EJEMPLO 49)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 50)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(1-(4-fluorofenil)butil)] prop-2-inilamina (EJEMPLO 51)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(1-(3-fluoro-4-metoximetilfenil)butil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 52)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-(4-clorofenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 53)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-(4-metilfenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 36)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 55)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-(4-bromofenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 56)

- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il] - [(1S)-(2-ciclopropil-1-(3,4-metilendioxfenil) etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 57)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil -1- (3-fluoro-4-metilfenil) etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 58)
- Clorhidrato de [4-(2,4-dimetoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil -1- (3-fluoro-4-metilfenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 59)
- Clorhidrato de [4-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil -1- (3-fluoro-4-metilfenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 60)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(1-(3,4-metilendioxfenil) butil)] prop-2-inilamina (EJEMPLO 61)

así como las bases correspondientes, las otras sales de adición, sus solvato y/o hidratos.

Los compuestos de la invención en forma libre presentan generalmente propiedades de base débil. Sin embargo de acuerdo con la naturaleza de los sustituyentes algunos pueden presentar propiedades ácidas.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) con ácidos o bases (cuando esto es posible) farmacéuticamente aceptables son las sales preferidas, pero aquellos que pueden permitir aislar los compuestos de fórmula (I) en especial purificarlos u obtener isómeros puros, también son objeto de la invención.

Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables para la preparación de las sales de adición con los compuestos de fórmula (I), se pueden citar los ácidos clorhídrico,

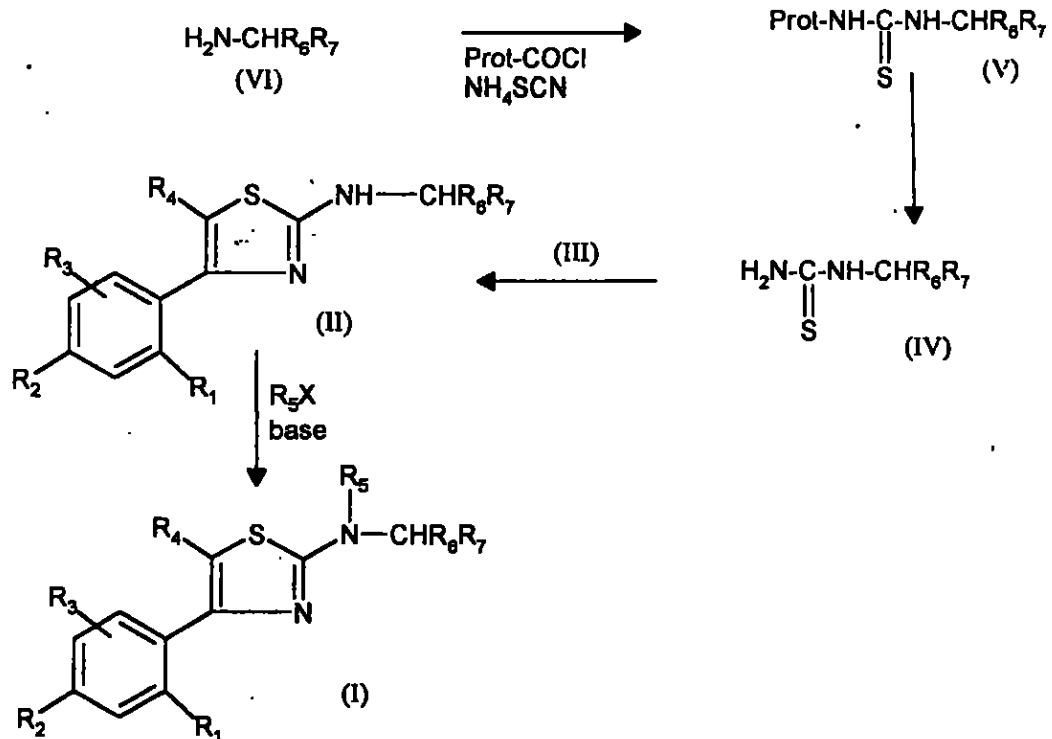
bromhídrico, fosfórico, fumárico, cítrico, oxálico, sulfúrico, ascórbico, tártrico, maleico, mandélico, metansulfónico, lactobiónico, glucónico, glucárico, succínico, sulfónico, hidroxipropan sulfónico.

Entre las bases farmacéuticamente aceptables para la preparación de las sales de adición con los compuestos de fórmula (I), cuando estos tienen propiedades ácidas, se pueden citar el hidróxido de sodio, de potasio o de amonio.

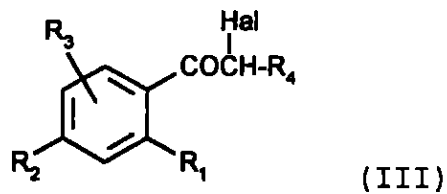
Los compuestos conformes a la invención, así como los intermediarios útiles para su preparación se preparan de acuerdo con métodos bien conocidos por el hombre del arte, en particular de acuerdo con EP 576 350 y EP 659 747.

El siguiente esquema de reacción ilustra un procedimiento de preparación para la síntesis de los compuestos (I).

ESQUEMA 1

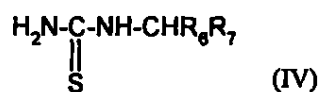


De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente invención también tiene por objeto un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) caracterizado porque se hace reaccionar un derivado alfa-halogenado, preferentemente alfa-bromado o alfa-clorado de fórmula (III)

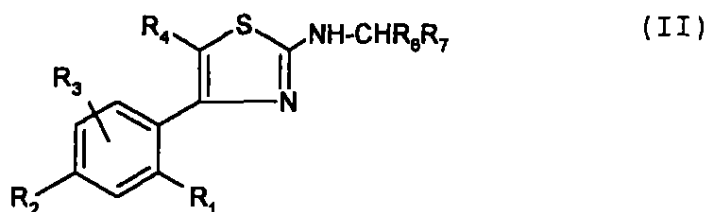


en la cual $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$ y R_4 son tal como se los ha definido para (I) y Hal representa un átomo de halógeno de

preferencia de bromo o de cloro, con una tiouréa de fórmula:



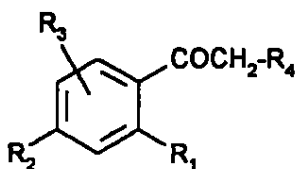
en la cual R_6 y R_7 son tal como se los ha definido para (I) para obtener un compuesto de fórmula (II)



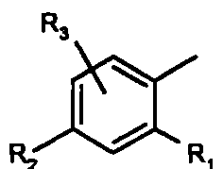
en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 y R_7 son tal como se los ha definido para (I) para someterlo luego a una reacción de alquilación para dar el compuesto (I).

Las reacciones de alquilación empleadas en el procedimiento antes mencionado, se realizan en condiciones habituales conocidas por el hombre del arte por acción de un agente de alquilación apropiado tal como por ejemplo, un halogenuro de alquenilo o de alquinilo en presencia de una base, preferentemente hidruro de sodio.

Los derivados de fórmula (III) pueden obtenerse partiendo de las cetonas correspondientes no halogenadas de fórmula:



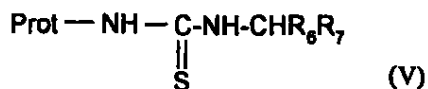
en la cual R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son tal como se los ha definido para (I) ó bien (i) por acción de bromo en un solvente orgánico apropiado, tal como el ácido acético, el tetracloruro de carbono o el éter dietílico, ó bien (ii) por acción de tribromuros de amonio cuaternarios de acuerdo con el método descripto Bull. Chem. Soc. Japan, 1987, 60, 1159-1160 y 2667-2668, ó bien (iii) también por acción de bromuro cúprico en un solvente orgánico, tal como una mezcla de cloroformo y de acetato de etilo de acuerdo con J. Org. Chem. 1964, 29, 3451-3461. Como variante, los compuestos de fórmula (III) pueden obtenerse por acción de bromuro de 2-bromopropionilo sobre un benceno substituido de fórmula:



en la cual R_1 , R_2 y R_3 son tal como se los ha definido para (I), por una reacción de Friedel y Crafts.

Las cetonas mencionadas anteriormente son por lo general productos conocidos o disponibles en el comercio. Esos compuestos pueden ser preparados por reacción de Friedel y Crafts, en presencia de un ácido de Lewis de acuerdo con métodos bien conocidos por el hombre del arte.

Los derivados de tiouréas (IV) se obtienen partiendo de tiouréas protegidas (V)



en los cuales Prot representa un grupo protector, por ejemplo benzoilo o pivaloilo, R_6 y R_7 son tal como se los ha definido precedentemente para (I), ó bien por un tratamiento básico, utilizando preferentemente amoníaco, hidróxido de sodio o de hidrazina a una temperatura que va de la temperatura ambiente al reflujo de la mezcla reaccionante, ó bien por un tratamiento ácido utilizando preferentemente ácido clorhídrico.

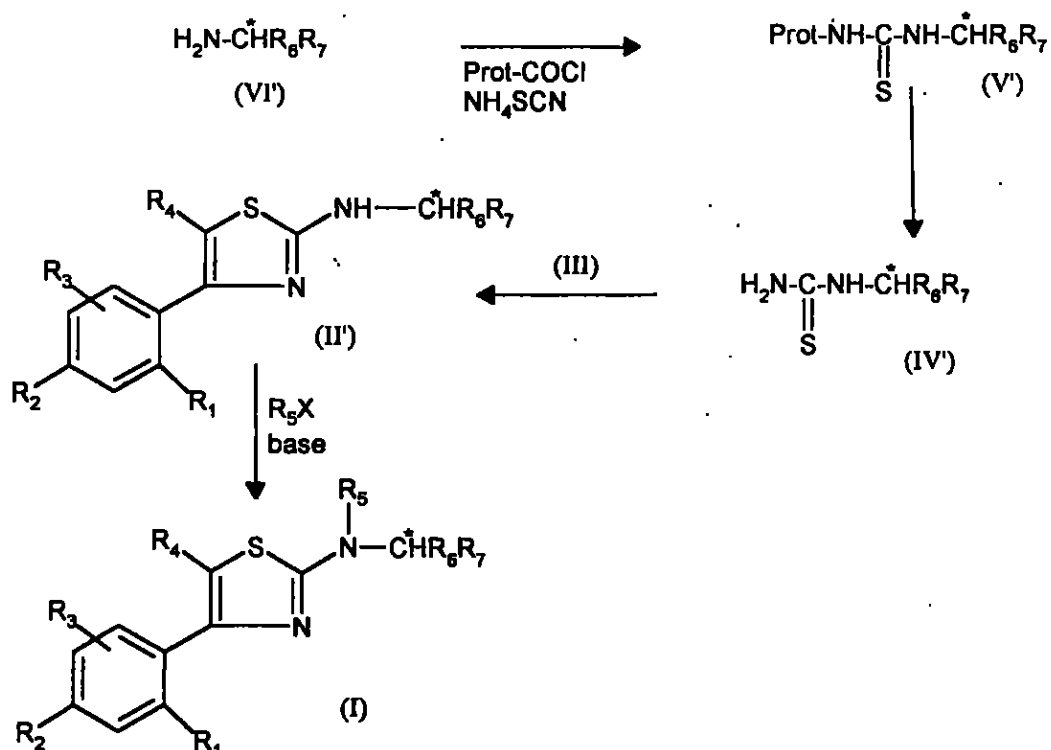
Los compuestos de fórmula (V) se preparan haciendo reaccionar de acuerdo con métodos conocidos, un isotiocianato, por ejemplo un isotiocianato de benzoilo o un isotiocianato de pivaloilo sobre las aminas correspondientes de fórmula (VI):



en las cuales R_6 y R_7 son tal como se los ha definido para (I).

La preparación de los aminotiazoles ópticamente activos, es decir en forma de enantiómeros puros, se realiza partiendo de aminas primarias ópticamente activas de acuerdo con el ESQUEMA 2 de acuerdo con un procedimiento idéntico al previamente descripto.

ESQUEMA 2



Los compuestos de fórmula (I), presentados previamente, comprenden también a aquellos en los cuales uno o varios átomos de hidrógeno o de carbono han sido reemplazados por su isótopo radioactivo por ejemplo tritio o carbono-14. Dichos compuestos marcados son útiles en los trabajos de investigación, de metabolismo o de farmacocinética, o también en pruebas bioquímicas como ligandos de receptor.

Los compuestos de la presente invención, han sido objeto de estudios bioquímicos y farmacológicos. Poseen propiedades farmacológicas muy interesantes.

Los compuestos de la invención desplazan, en concentraciones inferiores a $10 \mu\text{M}$, el enlace del CRF o de

péptidos emparentados yodados (urotensina, sauvagine) por ejemplo ^{125}I tirosina CRF, con los receptores presentes en membranas de cerebro o en células de cultivo, de acuerdo con el métodos descripto E.B. De Souza (J. Neurosci., 1987, 7, 1, 88-100).

La actividad antagonista de los compuestos conformes a la invención ha sido demostrada por su capacidad para inhibir algunas actividades asociadas al CRF. En particular, los compuestos de fórmula (I) son capaces de inhibir la secreción de adrenocorticotropina (ACTH) inducida por el CRF. El estudio sobre la secreción de ACTH inducida por el CRF ha sido realizado, *in vivo* en ratas despiertas, de acuerdo con un método adaptado de C. Rivier et al., Endocrinology, 1982, 110(1), 272-278.

El CRF es un neuropéptido que controla la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Ese factor es responsable de las respuestas endócrinas y de comportamiento relacionadas con el estrés.

En efecto, se ha demostrado que el CRF puede modular el comportamiento como también algunas funciones del sistema nervioso autónomo (G.F. Koob, F.E. Bloom, Fed. Proc., 1985, 44, 259 ; M.R. Brown, L.A. Fisher, Fed. Proc., 1985, 44, 243). Más particularmente, el CRF induce la secreción de la corticotropina (ACTH), de las β -endorfinas y otros péptidos derivados de la pro-opiomelanocortina (A. Tazi et al., Regul. Peptides, 1987, 18, 37 ; M.R. Brown et al, Regul. Peptides, 1986, 16, 321 ; C.L. Williams et al., Am. J. Physiol., 1987, G 582, 253).

Los compuestos de la invención pueden por lo tanto ser útiles para la regulación de la secreción de esas sustancias endógenas. Encuentran más específicamente su aplicación como principios activos de medicamentos para disminuir la respuesta al estrés (comportamiento, estados emocionales, trastornos gastrointestinales y cardiovasculares, desórdenes del sistema inmunitario) y más en general, en las patologías que implican el CRF, por ejemplo los desórdenes psiquiátricos, la ansiedad, la depresión, la anorexia nerviosa, la epilepsia, los trastornos de la actividad sexual y de la fertilidad, la enfermedad de Alzheimer u otras.

Los compuestos de la invención son muy estables y por lo tanto son particularmente apropiados para constituir el principio activo de medicamentos.

La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo, un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, eventualmente en asociación con uno o varios excipientes inertes y apropiados.

En cada unidad de dosificación el principio activo de fórmula (I) está presente en las cantidades adaptadas a las dosis diarias previstas. Cada unidad de dosificación es convenientemente ajustada de acuerdo con la dosificación y el tipo de administración previsto, por ejemplo comprimidos, cápsulas blandas y similares, sobres, ampollas, jarabes y similares, gotas, parche transdérmico o transmucosal de manera que dicha unidad de dosificación contenga 0,5 a 800 mg de principio activo, preferentemente de 0,5 a 200 mg.

Los compuestos conformes a la invención pueden también ser utilizados en asociación con otro principio activo útil para la terapéutica deseada, tal como por ejemplo los ansiolíticos, antidepresivos o anorexígenos.

Los compuestos de fórmula (I) son poco tóxicos; su toxicidad es compatible con su utilización como medicamento para el tratamiento de los trastornos y de las enfermedades antes mencionadas.

Los compuestos de fórmula (I), pueden ser formulados en composiciones farmacéuticas para la administración a mamíferos, incluido el hombre, para el tratamiento de las enfermedades antedichas.

Las composiciones farmacéuticas así obtenidas se presentan ventajosamente en formas diversas, tales como por ejemplo, soluciones inyectables o bebibles, grageas, comprimidos o cápsulas blandas. Las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, son especialmente útiles para el tratamiento, a título preventivo o curativo, de las enfermedades relacionadas con el estrés y más generalmente en el tratamiento de todas las patologías que implican al CRF, tales como por ejemplo: la enfermedad de Cushing, los desórdenes neuropsiquiátricos como la depresión, la ansiedad, el pánico, los desórdenes compulsivos obsesivos, los trastornos del humor, el estrés postraumático, los trastornos del comportamiento, la agresividad, la anorexia, la bulimia, la hiperglucemia, el trabajo prematuro, los embarazos de riesgo, el crecimiento retardado, los trastornos del sueño, la epilepsia, y las depresiones de todo tipo; la enfermedad Alzheimer, de

Parkinson; la corea de Huntington; la esclerosis lateral amiotrófica; los trastornos vasculares, cardíacos y cerebrales; los trastornos de la actividad sexual y de la fertilidad; la inmunodepresión, la inmunosupresión, los procesos inflamatorios, las infecciones múltiples, la artritis reumatoidea, la osteoartritis, las uveítis, la psoriasis así como la diabetes; los cánceres; los trastornos funcionales gastrointestinales y las inflamaciones que resultan de estos (colon irritable e inflamatorio, diarreas); los trastornos de la percepción del dolor, las fibromialgias relacionadas o no con los trastornos del sueño, la fatiga, la migraña; los síntomas relacionados con la dependencia (alcohólica) y con la abstinencia de drogas.

La posología puede variar ampliamente en función de la edad, del peso y del estado de salud del paciente, de la naturaleza y de la severidad de la afección, así como de la vía de administración. Esta posología comprende la administración diaria de una o varias dosis de aproximadamente 0,5 mg a 800 mg, de preferencia de aproximadamente 0,5 a 200 mg.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, transmucosal, local o rectal, el principio activo puede ser administrado en formas unitarias de administración, en mezcla con soportes farmacéuticos clásicos, a animales y a seres humanos. Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas blandas, los polvos, los

gránulos y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual y bucal, las formas de administración subcutánea, intramuscular, intravenosa, intranasal o intraocular y las formas de administración rectal.

Cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, se mezcla el principio 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. Se puede recubrir los comprimidos con sacarosa u otras materias apropiadas o también se las puede tratar de forma tal 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 principio activo con un diluyente y vertiendo la mezcla obtenida en cápsulas blandas o duras.

Una preparación en forma de jarabe o de elixir puede contener el principio activo conjuntamente con un edulcorante, preferentemente acalórico, metilparaben y propilparaben como antiséptico, así como un agente que de sabor y un colorante apropiado.

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

Para una administración rectal, se recurre a supositorios que se preparan con aglutinantes que funden a

temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles.

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

Para una administración transmucosal, el principio activo puede ser formulado en presencia de un promotor tal como una sal biliar, un polímero hidrófilo tal como por ejemplo hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, dextran, polivinilpirrolidona, las pectinas, los almidones, la gelatina, la caseína, los ácidos acrílicos, los ésteres acrílicos y sus copolímeros, los polímeros o copolímeros de vinilo, los alcoholes vinílicos, los acoxipolímeros, los polímeros de óxido de polietileno, los poliéteres o sus mezclas.

El principio activo puede formularse también en forma de microcápsulas, eventualmente con uno o varios soportes o aditivos.

El principio activo puede también presentarse en forma de complejo co una ciclodextrina, por ejemplo α -, β - o γ -ciclodextrina, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina o metil- β -ciclodextrina.

Los siguientes EJEMPLOS, dados a título no limitativo, ilustran la invención.

En las PREPARACIONES se describen los métodos de síntesis de los diferentes intermediarios que permiten obtener los compuestos de la invención. Todos esos intermediarios se obtienen de acuerdo con métodos bien conocidos por el hombre del arte.

Los puntos de fusión han sido medidos de acuerdo con la técnica Micro-Köfler y están expresados en grados Celsius.

Los espectros de resonancia magnética nuclear del protón (^1H RMN) han sido efectuados en CDCl_3 salvo mención en contrario, a 200 MHz o a 300 MHz. Los desplazamientos químicos se expresan en p.p.m. y las constantes de acoplamiento en Hertz.

Los excesos enantioméricos (ee) se evalúan partiendo de cromatogramas obtenidos ya sea por cromatografía HPLC sobre fase quiral, ya sea por cromatografía por fluido supercrítico (SFC) quiral.

Los poderes rotatorios de los productos ópticamente activos están caracterizados por $[\alpha]_D^{25}$ (las concentraciones c de las soluciones analizadas se expresan en gramos para 100 ml)

Las abreviaturas utilizadas a continuación son las siguientes: s = singlete; m = multiplete; d = doblete; t = triplete; q = cuadruplete.

Los compuestos de la invención presentan un análisis centesimal conforme a la teoría.

Los compuestos de la invención descritos en los CUADROS 3 y 5 tienen también espectros RMN conformes a su estructura.

PREPARACIÓN DE α -BROMOCETONAS DE FÓRMULA (III)

- **2-Bromo-1-(2-cloro-4-methoxi-5-metilfenil)propan-1-ona**
Compuesto III.1

Se agita una solución de 46 g (280 mmol) de 4-cloro-2-metoxi-tolueno en 150 ml de diclorometano a 0°C y se adiciona 29,4 g (280 mmol) de bromuro de 2-bromopropionilo. La mezcla se adiciona en porciones de 39,2 g (294 mmol) de tricloruro de aluminio. Se agita dejando que la temperatura suba progresivamente a temperatura ambiente. Luego de agitar durante 4 horas, se vierte la mezcla reaccionante lentamente sobre hielo. A esa mezcla bajo agitación se agrega 50 ml de ácido clorídrico 1N y 1 litro de agua, luego se extrae por 1,2 litro de terbutil-metil-éter. La fase orgánica se lava con agua, con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, con agua, luego con una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca con sulfato de sodio anhidro luego se evapora a seco. El residuo bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice 67g de compuesto III-1. R=82%.

RMN ^1H : 7,44(s, Ar, 1H) ; 6,86(s, Ar, 1H) ; 5,41(q, J=5,35Hz, CH, 1H) ; 3,90(s, OCH₃, 3H) ; 2,23(s, CH₃, 3H) ; 1,91(d, J=5,35Hz, CH₃, 3H).

Por el mismo método se han sintetizado:

- **2-Bromo-1-(2-cloro-4-metoxifenil)propan-1-ona** **Compuesto III.2**

- **2-Bromo-1-(2,4-dicloro-5-metilfenil)propan-1-ona**
Compuesto III.3

- 2-Bromo-1-(2,4-dimetoxi-5-metilfenil)propan-1-ona
Compuesto III.4
- 2-Bromo-1-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)propan-1-ona
Compuesto III.5

PREPARACIÓN DE AMINAS RACÉMICAS DE FÓRMULA (VI)

Primer Método

a) 2-amino-2-(4-fluorofenil)etanol Compuesto 1.1

Se agitan a reflujo 60 ml (60 mmol) de una solución 1M de hidruro de aluminio-litio en tetrahidrofurano a reflujo luego se adiciona en porciones de 5 g (29 mmol) de 4-fluoro-DL- α -fenilglicina (FLUKA). Luego de una agitación a reflujo de seis horas, se agita la mezcla reaccionante a 0°C luego se agrega lentamente 2,5 ml de agua, 2,5 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 15% luego 7,5 ml de agua. La suspensión obtenida se filtra sobre Célite. El filtrado se concentra y vuelve a tomar por medio de 300 ml de diclorometano. Se lava la solución con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro luego se evapora a seco. Se obtienen 3,3 g de producto aceitoso amarillo. R = 73 %.

MS (MH^+ = 156)

^1H RMN : 7,23-7,33(m, Ar, 2H) ; 6,95-7,07(m, Ar, 2H) ; 4,08(m, CH, 1H) ; 3,45-3,86(m, CH_2O , 2H) ; 2,03(s, NH_2 et OH, 3H).

b) 1-(4-fluorofenil)-2-metoxietilamina Compuesto VI.1

Se pone en suspensión 0,94 g (23 mmol) de hidruro de potasio obtenidos por lavado con pentano de 2,2 g de una suspensión aceitosa, en 18 ml de tetrahidrofurano y se agitan a 10°C. Se agrega lentamente una solución de 3,3 g (21 mmol) de *Compuesto 1.1.* en 43 ml de tetrahidrofurano. Luego de agitar durante dieciséis horas a temperatura ambiente, se agrega una solución de 1,3 ml (20,8 mmol) de yodometano en 25 ml de tetrahidrofurano en el lapso de una hora treinta minutos. Se agita la mezcla reaccionante durante tres horas a temperatura ambiente luego se vierte sobre 300 ml de agua helada salada. La mezcla se extrae con 500 ml de *terbutilmetilóxido*. La fase orgánica se lava con agua, luego con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio anhidro luego se evapora a seco. Se 3,2 g de amina aceitosa. R = 88 %.

^1H RMN : 7,24-7,38(m, **Ar**, 2H) ; 6,93-7,05(m, **Ar**, 2H) , 4,16(m, **CH**, 1H) ; 3,45(dd, **CH₂**, 1H) ; 3,36(s, **OCH₃**, 3H) ; 3,29(d, **CH₂**, 1H) ; 1,70(s, **NH₂**, 2H).

• De la misma forma, se obtiene la **2-metoxi-1-feniletilamina** *Compuesto VI.2*

Segundo Método

a) Síntesis de fenilcetonas substituidas. Compuestos 3

Modo operatorio A :

• **1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-metoxietan-1-ona** *Compuesto 3.1*

Para preparar el magnesiano se deja 14 g (583 mmol, 1 eq.) de copos de magnesio bajo agitación en presencia de vidrio molido y bajo argón durante una noche. Se los

recubre con 400 ml de éter dietílico, luego se agrega una punta de espátula de yodo. Se agrega lentamente 110 g (582 mmol) de 4-bromo-2-fluorotolueno en solución en 700 ml de éter dietílico de manera de mantener un ligero reflujo, luego se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante tres horas. Se agrega 39 ml de metoxiacetonitrilo (610 mmol, 1, 1 eq.) y se deja reaccionar durante dos horas. Una vez que ha terminado la reacción, se vierte la mezcla reaccionante sobre 1,5 kg de hielo, luego bajo agitación, se agrega 300 ml de ácido clorídrico concentrado. Se extrae con éter dietílico, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se recupera 77 g de *Compuesto 3.1* que se utiliza directamente en la segunda etapa sin purificarlo.

De la misma forma, se obtienen los siguientes compuestos:

• **1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metoxietan-1-ona *Compuesto 3.2***

• **1-(4-clorofenil)-2-metoxietan-1-ona *Compuesto 3.3***

• **3-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)propan-1-ona *Compuesto 3.4***

Modo operatorio B :

• **2-metoxi-1-(4-metoximetilfenil)etan-1-ona *Compuesto 3.5***

Se agita a -70°C una solución de 62 g (308 mmol) de 1-bromo-4-metoximetilfenilo en 600 ml de tetrahidrofurano y se agrega lentamente 200 ml (320 mmol) de una solución 1,6 M de butil-litio. Se agita la mezcla reaccionante durante 30 minutos a -70°C , luego se agrega lentamente una solución de 50 g (380 mmol) de 2,N-dimetoxi-N-metil-acetamida. Se agita la mezcla reaccionante dejando que la temperatura vuelva a subir progresivamente a temperatura ambiente.

Luego de 4 horas bajo agitación, se enfría a 0°C y se agrega lentamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua luego con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro luego se evapora a seco. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (solvente: ciclohexano-acetato de etilo 9/1 luego 3/1). Se obtiene 32 g de cetona. R=53 %

RMN ¹H : 7,89(d, J=8,1 Hz, **Ar**, 2H) ; 7,40(d, J=8,1 Hz, **Ar**, 2H) ; 4,66(s, OCH₂, 2H) ; 4,48(s, OCH₂, 2H) ; 3,47(s, CH₃, 3H) ; 3,38(s, CH₃, 3H)

b) Síntesis de las oximas Compuestos 4

- 1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-metoxietan-1-ona oxima
Compuesto 4.1

Modo operatorio A :

Se mezclan 33 g de clorhidrato de hidroxilamina (475 mmol, 1,6 eq.) con 30 ml de agua y 100 ml de etanol. Se agrega a 0°C 54 g (296 mmol) del **Compuesto 3.1** diluido en 30 ml de etanol. Una vez que ha terminado la adición, se agregan 60 g de pastillas de hidróxido de sodio (1,5 mol, 5 eq.) previamente molidos manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. Se deja la mezcla reaccionante durante una noche a temperatura ambiente, luego se la lleva a 0°C para neutralizar la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico concentrado (pH < 7). Se extrae luego con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica con

sulfato de sodio y se evapora. El aceite así obtenido se cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de acetato de etilo ciclohexano 1/9 (v/v) para elucionar. Se obtiene 26 g de isómero (Z) y 9 g de isómero (E), ó sea un rendimiento R = 45 % en (Z) y 16 % en (E).

Modo operatorio B :

Se mezclan 47 g de clorhidrato de hidroxilamina (676 mmol, 1,6 eq.) con 275 ml de piridina. Se agrega a 0°C 77 g (423 mmol) de Compuesto 3.1. Se deja la mezcla reaccionante durante cinco horas a temperatura ambiente. Una vez que ha terminado la reacción, se evapora la piridina luego se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua, luego con una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica con sulfato de sodio, se evapora y se cromatografía sobre gel de sílice el aceite así obtenido con una mezcla de elución de acetato de etilo ciclohexano 1/9 (v/v) para obtener 42,5 g de compuesto (Z) y 14 g de compuesto (E), ó sea un rendimiento R = 51 % en Z y 17 % en E.

^1H RMN del compuesto Z : 11,59(N-OH, s, 1H) ; 7,20-7,40 (Ar, m, 3H) ; 4,51(-O-CH₂-, s, 2H) ; 3,18(OCH₃, s, 3H) ; 2,20 (CH₃-Ph, s, 3H).

^1H RMN del compuesto E : 11,30(N-OH, s, 1H) ; 7,20-7,50 (Ar, m, 3H) ; 4,21(-O-CH₂-, s, 2H) ; 3,17(OCH₃, s, 3H) ; 2,22(CH₃-Ph, s, 3H).

De la misma forma se obtienen los productos siguientes unode los dos modos operatorios antedichos:

- 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metoxietan-1-ona oxima **Compuesto 4.2**
- 1-(4-clorofenil)-2-metoxietan-1-ona oxima **Compuesto 4.3**
- 1-fenilbutan-1-ona oxima **Compuesto 4.4**
- 1-(4-metoximetilfenil)-2-metoxietan-1-ona oxima **Compuesto 4.5**
- 1-(4-metoximetilfenil)butan-1-ona oxima **Compuesto 4.6**
- diciclobutilcetona oxima **Compuesto 4.7**
- 1-fenil-pentan-1-ona oxima **Compuesto 4.8**

c) Síntesis de las aminas Compuestos VI

- 1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-metoxietilamina **Compuesto VI.3**

A 10 ml de una solución de hidruro de aluminio-litio 1M en tetrahidrofurano (10 mmol, 8 eq.), se agrega lentamente, a 0°C, una solución de 1 g de **Compuesto 4.1** (5 mmol) disuelto en 15 ml de tetrahidrofurano. Se deja que la temperatura vuelva a temperatura ambiente luego se deja reaccionar la mezcla reaccionante durante dos horas y se calienta a reflujo durante una hora. Se enfría la mezcla reaccionante a cero grado para adicionar 10 ml de agua. Se extrae la fase acuosa con éter dietílico. Se extraen las fases orgánicas reunidas por medio de una solución de ácido clorhídrico 2N. Se agita la fase acuosa ácida obtenida a 0°C y se adiciona una solución de hidróxido de sodio al 35%. La solución alcalina obtenida se extrae por medio de diclorometano. La fase orgánica se lava con agua saturada en cloruro de sodio luego se seca sobre sulfato de sodio y

se evapora a seco. Luego de la filtración sobre sílice se eluciona con una mezcla diclorometano/metanol 95/ (v/v) se obtiene 0,6 g de *Compuesto VI.3*. R = 65 %.

^1H RMN : 6,90-7,20 (Ar, m, 3H) ; 4,14 (-CH-N, dd, J = 4 et 8,5, 1H) ; 3,47 (-CH₂-O, dd, J = 4 et 9, 1H) ; 3,37 (OCH₃, s, 3H) ; 3,32 (-CH₂-O, dd, 1H, j = 8,5 et 9) ; 2,24 (CH₃-Ph, d, J = 1,8, 3H) ; 1,68 (-NH₂, s, 2H).

De la misma forma, se obtienen los siguientes compuestos:

- 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metoxietilamina *Compuesto VI.4*
- diciclobutilmetilamina *Compuesto VI.5*

Tercer método:

a) Síntesis de O-alquil-oxima Compuestos 6

Modo operatorio A :

• 1-fenilbutan-1-ona O-metiloxima *Compuesto 6.1*

Se agrega en pequeñas porciones a 66 g (0,40 mol) de 1-fenilbutan-1-ona oxima (*Compuesto 4.4*) en una mezcla de 400 ml de dimetilformamida y de tetrahidrofurano (1:1), 18 g (0,45 mol) de hidruro de sodio al 55% en aceite, a 0°C y en una hora. Luego de la adición de 31 ml (0,5 mol) de yoduro de metilo, la mezcla reaccionante se torna progresivamente muy espesa. Luego de la adición de 50 ml de etano, luego de agua, la mezcla reaccionante se extrae por medio de 4 x 250 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, luego se evapora al vacío. Se obtiene 75 g de aceite amarillo pálido, mezclan de isómeros geométricos ((Z) 7 % y (E) 93 %). R = 94% (Z+E).

Esos dos isómeros pueden ser separados por cromatografía sobre sílice elucionando con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo.

^1H RMN : 7,56-7,93(m, **Ar**, 2H) ; 7,24-7,40(m, **Ar**, 3H) 3,95[s, OCH_3 , (E)] ; 3,82[s, OCH_3 , (Z)] ; 2,71[m, CH_2 , (E)] ; 2,50[m, CH_2 , (Z)] ; 1,41-1,64(m, CH_2 , 2H) ; 0,84-1,03(m, CH_3 , 3H).

De la misma forma, se obtienen las oximas alquiladas siguientes:

- 1-fenilpentan-1-ona O-metiloxima *Compuesto 6.2*
 - 1-(4-clorofenil)-2-metoxietan-1-ona O-benziloxima *Compuesto 6.3*
 - 2-metoxi-1-(4-metoximetilfenil)etan-1-ona O-metiloxima *Compuesto 6.4*
 - 1-(4-metoximetilfenil)butan-1-ona O-metiloxima *Compuesto 6.5*
- Modo operatorio B :
- Ciclobutil-(4-fluorofenil)cetona O-benziloximz *Compuesto 6.6*

Se agita a temperatura ambiente una solución de 15 g (84 mmol) de ciclobutil-(4-fluorofenil)cetona en 80 ml de etanol y se agrega 20,2 g (126 mmol) de clorhidrato de O-benzilhidroxilamina. Luego se agrega a la mezcla porciones de 8,4 g (210 mmol) de hidróxido de sodio y se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Se agrega agua a la mezcla y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua hasta alcanzar neutralidad, luego con agua saturada de cloruro de sodio. Se seca con sulfato de sodio,

luego se evapora a seco. Se obtiene 28,4 g de una mezcla de isómeros (E 58%, Z 42%)

^1H RMN (DMSO D_6) : 7,15-7,48(m, Ar, 9H) ; 5,07[s, OCH_2 , (E)] ; 5,01[s, OCH_2 , (Z)] ; 3,68-3,82[m, CH ciclobutile, (E)] ; 3,36-3,52[m, CH ciclobutile, (Z)] ; 1,58-2,30(m, CH_2 ciclobutile, 6H).

Se utiliza el mismo método para obtener el compuesto siguiente:

• 3-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)propan-1-ona O-benziloxima
Compuesto 6.7

b) Síntesis de las aminas Compuestos VI

• 1-fenilbutilamina **Compuesto VI.6**

Se agrega bajo argón y gota a gota, a 85 ml de una solución 1M de hidruro de aluminio litio en tetrahidrofurano, una solución de 14,2 g (0,085 mole) de 1-fenilbutan-1-ona O-metiloxima (Compuesto 6.1) en 85 ml de tetrahidrofurano. Al final de la adición, la mezcla reaccionante se calienta durante una hora treinta a reflujo. Luego de una noche a temperatura ambiente, se agregan sucesivamente 3,5 ml de H_2O , luego 3,5 ml de hidróxido de sodio 15 % luego 10,5 ml H_2O . Se filtra el precipitado y se lava con éter dietílico. El filtrado tetrahidrofurano/éter dietílico se lava con agua, luego se extrae tres veces con una solución de ácido clorhídrico 1N. Las fases acuosas ácidas se reúnen luego se alcalinizan a 0°C por medio de hidróxido de sodio al 35 %. Luego de las extracciones con diclorometano, lavados con agua, secado

con sulfato de sodio luego evaporación al vacío, se obtiene 9,3 g de aceite, R = 73 %.

^1H RMN : 7,11-7,36(m, Ar, 5H) ; 3,81-3,95(m, CH, 1H) ; 1,73(s, NH_2 , 2H) ; 1,60-1,70(m, CH_2 , 2H) ; 1,15-1,36(m, CH_2 , 2H) ; 0,95-0,98(m, CH_3 , 3H).

De la misma forma, se obtienen las aminas siguientes:

- 1-fenilpentilamina *Compuesto VI.7*
- 1-(4-clorofenil)-2-metoxietilamina *Compuesto VI.8*
- 2-metoxi-1-(4-metoximetilfenil)etilamina *Compuesto VI.9*
- 1-(4-metoximetilfenil)butilamina *Compuesto VI.10*
- Ciclobutil-(4-fluorofenil)metilamina *Compuesto VI.11*
- 3-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)propilamina *Compuesto VI.12*

Cuarto método:

- 1-(4-fluorofenil)pentilamina *Compuesto VI.13*

Se agita a 0°C una solución de 1,21 g (10 mmol) de 4-fluorobenzonitrilo en 10 ml de tetrahidrofurano y se le agrega gota a gota 10 ml (10 mmol) de una solución 1M de borano-tetrahidrofurano. Se agita la mezcla durante una hora treinta minutos a temperatura ambiente, luego se transfiere lentamente sobre 18,8 ml de una solución 1,6 M de butil litio en hexano previamente enfriado y agitado a -78°C. Se agita la mezcla reaccionante durante dos horas a -78°C luego se hidroliza a esta temperatura por medio de 10 ml de ácido clorhídrico 2N. Se extrae la fase orgánica por medio de ácido clorhídrico 2N y la fase acuosa ácida obtenida se neutraliza a 0°C por adición lenta de hidróxido

de sodio 35 % luego se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua luego con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro luego se evapora a seco. Se obtiene 0,95 g de amina aceitosa. R = 53 %.

^1H RMN : 7,21-7,31(m, Ar, 2H) ; 6,93-7,05(m, Ar, 2H) ; 4,13(t, CH, 1H) ; 1,59-1,75(m, CH₂, 2H) ; 1,49(s, NH₂, 2H) ; 1,24-1,33(m, CH₂-CH₂, 4H) ; 0,85(t, CH₃, 3H).

De la misma forma, se obtiene la:

• **1-(3-fluoro-4-metilfenil)pentilamina Compuesto VI.14**

Quinto método:

• **1-(4-fluorofenil)butilamina Compuesto VI.15**

Se agrega a una suspensión de 2,4 g (100 mmol) de magnesio en 30 ml de éter dietílico un cristal de yodo luego 17,4 g (100 mmol) de 4-bromofluorobenceno (diluido en 70 ml de éter dietílico) de forma de crear un ligero reflujo. La mezcla reaccionante se calienta a reflujo durante una hora luego se enfría a temperatura ambiente y se adiciona 5,75 g (85 mmol) de butironitrilo diluido en 30 ml de éter dietílico. Se calienta a reflujo la mezcla reaccionante durante dos horas luego se enfría y se filtra sobre fibra de vidrio. Se agita el filtrado a temperatura ambiente y se adiciona lentamente 100 ml (100 mmol) de una solución 1M de hidruro de aluminio litio en tetrahidrofurano. Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante diez y ocho horas, luego se enfría a 0°C y se agrega sucesivamente 3,8 ml de agua, 3,8 ml de hidróxido de sodio al 15%, luego 11,4 ml de agua. La mezcla se filtra

sobre Célite y el filtrado se evapora a seco. El residuo obtenido se filtra sobre sílice, y se eluciona diclorometano/metanol 98/2 (v/v). Se obtiene 6,3 g de producto aceitoso. R = 37%.

^1H RMN : 7,22-7,36(m, Ar, 2H) ; 6,92-7,05(m, Ar, 2H) ; 3,87(t, CH, 1H) ; 1,45-1,65(m, CH₂, 2H) ; 1,12-1,40(m, CH₂, 2H) ; 0,88(t, CH₃, 3H).

PREPARACIÓN DE TIOURÉAS RACÉMICAS *Compuestos IV*

• N[1-(4-fluorofenil)-2-metoxietil]tiouréa *Compuesto IV.1*

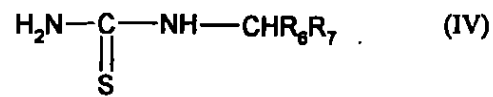
Se agrega a una solución de 4,5 g (58 mmol) de isotiocianata de amonio en 115 ml de acetona agitada a 0°C, 6,5 ml (56,6 mmol) de cloruro de benzoilo. Después de treinta minutos, se agrega lentamente 8,6 g (56 mmol) de *Compuesto VI.1* en solución en 100 ml de acetona. Se agita la mezcla reaccionante durante dos horas a temperatura ambiente luego se concentra bajo presión reducida. Se vuelve a tomar la suspensión con 200 ml de agua. Se lava la fase orgánica con agua, luego con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, luego se evapora a seco. El residuo de evaporación se disuelve en 180 ml de etanol y se agrega a la solución obtenida 5,85 ml (116 mmol) de hidrazina monohidratada. Luego de agitar durante dieciséis horas a temperatura ambiente, dado que la reacción no ha sido completada, se agrega 1,7 ml de hidrazina. Después de agitar durante veinticuatro horas a temperatura ambiente, se evapora la mezcla reaccionante. El residuo de evaporación se disuelve

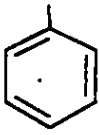
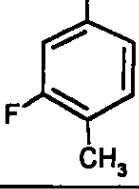
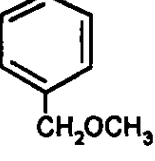
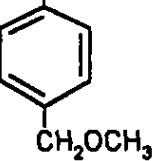
por medio de 500 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua, luego con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora a seco. El residuo de evaporación se cromatografía sobre una columna de sílice, y se eluciona: ciclohexano/acetato de etilo 1/1, (v:v). Se obtiene 8,5 g (40 mmol) de producto sólido blanco. R = 69 %. F = 154°C.

^1H RMN (DMSO- D_6) : 8,10(d, NH , 1H) ; 7,28-7,32(m, Ar , 2H) ; 7,08-7,17(m, Ar et NH_2 , 4H) ; 5,45(m, CH , 1H) ; 3,54-3,62(m, CH-CH_2 , 2H) ; 3,24(s, OCH_3 , 3H).

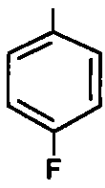
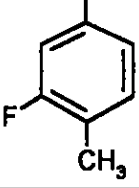
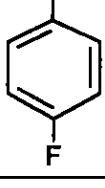
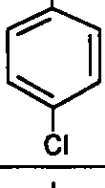
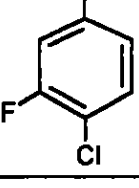
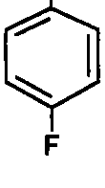
De la misma forma, se obtienen las tiouréas siguientes descritas en el CUADRO 1:

CUADRO 1

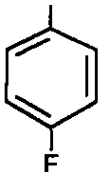
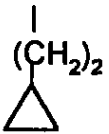


COMPUESTOS	R ₇	R ₆	F °C ; RMN ; Masa
IV.2		-CH ₂ OCH ₃	137
IV.3		-CH ₂ OCH ₃	186
IV.4		-(CH ₂) ₃ CH ₃	138
IV.5		-(CH ₂) ₂ CH ₃	118
IV.6		-CH ₂ OCH ₃	MS (MH+) 255 ¹ H RMN : 7,24-7,52 (m, Ar, 4H) ; 7,0 (m, NH, 1H) ; 6,02 (s, NH ₂ , 2H) : 4,70 (m, CH, 1H) ; 4,42 (s, OCH ₂ , 2H) ; 3,60 (m, OCH ₂ , 2H) ; 3,37 (s, OCH ₃ , 3H) ; 3,34 (s, OCH ₃ , 3H).
IV.7		-(CH ₂) ₂ CH ₃	MS (MH+) 253 ¹ H RMN : 7,22-7,34 (m, Ar, 4H); 6,73 (m, NH, 1H); 5,64 (m, NH ₂ , 2H) ; 4,41 (s, OCH ₂ , 2H); 4,40 (m, CH, 1H); 3,38 (s, OCH ₃ , 3H); 1,68-1,82 (m, CH ₂ , 2H); 1,16- 1,40 (m, CH ₂ , 2H); 0,89 (t, J=7Hz, CH ₃ , 3H).

CUADRO 1 (continuación 1)

COMPUESTOS	R ₇	R ₆	F °C; RMN; Masa
IV.8		$-(CH_2)_3CH_3$	154
IV.9		$-(CH_2)_3CH_3$	145
IV.10		$-(CH_2)_2CH_3$	107
IV.11		$-CH_2OCH_3$	¹ H RMN : 7,23-7,40 (m, Ar, 4H) ; 6,80 (d, NH, 1H) ; 5,87 (s, NH ₂ , 2H) ; 4,90 (m, CH, 1H) ; 3,62 (m, OCH ₂ , 2H) ; 3,35 (s, OCH ₃ , 3H).
IV.12			144
IV.13		$-CH_2OCH_3$	109
IV.14			¹ H RMN : 7,19-7,29 (m, Ar, 2H) ; 6,98-7,08 (m, Ar, 2H) ; 6,83 (s, NH, 1H) ; 5,75 (m, NH ₂ , 2H) ; 4,40 (m, CH, 1H) ; 2,50-2,60 (m, CH, 1H) ; 2,09-2,15 (m, CH d'un CH ₂ , 1H) ; 1,68-1,95 (m, CH ₂ , 5H).

CUADRO 1 (continuación 2)

COMPUESTOS	R ₇	R ₆	F °C; RMN; Masa
IV.15			¹ H RMN : 7,19-7,30(m, Ar, 2H) ; 7,02-7,11(m, Ar, 2H) ; 6,50 (s, NH, 1H) ; 5,55(s, NH ₂ , 2H) ; 4,40-4,60(m, CH, 1H) ; 1,82-2,00(m, CH ₂ , 2H).; 1,15-1,35(m, CH ₂ , 2H).; 0,55-0,75(m, CH ciclopropilo, 1H) ; 0,38-0,50(m, CH ₂ ciclopropilo, 2H) ; 0,01-0,09(m, CH ₂ ciclopropilo, 2H).

PREPARACIÓN DE TIAZOLES NH *Compuestos II*

- [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[1-(4-metoxi- metilfenil)butil]-amina *Compuesto II.1*

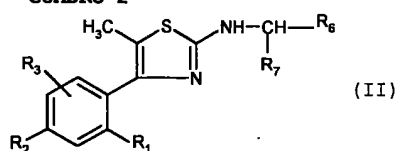
Se agrega a 1,4 g (5,54 mmol) de 1-(4-metoximetilfenil)butiltiouréa (*Compuestos IV.7*) en 60 ml de etanol, 1,92 g (6 mmol) de 2-bromo-1-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)propan-1-ona (*Compuesto III.1*) y 1,5 ml de trietilamina. Se agita la mezcla reaccionante a 85°C durante tres horas luego se concentra bajo presión reducida. Se vuelve a tomar el residuo 100 ml de diclorometano y 50 ml de agua. La fase orgánica se lava con agua saturada en cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio luego se evapora al vacío. Se purifica el extracto puro por cromatografía sobre columna de gel de sílice, y se eluciona: ciclohexano/acetato de etilo 9/1 (v/v). Se obtiene 2,35 g de aminotiazole. R = 96 %.

MS(MH⁺) = 445

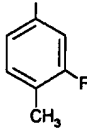
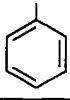
^1H RMN : 7,26-7,36(m, Ar, 4H) ; 7,10(s, Ar, 1H) ; 6,83(s, Ar, 1H) ; 5,44-5,47(m, NH, 1H) ; 4,43(s, OCH_2 , 2H) ; 4,17-4,33(m, CH, 1H) ; 3,81(s, OCH_3 , 3H) ; 3,39(s, OCH_3 , 3H) ; 2,14(s, CH_3 , 3H) ; 2,05(s, CH_3 , 3H) ; 1,63-1,88(m, CH_2 , 2H) ; 1,23-1,48(m, CH_2 , 2H) ; 0,90(t, CH_3 , 3H).

De la misma forma se han preparado los productos siguientes descritos en el CUADRO 2:

CUADRO 2



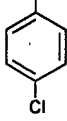
CUADRO 2 (continuación 1)

COMPUESTOS	R ₁ /R ₂ /R ₃	R ₆	R ₇	Masa; RMN
				OCH ₃ , 3H) ; 3,55-3,68(m, OCH ₂ , 2H) ; 3,38(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,14(s, CH ₃ , 3H) ; 2,04(s, CH ₃ , 3H).
II.6	2-Cl 4-Cl H	-CH ₂ OCH ₃		MS (MH ⁺) 393 ¹ H RMN : 7,19-7,44(m, Ar, 8H) ; 5,88(d, NH, 1H) ; 4,59(m, CH, 1H) ; 3,50-3,67(m, OCH ₂ , 2H) ; 3,36(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,04(s, CH ₃ , 3H).
II.7	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃		MS (MH ⁺) 435 ¹ H RMN : 7,06-7,25(m, Ar, 4H) ; 6,83(s, Ar, 1H) ; 6,00(m, NH, 1H) ; 4,52-4,55(m, CH, 1H) ; 3,81(s, OCH ₃ , 3H) ; 3,51-3,70(m, OCH ₂ , 2H) ; 3,35(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,25(s, CH ₃ , 3H) ; 2,15(s, CH ₃ , 3H) ; 2,07(s, CH ₃ , 3H).
II.8	2-Cl 4-OCH ₃ H	-(CH ₂) ₃ CH ₃		¹ H RMN : 7,22-7,37(m, Ar, 6H) ; 6,96(d, Ar, 1H) ; 6,78-6,84(dd, Ar, 1H) ; 5,42-5,45(d, NH, 1H) ; 4,24-4,34(m, CH, 1H) ; 3,81(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,06(s, CH ₃ , 3H) ; 1,79-1,84(m, CH ₂ , 2H) ; 1,31-1,34(m, CH ₂ CH ₂ , 4H) ; 0,89(t, CH ₃ , 3H).
II.9	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		¹ H RMN : 7,26-7,46(m, Ar, 5H) ; 7,11(s, Ar, 1H) ; 6,84(s, Ar, 1H) ; 5,52(s, NH, 1H) ; 4,23-4,32(m, CH, 1H) ; 3,83(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,15(s,

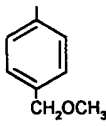
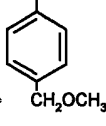
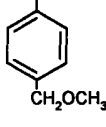
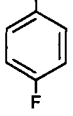
48

52

CUADRO 2 (continuación 2)

COMPUESTOS	R ₁ /R ₂ /R ₃	R ₆	R ₇	Masa; RMN
				CH ₃ , 3H) ; 2,07(s, CH ₃ , 3H) ; 1,80-1,85(m, CH ₂ , 2H) ; 1,31-1,42(m, CH ₂ CH ₂ , 4H) ; 0,89(t, CH ₃ , 3H).
II.10	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		¹ H RMN : 7,24-7,37(m, Ar, 5H) ; 7,09(s, Ar, 1H) ; 6,84(s, Ar, 1H) ; 5,60(s, NH, 1H) ; 4,20-4,30(m, CH, 1H) ; 3,82(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,14(s, CH ₃ , 3H) ; 2,05(s, CH ₃ , 3H) ; 1,74-2,00(m, CH ₂ , 2H) ; 1-24-1,48(m, CH ₂ , 2H) ; 0,91(t, CH ₃ , 3H).
II.11	2-Cl 4-OCH ₃ H	-(CH ₂) ₂ CH ₃		¹ H RMN : 7,21-7,39(m, Ar, 6H) ; 6,94(d, Ar, 1H) ; 6,77-6,83(dd, Ar, 1H) ; 5,84(s, NH, 1H) ; 4,26-4,29(m, CH, 1H) ; 3,79(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,05(s, CH ₃ , 3H) ; 1,61-1,90 (m, CH ₂ , 2H) ; 1,20-1,44(m, CH ₂ , 2H) ; 0,90(t, CH ₃ , 3H).
II.12	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃		¹ H RMN: 7,25-7,39(m, Ar, 4H); 7,08(s, Ar, 1H); 6,83(s, Ar, 1H); 5,87(s, NH, 1H); 4,55(m, CH, 1H); 3,81(s, OCH ₃ , 3H); 3,47-3,65(m, OCH ₂ , 2H); 3,35(s, OCH ₃ , 3H); 2,14(s, CH ₃ , 3H); 2,06(s, CH ₃ , 3H).

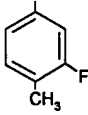
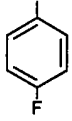
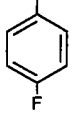
CUADRO 2 (continuación 3)

COMPUESTOS	R ₁ /R ₂ /R ₃	R ₆	R ₇	Masa; RMN
II.13	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃		MS(MH ⁺) 447 ¹ H RMN : 7,30-7,42(m, Ar, 4H) ; 7,10(s, Ar, 1H) ; 6,83(s, Ar, 1H) ; 5,90(m, NH, 1H) ; 4,57(m, CH, 1H) ; 4,44(s, OCH ₂ , 2H) ; 3,81(s, OCH ₃ , 3H) ; 3,56-3,65(m, OCH ₂ , 2H) ; 3,40(s, OCH ₃ , 3H) ; 3,35(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,14(s, CH ₃ , 3H) ; 2,05(s, CH ₃ , 3H).
II.14	2-Cl 4-Cl 5-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃		MS(MH ⁺) 551 ¹ H RMN : 7,22-7,33(m, Ar, 6H) ; 5,90(d, NH, 1H) ; 4,55-4,62(m, CH, 1H) ; 4,46(s, OCH ₂ , 2H) ; 3,49-3,71(m, OCH ₂ , 2H) ; 3,41(s, OCH ₃ , 3H) ; 3,36(s, OCH ₃ , 3H) ; 3,32(s, CH ₃ , 3H) ; 2,06(s, CH ₃ , 3H).
II.15	2-Cl 4-OCH ₃ H	-(CH ₂) ₂ CH ₃		MS(MH ⁺) 431 ¹ H RMN : 7,22, 7,32(m, Ar, 5H) ; 6,96(d, Ar, 1H) ; 6,81(d, Ar, 1H) 5,51(m, NH, 1H) ; 4,44(s, OCH ₂ , 2H) ; 4,25-4,35(m, CH, 1H) ; 3,81(s, OCH ₃ , 3H) ; 3,41(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,06(s, CH ₃ , 3H) ; 1,68-1,87(m, CH ₂ , 2H) ; 1,31-1,42(m, CH ₂ , 2H) ; 0,91(t, CH ₃ , 3H).
II.16	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		¹ H RMN: 7,30-7,36(m, Ar, 2H) ; 7,16(d, Ar, 1H) ; 7,02-7,08(m, Ar, 2H) ; 6,88(s, Ar, 1H) ; 5,76(d, NH, 1H) ; 4,28-4,31(m, CH, 1H) ; 3,86(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,20(s, CH ₃ , 3H) ; 2,11(s, CH ₃ , 3H) ; 1,72-1,84(m, CH ₂ , 2H) ;

8

54

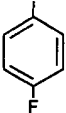
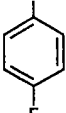
CUADRO 2 (continuación 4)

COMPUESTOS	R ₁ /R ₂ /R ₃	R ₆	R ₇	Masa; RMN
				1,27-1,47(m, 2CH ₂ , 4H) ; 0,92(t, CH ₃ , 3H).
II.17	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		¹ H RMN : 6,96-7,25(m, Ar, 4H) ; 6,83(s, Ar, 1H) ; 5,61(s, NH, 1H) ; 4,22(m, CH, 1H) ; 3,80(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,33(s, CH ₃ , 3H) ; 2,18(s, CH ₃ , 3H) ; 2,06(s, CH ₃ , 3H) ; 1,64-1,79(m, CH ₂ , 2H) ; 1,18-1,34(m, CH ₂ -CH ₂ , 4H) ; 0,89(t, CH ₃ , 3H).
II.18	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		¹ H RMN : 6,96-7,33(m, Ar, 5H) ; 6,83(s, Ar, 1H) ; 5,52(d, NH, 1H) ; 4,22-4,32(m, CH, 1H) ; 3,81(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,15(s, CH ₃ , 3H) ; 2,06(s, CH ₃ , 3H) ; 1,59-1,84(m, CH ₂ , 2H) ; 1,18-1,46(m, CH ₂ , 2H) ; 0,90(t, CH ₃ , 3H).
II.19	2-Cl 4-OCH ₃ H	-(CH ₂) ₂ CH ₃		¹ H RMN : 6,77-7,34(m, Ar, 7H) ; 5,53(d, NH, 1H) ; 4,23-4,33(m, CH, 1H) ; 3,80(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,06(s, CH ₃ , 3H) ; 1,59-1,88(m, CH ₂ , 2H) ; 1,17-1,46(m, CH ₂ , 2H) ; 0,90(t, CH ₃ , 3H).
II.20	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃			¹ H RMN: 7,16(s, Ar, 1H); 6,86(s, Ar, 1H); 4,84(d, NH, 1H); 3,83(s, OCH ₃ , 3H); 3,14-3,22(m, CH, 1H); 2,13-2,39(m, CHx2, 2H); 2,17(s, CH ₃ , 3H); 2,13(s, CH ₃ , 3H); 1,67-1,94(m, CH ₂ x6, 12H).

51

55

CUADRO 2 (continuación 5)

COMPUESTOS	R ₁ /R ₂ /R ₃	R ₆	R ₇	Masa ; RMN
II.21	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃			¹ H RMN : 7,22-7,33(m, Ar, 2H) ; 7,10(s, Ar, 1H) ; 6,93-7,05(m, Ar, 2H) ; 6,81(s, Ar, 1H) ; 5,62(d, NH, 1H) ; 4,10-4,16(m, CH, 1H) ; 3,81(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,37-2,53(m, CH, 1H) ; 2,15(s, CH ₃ , 3H) ; 2,06(s, CH ₃ , 3H) ; 1,75-1,93(m, 3 CH ₂ , 6H).
II.22	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃			¹ H RMN : 7,25-7,39(m, Ar, 2H) ; 7,10(s, Ar, 1H) ; 6,95-7,08(m, Ar, 2H) ; 6,82(s, Ar, 1H) ; 6,22(m, NH, 1H) ; 4,25-4,35(m, CH, 1H) ; 3,81(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,15(s, CH ₃ , 3H) ; 2,07(s, CH ₃ , 3H) ; 1,75-2,00(m, CH ₂ , 2H) ; 1,15-1,35(m, CH ₂ , 2H).; 0,56-0,75(m, CH ciclopropilo, 1H) ; 0,36-0,48(m, CH ₂ ciclopropilo, 2H).; -0,03-0,05(m, CH ₂ ciclopropilo, 2H).

5

56

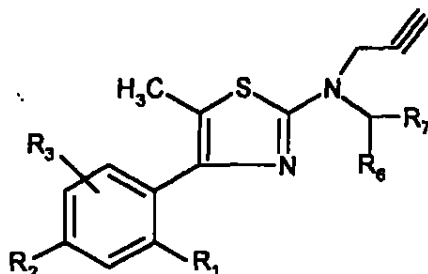
PREPARACIÓN DE TIAZOLES N SUBSTITUIDOS *Compuestos I***EJEMPLO 1**

[4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[1-(4-fluorofenil)-2-metoxietil]prop-2-inil-amina Compuesto I.1

Se agrega a 0°C y bajo agitación a 500 mg (1,2 mmol) del *Compuesto II.2.* en 6 ml de dimetilformamida anhidra, 50 mg de hidruro de sodio a 60 % en aceite. La mezcla reaccionante se agita durante veinte minutos a 0°C luego se agrega 0,22 ml (2 mmol) de una solución de bromuro de propargilo al 80% en tolueno. Se agita la mezcla reaccionante durante una hora a 10°C luego se agrega 0,5 ml de etanol luego 10 ml de agua. Se extrae la mezcla por dos veces 50 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, luego con agua saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro luego se evapora a seco. Se cromatografía el residuo bruto sobre columna de gel de sílice [elución ciclohexano/acetato de etilo 9/1 (v/v)]. Se obtiene 400 mg del compuesto esperado puro. R = 73 % ; Clorhidrato semihidratado: F = 94°C

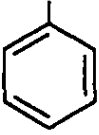
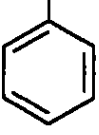
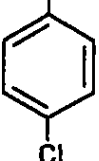
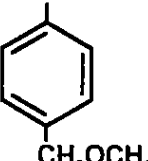
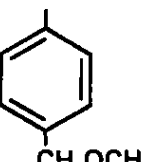
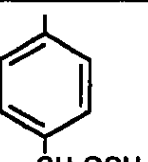
De la misma forma se han preparado los productos siguientes que se describen en el CUADRO 3:

CUADRO 3

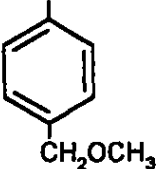
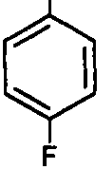
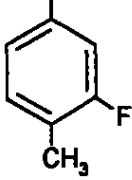
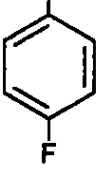
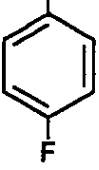
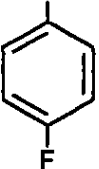


EJEMPLOS	R ₁ /R ₂ /R ₃	R ₆	R ₇	Masa; F° C (HCl)
2	2-Cl 4-OCH ₃ H	-CH ₂ OCH ₃		70
3	2-Cl 4-Cl 5-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃		MS (MH ⁺) 445 ; 74
4	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃		MS (MH ⁺) 441 ; 68
5	2-Cl 4-Cl H	-CH ₂ OCH ₃		MS (MH ⁺) 431 ; 80
6	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃		MS (MH ⁺) 473 ; 82
7	2-Cl 4-OCH ₃ H	-(CH ₂) ₃ CH ₃		MS (MH ⁺) 439 ; 71

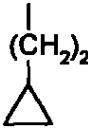
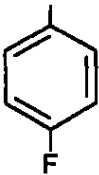
CUADRO 3 (continuación 1)

EJEMPLOS	R ₁ /R ₂ /R ₃	R ₆	R ₇	Masa; F° C (HCl)
8	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		MS (MH ⁺) 453 ; 79
9	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		MS (MH ⁺) 439 ; 69
10	2-Cl 4-OCH ₃ H	-(CH ₂) ₂ CH ₃		MS (MH ⁺) 425 ; 100
11	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃		MS (MH ⁺) 475 ; 58
12	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃		MS (MH ⁺) 485 ; 71
13	2-Cl 4-Cl 5-CH ₃	-CH ₂ OCH ₃		MS (MH ⁺) 489 ; 92
14	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		MS (MH ⁺) 483 ; 93

CUADRO 3 (continuación 2)

EJEMPLOS	R ₁ /R ₂ /R ₃	R ₆	R ₇	Masa; F° C (HCl)
15	2-Cl 4-OCH ₃ H	-(CH ₂) ₂ CH ₃		MS (MH ⁺) 469 ; 66
16	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		MS (MH ⁺) 471 ; 61
17	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-(CH ₂) ₃ CH ₃		MS (MH ⁺) 485 ; 69
18	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		MS (MH ⁺) 457 ; 85
19	2-Cl 4-OCH ₃ H	-(CH ₂) ₂ CH ₃		MS (MH ⁺) 443 ; 83
20	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃			MS (MH ⁺) 429 ; 83
21	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃			MS (MH ⁺) 469 ; 106

CUADRO 3 (continuación 3)

EJEMPLOS	R ₁ /R ₂ /R ₃	R ₆	R ₇	Masa; F° C (HCl)
22	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃			MS (MH ⁺) 483 ; 78

EJEMPLO 23

Alil-[4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il]-(2-metoxi-1-feniletil)amina

Se agita a 0°C una solución de 1,95 g (5 mmol) de aminotiazole (Compuesto II.3) en 25 ml de dimetilformamida y se agrega 320 mg (8 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite). Después de agitar durante veinte minutos a 0°C, se agrega 0,86 ml (10 mmol) de bromuro de alilo. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una hora, luego se agrega sucesivamente 2 ml de etanol y 50 ml de agua. Se extrae la mezcla con 200 ml de acetato de etilo y la fase orgánica se lava con agua, luego con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora a seco. El residuo bruto obtenido se cromatografía sobre columna de gel de sílice, elución: ciclohexano/acetato de etilo 9/1 (v/v). Se obtiene 1,25 g (2,7 mmol) de producto puro. R = 54 % ; MS (MH⁺) 429 ; Clorhidrato monohidratado; F = 70°C

EJEMPLO 24

But-2-inil-[4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il]-[2-metoxi-1-feniletil]amina

Se agita una solución de 2,8 g (7,17 mmol) de aminotiazole (Compuesto II.3) en 35 ml de dimetilformamida

a 0°C y se le agrega 400 mg (10 mmol) de hidruro de sodio (al 60% en aceite). Después de agitar, se agregan durante veinte minutos a 0°C 1,33 g (10 mmol) de bromo-2-butina (FERCHAN). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una hora luego se agrega sucesivamente 2 ml de etanol y 50 ml de agua. Se extrae la mezcla por medio de 200 ml de acetato de etilo; se lava la fase orgánica con agua luego con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio anhidro luego se evapora a seco. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice, elución: ciclohexano/acetato de etilo 15/1 (v/v). Se obtiene 2,34 g de producto puro. R = 74 % ;
MS(MH+) 441 ; Clorhidrato semi-hidratado; F = 70°C

**PREPARACIÓN DE AMINAS EN FORMA DE UN ENANTIÓMERO Compuesto
VI'**

Primer Método

a) (R)-2-amino-2-(4-fluorofenil)etanol Compuesto 1'.1

Se agita a reflujo 240 ml (240 mmol) de una solución 1M de hidruro de aluminio-litio en tetrahidrofurano luego se agregan porciones de 20 g (118 mmol) de (R)-(4-fluorofenil)glicina. Luego de agitar a reflujo durante seis horas treinta minutos, se agita la mezcla reaccionante a 0°C luego se adiciona lentamente 9,5 ml de agua, 9,5 ml de una solución de hidróxido de sodio al 15 % luego 28,5 ml de agua. La suspensión obtenida se filtra sobre Célite. Se concentra el filtrado y se vuelve a tomar con 1 litro de diclorometano. Se lava la solución con una solución

saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio anhidro, luego se evapora a seco. Una cristalización en éter isopropílico permite obtener 13,22 g (85,2 mmol) de producto cristalizado, R = 72 %, F = 95°C ; MS (MH⁺) : 156.

¹H RMN (DMSO-D₆) : 7,30-7,41(m, Ar, AH) ; 7,01-7,13(m, Ar, 2H) ; 4,73(s, OH, 1H) ; 3,84(m, CH, 1H) ; 3,35-3,45(m, CH₂O, 2H) ; 1,82(s, NH₂, 2H).

b) (R)-1-(4-fluorofenil)-2-metoxietilamina Compuesto VI'.1

3,64 g (91 mmol) de hidruro de potasio obtenidos por lavado con pentano de 8,1 g de una suspensión aceitosa, se ponen en suspensión en 70 ml de tetrahydrofurano y se agitan a 10°C. Se agrega lentamente una solución de 13,22 g (85 mmol) de compuesto 1'.1 en 175 ml de tetrahydrofurano. Luego de agitar durante dieciséis horas a temperatura ambiente, se agrega una solución de 5,2 ml (83,5 mmol) de yodometano en 105 ml de tetrahydrofurano en el lapso de dos horas. Se agita la mezcla reaccionante durante tres horas a temperatura ambiente luego se vierte sobre 1 litro de agua helada salada. Se extrae la mezcla por medio de 1 litro de terbutilmetilóxido. La fase orgánica se lava con agua, luego con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, luego se evapora a seco. Se obtiene 11,87 g (70 mmol) de amina aceitosa. R = 82 %.

¹H RMN : 7,24-7,38(m, Ar, 2H) ; 6,93-7,05(m, Ar, 2H) ; 4,16(m, CH, 1H) ; 3,45(dd, CH₂, 1H) ; 3,36(s, OCH₃, 3H) ; 3,29(d, CH₂, 1H) 1,66(s, NH₂, 2H).

De la misma forma, a partir de R)-fenilglicina, se obtiene:

• (R)-2-metoxi-1-feniletilamina **Compuesto VI'.2**

Segundo método

a) (S)-2-amino-3-metil-1,1-difenilbutan-1-ol *Compuesto 2'.1*

Se agita a 0°C una solución de 600 ml de bromuro de fenilmagnesio 3,0 M (1790 mmol) en éter dietílico, se diluye por medio de 300 ml de THF luego se agrega en porciones, 50 g (298 mmol) de clorhidrato de éster metílico de L-Valina manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Luego de agitar durante tres horas a temperatura ambiente, la mezcla reaccionante se vierte lentamente sobre una solución helada de cloruro de amonio. Se agita durante una noche a temperatura ambiente la mezcla a la que se le agregan 500 ml de éter dietílico y 500 ml de acetato de etilo. Después de la decantación y separación de las fases, se vuelve a extraer la fase acuosa por medio de 1 L de TBME (terbutilmetiléter). Las fases orgánicas reunidas se agitan a 0°C y se acidifican lentamente por aproximadamente 40 ml de ácido clorhídrico al 35% en agua. El precipitado de clorhidrato así formado se filtra y enjuaga por medio de TBME. Luego se vuelve a tomar por medio de 1 L de diclorometano y 1 L de agua y la mezcla se alcaliniza a 0°C por aproximadamente 50 ml de soda cáustica al 35 %. Después de la decantación y separación de las fases, la fase acuosa se vuelve a extraer por medio de 1 L de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, luego con agua salada, con sulfato de sodio y se concentran. Luego de la

65

cristalización en éter isopropílico, se obtiene 61 g del Compuesto 2'.1. (R = 87 %)

$[\alpha_D]^{20} = -127,8^\circ$ (CHCl₃ c = 0,639)

¹H RMN : 7,00-7,60 (Ar, m, 10H) ; 5,24 (-OH, s, 1H) ; 3,66 (-CH-N, d, J=1,5, 1H) ; 1,53 (-CH-, hept d, J=1,5 et 7, 1H) ; 1,16 (-NH₂, s, 2H) ; 0,81 (-CH₃, 2d, J = 7, 6H).

De la misma forma, a partir del clorhidrato del éster metílico de la D-Valina, se obtiene

• **(R)-2-amino-3-metil-1,1-difenilbutan-1-ol Compuesto 2'.2**

Esos compuestos se utilizan como auxiliar quiral durante la reducción enantioselectiva de las O-benziloximas 6'.

b) Síntesis de fenilcetonas substituidas. Compuestos 3'

Modo operatorio A

• **2-Ciclopropil-1-(3-fluoro-4-metilfenil)etan-1-ona Compuesto 3'.1**

Se agrega a 10,2 g (418 mmol) de viruta de magnesio 50 ml de éter dietílico y de un cristal de yodo y se agita a temperatura ambiente. Se agrega durante el lapso de tres horas, una solución de 75,35 g (398 mmol) de 4-bromo-2-fluorotolueno en 370 ml de éter dietílico de forma de mantener un reflujo moderado. Luego se calienta la mezcla a reflujo durante una hora treinta luego, después de enfriar se filtra sobre lana de vidrio. La solución obtenida se agrega lentamente sobre una solución de 32,3 g (398 mmol) de ciclopropilacetonitrilo en 230 ml de éter dietílico agitada a 0°C. La mezcla reaccionante se agita durante una noche a temperatura ambiente. Luego se agita a 0°C y se le

agrega lentamente 200 ml de ácido clorídrico 2N. Después de la separación de la fase eterada, la fase acuosa ácida se extrae por medio de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua luego con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan con sulfato de sodio anhidro luego se evaporan a seco. El extracto puro se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (solvente de elución ciclohexano-acetato de etilo 20/1). Se obtiene 53,3 g de cetona 3'-1 (R = 70 %)

^1H RMN : 7,54-7,64(m, 2H, Ar) ; 7,22-7,30(m, 1H, Ar) ; 2,82(d, J = 6,7 Hz, 2H, CH₂) ; 2,31(s, 3H, CH₃) ; 1,07-1,20(m, 1H, CH ciclopropilo) ; 0,55-0,65(m, 2H, CH₂ ciclopropilo) ; 0,15-0,21(m, 2H, CH₂ ciclopropilo) .

Por el mismo procedimiento se han sintetizado las siguientes cetonas:

- 1-(4-etilfenil)-2-metoxietan-1-ona *Compuesto 3'.2*
- 2-ciclopropil-1-(4-metilfenil)etan-1-ona *Compuesto 3'.3*
- 2-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)etan-1-ona *Compuesto 3'.4*

Mod operatorio B

Método descripto para el *Compuesto 3.5* (réacción de un fenil-litio con una amida de WEINREB):

- 2-metoxi-1-(3,4-metilendioxifenil)etan-1-ona *Compuesto 3'.5*
- 1-(4-metoximetilfenil)pentan-1-ona *Compuesto 3'.6*
- 1-(3-fluoro-4-metilfenil)butan-1-ona *Compuesto 3'.7*
- 1-(3-fluoro-4-metilfenil)pentan-1-ona *Compuesto 3'.8*
- 1-(3-fluoro-4-metoximetilfenil)butan-1-ona *Compuesto 3'.9*

- **2-ciclopropil-1-(3,4-metilendioxfenil)etan-1-ona**
Compuesto 3'.10

- **1-(3,4-metilendioxfenil)butan-1-ona** **Compuesto 3'.11**

c) Síntesis de las O-benzil-oximas. Compuestos 6'

Las O-benzil-oximas se preparan por O-bencilación de las oximas correspondientes de acuerdo con el procedimiento siguiente (las oximas de partida se obtienen partiendo de las cetonas por uno de los dos métodos de síntesis descriptos precedentemente para el *Compuesto 4.1*).

- **1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-metoxietan-1-ona O-benciloxima isómero Z** **Compuesto 6'.1**

Se agita a 0°C una solución de 42,5 g (217 mmol) de 1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-metoxietan-1-ona oxima Z (*Compuesto 4.1*) en 100 ml de dimetilformamida y se le agrega en pequeñas cantidades 15,6 g (325 mmol, 1,5 eq.) de hidruro de sodio al 50 % en aceite. La mezcla reaccionante se agita durante quince minutos luego se agrega lentamente una solución que contiene 30 ml (280 mmol, 1,3 eq.) de bromuro de bencilo en 100 ml de dimetilformamida. Se agita la mezcla reaccionante durante dos horas a temperatura ambiente, luego se enfría a 0°C y se agrega 5 ml de etanol luego 50 ml de agua. Se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua luego con una solución saturada de cloruro de sodio. Luego se seca con sulfato de sodio y se evapora a seco. El aceite así obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (elución ciclohexano/diclorometano 7/3 (v/v)). Se obtiene 39 g de *Compuesto 6'.1* (Z) ; R = 63 %.

68

^1H RMN : 7,10-7,50 (Ar, m 8H) ; 5,22(-O-CH₂-Ph, s, 2H) ; 4,58(-CH₂-O, s, 2H) ; 3,28(OCH₃, s, 3H) ; 2,26(CH₃-Ph, d, J = 1,8, 3H).

Los siguientes compuestos se preparan de la misma forma:

- 1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-metoxietan-1-ona O-benciloxima (Z) *Compuesto 6'.2*
- 1-(4-clorofenil)-2-metoxietan-1-ona O-benciloxima (Z) *Compuesto 6'.3*
- 2-metoxi-1-(3,4-metilendioxifenil)etan-1-ona O-benciloxima (Z) *Compuesto 6'.4*
- 1-(4-etilfenil)-2-metoxietan-1-ona O-benciloxima (Z) *Compuesto 6'.5*
- 2-metoxi-1-(4-metoximetilfenil)etan-1-ona O-benciloxima (Z) *Compuesto 6'.6*
- 1-fenilbutan-1-ona O-benciloxima (E) *Compuesto 6'.7*
- 1-(4-metoximetilfenil)butan-1-ona O-benciloxima (E) *Compuesto 6'.8*
- 1-(4-metoximetilfenil)pentan-1-one O-benciloxima (E) *Compuesto 6'.9*
- 2-ciclopropil-1-feniléthan-1-one O-benciloxima (E) *Compuesto 6'.10*
- 2-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)etan-1-one O-benciloxima (E) *Compuesto 6'.11*
- 1-(4-fluorofenil)pentan-1-one O-benciloxima (E) *Compuesto 6'.12*

- ciclopropil-fenil-cétone O-benciloxima (E) Compuesto 6'.13
- 1-(3-fluoro-4-metilfenil)butan-1-one O-benciloxima (E) Compuesto 6'.14
- 1-(3-fluoro-4-metilfenil)pentan-1-one O-benciloxima (E) Compuesto 6'.15
- 2-ciclopropil-1-(3-fluoro-4-metilfenil)etan-1-one O-benciloxima (E) Compuesto 6'.16
- 1-(4-fluorofenil)butan-1-one O-benciloxima (E) Compuesto 6'.17
- 1-(3-fluoro-4-metoximetilfenil)butan-1-one O-benciloxima (E) Compuesto 6'.18
- 2-ciclopropil-1-(4-clorofenil)etan-1-one O-benciloxima (E) Compuesto 6'.19
- 2-ciclopropil-1-(4-metilfenil)etan-1-one O-benciloxima (E) Compuesto 6'.20
- 2-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)etan-1-one O-benciloxima (E) Compuesto 6'.21
- 2-ciclopropil-1-(4-bromofenil)etan-1-one O-benciloxima (E) Compuesto 6'.22
- 2-ciclopropil-1-(3,4-metilendioxifenil)etan-1-one O-benciloxima (E) Compuesto 6'.23
- 1-(3,4-metilendioxifenil)butan-1-one O-benciloxima (E) Compuesto 6'.24

• (R)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-metoxietilamina **Compuesto**
VI'.3

$$^1\text{H RMN} : 6,90-7,20(\text{m}, \text{Ar}, 3\text{H}) ; 4,14(\text{dd}, J_1=4 \text{ Hz}, J_2=8,5 \text{ Hz}, \text{CHN}, 1\text{H}) ; 3,47(\text{dd}, J_1=4 \text{ Hz}, J_2=9 \text{ Hz}, -\text{CH}_2-\text{O}, 1\text{H}) ; 3,37(\text{s}, \text{OCH}_3, 3\text{H}) ; 3,32(\text{dd}, J_1=8,5 \text{ Hz}, J_2=9 \text{ Hz}, -\text{CH}_2-\text{O}, 1\text{H}) ; 2,24(\text{d}, J=1,8\text{Hz}, \text{CH}_3-\text{Ph}, 3\text{H}) ; 1,68(\text{s}, -\text{NH}_2, 2\text{H}).$$

HPLC quiral: % Enantiómeros: R = 99,5 % S = 0,5 % ee = 99,0 %

Aclaración general: Los excesos enantioméricos (ee) se evalúan partiendo de los cromatogramas (HPLC o SFC quiral) de esas aminas o de las tiouréas IV' correspondientes.

De la misma forma se obtiene:

- (R)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-metoxietilamina *Compuesto VI'.4* ee = 98,2 %
- (R)-1-(4-clorofenil)-2-metoxietilamina *Compuesto VI'.5* ee = 98,6 %
- (R)-2-metoxi-1-(3,4-metilendioxifenil)etilamina *Compuesto VI'.6* ee > 99%
- (R)-1-(4-etilfenil)-2-metoxietilamina *Compuesto VI'.7* ee > 99%
- (R)-2-metoxi-1-(4-metoximetilfenil)etilamina *Compuesto VI'.8* ee > 99%
- (S)-(1-fenil)butilamina *Compuesto VI'.9* ee = 97,1 %
- (S)-1-(4-metoximetilfenil)butilamina *Compuesto VI'.10* ee = 97,1 %
- (S)-1-(4-metoximetilfenil)pentilamina *Compuesto VI'.11* ee = 96,8 %
- (S)-2-ciclopropil-1-feniletilamina *Compuesto VI'.12* ee = 95,8 %
- (S)-2-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)etilamina *Compuesto VI'.13* ee = 95,4 %
- (S)-1-(4-fluorofenil)pentilamina *Compuesto VI'.14*
- (S)-ciclopropil-fenil-metilamina *Compuesto VI'.15* ee = 90 %

- (S)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)butilamina Compuesto VI'.16
ee > 99 %
- (S)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pentilamina Compuesto VI'.17
ee = 97 %
- (S)-2-ciclopropil-1-(3-fluoro-4-metilfenil)etilamina
Compuesto VI'.18 ee > 99 %
- (S)-1-(4-fluorofenil)butilamina Compuesto VI'.19 ee =
98,4 %
- (S)-1-(3-fluoro-4-metoximetilfenil)butilamina Compuesto
VI'.20 ee = 90,5 %
- (S)-2-ciclopropil-1-(4-clorofenil)etilamina Compuesto
VI'.21 ee > 99 %
- (S)-2-ciclopropil-1-(4-metilfenil)etilamina Compuesto
VI'.22 ee = 85,6 %
- (S)-2-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)etilamina Compuesto
VI'.23 ee = 98,5 %
- (S)-2-ciclopropil-1-(4-bromofenil)etilamina Compuesto
VI'.24 ee = 98,3 %
- (S)-2-ciclopropil-1-(3,4-
metilendioxifenil)etilamina Compuesto VI'.25 ee = 96,7%
- (S)-1-(3,4-metilendioxifenil)butilamina Compuesto VI'.26
ee = 84 %

Tercer Método

Para mejorar el exceso enantiomérico, se pueden tratar las aminas antedichas por medio de ácidos orgánicos en forma de

B

enantiómeros puros (por ejemplo la N-acetil-L-Leucina) y recristalización:

• **(S)-(1-fenil)butilamina Compuesto VI'.9**

Salificación con N-acetil-L-Leucina:

Se agita a 60°C una solución de 10,4 g (60 mmol) de N-acetil-L-Leucina en 70 ml de metanol anhidro, luego se le agrega gota a gota una solución de 9,0 g (60 mmol) de (S)-(1-fenil)butilamina *Compuesto VI'.9* (ee 97,1 %) en 30 ml de metanol anhidro. Al final de la adición, se lleva a ebullición la solución metanólica (solubilización total) luego se deja en reposo durante una noche. Después de filtrar y enjuagar con 20 ml de metanol anhidro frío, se recupera 7,7 g de cristales que están disueltos en un mínimo de agua. Después de alcalinizar por medio de hidróxido de sodio 1N y extraer con diclorometano, la fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se evapora al vacío. Se obtiene 3,4 g de amina en forma de aceite.

^1H RMN : 7,16-7,36(m, **Ar**, 5H) ; 3,87(m, -CH-N, 1H) ; 1,57-1,69(m, -CH-CH₂, 2H) ; 1,47(s, NH₂, 2H) ; 1,15-1,40(m, -CH₂CH₃, 2H) ; 0,88(t, -CH₂CH₃, 3H).

HPLC quiral: % Enantiómeros: S = 100 % R = 0 % ee = 100 %

$[\alpha]_D^{25} = -22,0^\circ$ (c = 1,05, CHCl₃)

PREPARACIÓN DE TIOURÉAS EN FORMA DE UN ENANTIÓMERO

Compuesto IV'

Primer método

74

• **N[(R)-1-(4-fluorofenil)-2-metoxietil]tiouréa** **Compuesto IV'.1**

Se agrega a una solución de 2,83 g (37,2 mmol) de isotiocianato de amonio en 75 ml de acetona agitada a 0°C, 4,23 ml (36,6 mmol) de cloruro de benzoilo. Después de treinta minutos, se agrega lentamente 6 g (35,5 mmol) de *Compuesto VI'1* en solución en 75 ml de acetona. La mezcla reaccionante se agita durante dos horas a temperatura ambiente luego se concentra bajo presión reducida. La suspensión se vuelve a tomar con 200 ml de terbutilmetilóxido y 200 ml de agua. La fase orgánica se lava con agua, luego con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio anhidro luego se evapora a seco. El residuo de evaporación se disuelve en 180 ml de etanol y a la solución obtenida se agrega 3,75 ml (75 mmol) de hidrazina monohidratada. Luego de agitar durante veinticuatro horas a temperatura ambiente, se evapora la mezcla reaccionante. Se disuelve el residuo de evaporación por medio de 200 ml de acetato de etilo y se lava la fase orgánica con agua luego con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora a seco. El residuo de evaporación se cromatografía sobre columna de gel de sílice: elución: ciclohexano/acetato de etilo 1/1, (v/v). Se obtiene 5 g (23 mmol) de producto sólido blanco; R = 63 % ; F = 119°C.

^1H RMN (DMSO D_6) : 8,10(d, NH, 1H) ; 7,28-7,32(m, Ar, 2H) ; 7,08-7,17(m, Ar et NH_2 , 4H) ; 5,45(m, CH-N, 1H) ; 3,54-3,62(m, CH- CH_2 , 2H) ; 3,24(s, OCH_3 , 3H).

$[\alpha]^{19}_D = + 32,0^\circ$ (c = 0,87 CH_2Cl_2).

Cromatografía quiral supercrítica ee = 100 %

De la misma forma, se obtienen los productos siguientes:

• **N-[(R)-2-metoxi-1-feniletíl]tiouréa Compuesto IV'.2**

F = 140°C [α]¹⁹_D = + 4,6° (c= 1,0 CH₂Cl₂).

• **N-[(R)-1-(4-clorofenil)-2-metoxietíl]tiouréa Compuesto IV'.3**

F = 133°C [α]¹⁹_D = + 25,7° (c= 1,04 CH₂Cl₂).

• **N-[(R)-2-metoxi-1-(3,4-metilendioxfenil)etíl]tiouréa Compuesto IV'.4**

F = 160°C [α]¹⁹_D = + 19,4° (c= 0,68 CH₂Cl₂).

• **N-[(R)-1-(4-etilfenil)-2-metoxietíl]tiouréa Compuesto IV'.5**

F = 116°C [α]¹⁹_D = + 20,0° (c= 0,93 CH₂Cl₂).

• **N-[(S)-1-fenilbutíl]tiouréa Compuesto IV'.6**

F = 140°C [α]¹⁹_D = + 48,7° (c= 0,82 CH₂Cl₂).

• **N-[(R)-2-metoxi-1-(4-metoximetilfenil)etíl]tiouréa Compuesto IV'.7**

¹H RMN : 7,25-7,36(m, Ar, 4H) ; 6,85(m, NH, 1H) ; 5,93(m, NH₂, 2H) ; 4,78(m, CH-N, 1H) ; 4,43(s, O-CH₂, 2H) ; 3,58-3,65(m, O-CH₂, 2H) ; 3,38(s, OCH₃, 3H) ; 3,35(s, O-CH₃, 3H).

[α]¹⁹_D = + 20,5° (c = 0,95 CH₂Cl₂).

• **N-[(S)-1-(4-metoximetilfenil)pentíl]tiouréa Compuesto IV'.8**

¹H RMN : 7,22-7,35(m, Ar, 4H) ; 6,71(m, NH, 1H) ; 5,63(m, NH₂, 2H) ; 4,42(s, O-CH₂, 2H) ; 4,40(m, CH, 1H) ; 3,39(s,

OCH_3 , 3H) ; 1,68-1,79(m, CH_2 , 2H) ; 1,14-1,30(m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, 4H) ; 0,81-0,87(m, CH_3 , 3H).

$[\alpha]^{19}_{\text{D}} = + 49,8^\circ$ ($c = 1,04$ CH_2Cl_2).

• **N-[(S)-1-(4-metoximetilfenil)butil]tiouréa Compuesto**

IV'.9

^1H RMN : 7,20-7,40(m, Ar, 4H) ; 6,69(m, NH, 1H) ; 5,63(m, NH_2 , 2H) ; 4,41(s, O-CH_2 , 2H) ; 4,40(m, CH, 1H) ; 3,39(s, OCH_3 , 3H) ; 1,59-1,88(m, $\text{CH-CH}_2\text{-CH}_2$, 2H) ; 1,15-1,44(m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, 2H) ; 0,85-0,92(m, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, 3H).

$[\alpha]^{19}_{\text{D}} = + 43,9^\circ$ ($c = 1,17$ CH_2Cl_2).

• **N-[(S)-2-ciclopropil-1-feniletíl]tiouréa Compuesto IV'.10**

$F = 80^\circ\text{C}$ $[\alpha]^{19}_{\text{D}} = + 55,0^\circ$ ($c = 0,97$ CH_2Cl_2) ; ee = 95,8%

• **N-[(R)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-metoxietil]tiouréa Compuesto IV'.11**

$F = 149^\circ\text{C}$ $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = + 30,3^\circ$ ($c = 0,97$ CH_2Cl_2).

• **N-[(R)-1-(3-fluoro-4-clorofenil)-2-metoxietil]tiouréa Compuesto IV'.12**

$F = 110^\circ\text{C}$ $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = + 29,1^\circ$ ($c = 1,04$ CH_2Cl_2).

• **N-[(S)-1-(4-fluorofenil)pentil]tiouréa Compuesto IV'.13**

$F = 118^\circ\text{C}$ $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -19,2^\circ$ ($c = 0,78$ méthanol)

• **N-[(S)-ciclopropil-fenil-metil]tiouréa Compuesto IV'.14**

^1H RMN : 7,25-7,41(m, Ar, 5H) ; 6,92(m, NH, 1H) ; 5,58(m, NH_2 , 2H) ; 3,92(m, CH, 1H) ; 1,08-1,25(m, CH-ciclopropilo, 1H) ; 0,35-0,69(m, 2CH_2 ciclopropilo, 4H).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = + 33,5^\circ$ ($c = 0,48$ méthanol) ; ee = 90%

• N-[(S)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)butil]tiouréa **Compuesto IV'.15**

F = 129°C [α]²⁰_D = 44,4° (c = 0,81 CH₂Cl₂) ; ee = 99%

• N-[(S)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)pentil]tiouréa **Compuesto IV'.16**

F = 124°C [α]²⁰_D = + 4,6° (c = 1,4 CH₂Cl₂) ; ee = 97%

• N-[(S)-2-ciclopropil-1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil]tiouréa **Compuesto IV'.17**

F = 91°C [α]²²_D = + 55,4° (c = 0,9 CH₂Cl₂) ; ee = 99%

• N-[(S)-1-(4-fluorofenil)butil]tiouréa **Compuesto IV'.18**

¹H RMN : 7,21-7,28(m, Ar, 2H) ; 6,99-7,09(m, Ar, 2H) ; 6,75(s, NH, 1H) ; 5,71(s, NH₂, 2H) ; 4,35-4,60(m, CH, 1H) ; 1,65-1,85(m, CH₂, 2H) ; 1,18-1,45(m, CH₂, 2H) 0,86-0,93(m, CH₃, 3H).

[α]²²_D = + 49° (c = 0,95 CH₂Cl₂) ; ee = 98,4%.

• N-[(S)-2-ciclopropil-1-(4-clorofenil)etil]tiouréa **Compuesto IV'.19**

F = 93,7°C [α]²³_D = + 53° (c = 0,5 CH₂Cl₂) ; ee = 99,1%.

• N-[(S)-2-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)etil]tiouréa **Compuesto IV'.20**

F = 104°C [α]²⁰_D = -21° (c = 1 méthanol) ; ee = 98,5%

• N-[(S)-2-ciclopropil-1-(4-bromofenil)etil]tiouréa **Compuesto IV'.21**

F = 130°C [α]²⁰_D = + 57° (c = 0,67 CH₂Cl₂) ; ee = 98,3%.

• N-[(S)-2-ciclopropil-1-(3,4-metilendioxfenil)etil]tiouréa
Compuesto IV'.22

F = 125°C $[\alpha]^{19}_D = + 63^\circ$ (c = 0,75 CH₂Cl₂) ; ee = 96,7%.

Segundo Método

a) Obtención por cromatografía de tiouréas en forma de enantiómero (ee > 99%) partiendo de tiouréas enriquecidas en un enantiómero:

• N-[(S)-2-ciclopropil-1-feniletil]tiouréa Compuesto IV'.10

Partiendo de una mezcla mayoritaria de enantiómero S (ee 95,8%), se obtiene luego de la separación por cromatografía sobre fase CHIRACEL OJ elución isohexano/etanol 97/3, el enantiómero S puro (ee 100 %)

F = 84° $[\alpha]^{19}_D = + 59,3^\circ$ (c = 1,06 CH₂Cl₂).

• N-[(S)-2-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)etil]tiouréa

Compuesto IV'.23

F = 105° $[\alpha]^{22}_D = + 61,0^\circ$ (c = 0,53 CH₂Cl₂) ; ee = 100%.

• N-[(S)-1-(3-fluoro-4-metoximetilfenil)butil]tiouréa

Compuesto IV'.24

¹H RMN : 7,39-7,46(m, Ar, 1H) ; 6,93-7,07(m, Ar, 2H et NH, 1H) ; 5,85(m, NH₂, 2H) ; 4,45(s, O-CH₂, 2H) ; 4,35(m, CH, 1H) ; 3,38(s, OCH₃, 3H) ; 1,59-1,88(m, CH-CH₂-CH₂, 2H) ; 1,18-1,40(m, CH₂-CH₂-CH₃, 2H) ; 0,85-0,92(m, CH₂-CH₃, 3H).

$[\alpha]^{19}_D = + 30,5^\circ$ (c = 0,77 CH₂Cl₂) ; ee = 100%.

• N-[(S)-2-ciclopropil-1-(4-metilfenil)etil]tiouréa

Compuesto IV'.25

^1H RMN : 7,10-7,20(m, Ar, 4H) ; 6,93(m, NH, 1H) ; 5,75(m, NH_2 , 2H) ; 4,43(m, CH, 1H) ; 2,30(s, CH_3 , 3H) ; 1,62-1,73(m, CH_2 , 2H) ; 0,40-0,59(m, CH et CH_2 , ciclopropilo, 3H) ; 0,04-0,13(m, CH_2 , ciclopropilo, 2H).

$[\alpha]^{19}_{\text{D}} = + 75,5^\circ$ ($c = 0,42$ CH_2Cl_2) ; ee = 100%.

• N-[(S)-1-(3,4-metilendioxifenil)butil]tiouréa **Compuesto IV'.26**

$F = 140^\circ\text{C}$ $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = + 40,3$ ($c = 1,18$ CH_2Cl_2) ; ee = 100%.

b) Obtención por cromatografía de tiouréas ópticamente activas (ee > 99%) partiendo de tiouréas racémicas.

• N-[(S)-1-fenilpentil]tiouréa **Compuesto IV'.27**

Partiendo de la N-(1-fenilpentil)tiouréa racémica, se obtiene luego de la separación por cromatografía sobre fase CHIRACEL OJ elución isohexano/etanol 95/5, el enantiómero S cuya pureza enantiométrica es 99,8%.

$F = 147^\circ\text{C}$ $[\alpha]^{19}_{\text{D}} = + 46,0^\circ$ ($c = 1,00$ CH_2Cl_2)..

PREPARACIÓN DE AMINOTIAZOLES NH EN FORMA DE UN ENANTIÓMERO

Compuesto II'

• [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1R)-1-(4-fluorofenil)-2-metoxietil]amina **Compuesto II'.1**

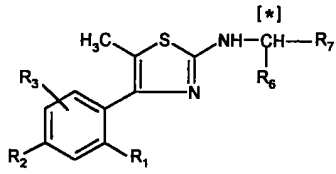
Se agrega a 3,28 g (14,3 mmol) de tiouréa (**Compuesto IV'.1**) en solución en 70 ml de etanol, 4,23 g (14,5 mmol) de 2-bromo-1-(2'-cloro-4'-metoxi-5'-metilfenil)propan-1-ona (**Compuesto III.1**) y 4,2 ml (30 mmol) de trietilamina. La mezcla reaccionante se agita a 90°C durante 3 horas luego se concentra bajo presión reducida. El residuo se vuelve a

tomar con 200 ml de diclorometano y 100 ml de agua. La fase orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora a seco. El extracto bruto se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice: elución ciclohexano/acetato de etilo 4/1 (v/v). Se obtiene 5,27 g (12,5 mmol) del *Compuesto II'.1* ; R = 87 % ; MS (MH⁺) 421.

¹H RMN : 7,34-7,44(m, **Ar**, 2H) ; 7,0-7,09(m, **Ar**, 3H) ; 6,83(s, **Ar**, 1H) ; 5,87(d, **NH**, 1H) ; 4,57(m, **CH**, 1H) ; 3,81(s, **OCH₃**, 3H) ; 3,46-3,62(m, **OCH₂**, 2H) ; 3,35(s, **OCH₃**, 3H) ; 2,14(s, **CH₃**, 3H) ; 2,04(s, **CH₃**, 3H).

De la misma forma se han obtenido los compuestos intermediarios siguientes:

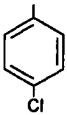
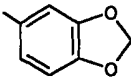
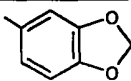
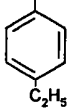
CUADRO 4



COMPUESTO	R ₁ /R ₂ /R ₃	[*]	R ₆	R ₇	Masa; RMN ; F °C ; α _D
II'.2	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	R	-CH ₂ OCH ₃		MS (MH ⁺) 403; ¹ H RMN (DMSO-D ₆): 7,89(d, NH, 1H); 7,26-7,39(m, Ar, 5H); 7,04(s, Ar, 1H); 6,98(s, Ar, 1H); 4,8(m, CH, 1H); 3,79(s, OCH ₃ , 3H); 3,45-3,62(m, OCH ₂ , 2H); 3,24(s, OCH ₃ , 3H); 2,08(s, CH ₃ , 3H); 1,98(s, CH ₃ , 3H).
II'.3	2-Cl 4-Cl 5-CH ₃	R	-CH ₂ OCH ₃		MS (MH ⁺) 407; ¹ H RMN: 7,25-7,45(m, Ar, 6H); 7,20(s, Ar, 1H); 5,88(d, NH, 1H); 4,57(m, CH, 1H); 3,5-3,67(m, OCH ₂ , 2H); 3,36(s, OCH ₃ , 3H); 2,31(s, CH ₃ , 3H); 2,04(s, CH ₃ , 3H).

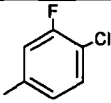
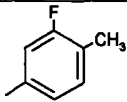
77

CUADRO 4 (continuación 1)

COMPUESTO	R ₁ /R ₂ /R ₃	[*]	R ₆	R ₇	Masa; RMN ; F °C ; α _D
II'.4	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	R	-CH ₂ OCH ₃		MS(MH ⁺) 437; ¹ H RMN: 7,30-7,38(m, Ar, 4H); 7,08(s, Ar, 1H); 6,83(s, Ar, 1H); 5,86(d, NH, 1H); 4,57(m, CH, 1H); 3,81(s, OCH ₃ , 3H); 3,46-3,70(m, OCH ₂ , 2H); 3,34(s, OCH ₃ , 3H); 2,14(s, CH ₃ , 3H); 2,06(s, CH ₃ , 3H).
II'.5	2-Cl 4-OCH ₃ H	R	-CH ₂ OCH ₃		MS(MH ⁺) 433; ¹ H RMN: 7,22-7,26(d, Ar, 1H, J = 8,5 Hz); 6,76-6,95(m, Ar, 5H); 5,95(s, O-CH ₂ -O, 2H); 5,83(d, NH, 1H); 4,45(m, CH, 1H); 3,79(s, OCH ₃ , 3H); 3,45-3,60(m, OCH ₂ , 2H); 3,35(s, OCH ₃ , 3H); 2,05(s, CH ₃ , 3H). [α] ¹⁹ _D = - 7,5° c = 1,12 CH ₂ Cl ₂
II'.6	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	R	-CH ₂ OCH ₃		MS(MH ⁺) = 447 ; 70 [α] ¹⁹ _D = - 6,0° (c = 0,8 CH ₂ Cl ₂)
II'.7	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	R	-CH ₂ OCH ₃		MS(MH ⁺)=431; ¹ H RMN:7,16-7,35(m,Ar,4H);7,10(s,Ar,1H);6,83(s,Ar,1H);5,86(d, NH, 1H);4,54(m, CH, 1H);3,81(s,OCH ₃ ,3H);3,48-3,64(m,

78

CUADRO 4 (continuación 2)

COMPUESTO	R ₁ /R ₂ /R ₃	[*]	R ₆	R ₇	Masa; RMN ; F °C ; α _D
					OCH ₂ , 2H); 3,34(s, OCH ₃ , 3H); 2,65(q, J = 7,6Hz, CH ₂ CH ₃ , 2H); 2,14(s, CH ₃ , 3H); 2,05(s, CH ₃ , 3H); 1,23(t, J = 7,6Hz CH ₂ CH ₃ , 3H).
II'.8	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	R	-CH ₂ OCH ₃		MS(MH ⁺) = 455 ; ¹ H RMN : 7,12-7,40(m, Ar, 3H) ; 7,08(s, Ar, 1H) ; 6,83(s, Ar, 1H) ; 5,85-5,87(m, NH, 1H) ; 4,57-4,65(m, CH, 1H) ; 3,81(s, OCH ₃ , 3H) ; 3,48-3,70(m, OCH ₂ , 2H) ; 3,35(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,15(s, CH ₃ , 3H) ; 2,08(s, CH ₃ , 3H).
II'.9	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	R	-CH ₂ OCH ₃		MS(MH ⁺)=435; ¹ HRMN: 7,06-7,20(m, Ar, 4H); 6,83(s, Ar, 5H); 5,83-5,85(m, NH, 1H); 4,51-4,58(m, CH, 1H); 3,81(s, OCH ₃ , 3H); 3,48-3,65(m, OCH ₂ , 2H); 3,35(s, OCH ₃ , 3H); 2,25(s, CH ₃ , 3H); 2,15(s, CH ₃ , 3H); 2,07(s, CH ₃ , 3H).
II'.10	2-Cl 4-OCH ₃ H	S	- (CH ₂) ₂ CH ₃		MS(MH ⁺) = 386; ¹ H RMN : 7,24-7,34(m, Ar, 5H); 7,24(d, J = 8,5Hz, Ar, 1H); 6,94(d, J = 2,5Hz, Ar, 1H); 6,79(dd, J ₁ = 8,5Hz J ₂ = 2,5Hz, Ar, 1H); 5,50(d, NH, 1H); 4,29(m, CH, 1H); 3,79(s, OCH ₃ , 3H); 2,04(s,

79

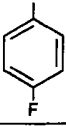
83

CUADRO 4 (continuación 3)

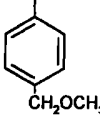
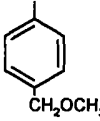
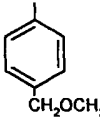
COMPUESTO	R ₁ /R ₂ /R ₃	[*]	R ₄	R ₇	Masa; RMN ; F °C ; α _D
					CH ₃ , 3H); 1,68-1,88(m, CH ₂ , 2H); 1,25-1,45(m, CH ₂ , 2H) ; 0,90(t, CH ₃ , 3H).
II'.11	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S	- (CH ₂) ₂ CH ₃		MS(MH ⁺) 401; 64 [α] ¹⁹ _D = - 12,0° (c = 0,86 CH ₂ Cl ₂)
II'.12	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S			MS(MH ⁺) = 413 ; ¹ H RMN : 7,21-7,38(m, Ar, 5H) ; 7,11(s, Ar, 1H) ; 6,82(s, Ar, 1H) ; 5,77(d, NH, 1H) ; 4,38(m, CH, 1H) ; 3,80(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,14(s, CH ₃ , 3H) ; 2,05(s, CH ₃ , 3H) ; 1,65-1,75(m, CH ₂ , 2H) ; 0,58-0,70(m, CH ciclopropilo, 1H) ; 0-0,5(m, 2CH ₂ ciclopropilo, 4H).
II'.13	2-Cl 4-OCH ₃ H	S			MS(MH ⁺) = 399; ¹ H RMN: 7,26-7,40(m, Ar, 5H); 7,25(d, J = 8,5Hz Ar, 1H); 6,96(d, J = 2,6Hz, Ar, 1H); 6,80(dd, J ₁ = 8,5Hz J ₂ = 2,6Hz, Ar, 1H); 4,70(m, NH, 1H); 4,42(m, CH, 1H); 3,80(s, OCH ₃ , 3H); 2,06(s, CH ₃ , 3H) ; 1,72(m, CH ₂ , 2H) ; 0,62-0,66(m, CH ciclopropilo, 1H) ; 0,04-0,49(m, 2CH ₂ ciclopropilo, 4H).

88

CUADRO 4 (continuación 4)

COMPUESTO	R ₁ /R ₂ /R ₃	[*]	R ₆	R ₇	Masa ; RMN ; F °C ; α _D
II'.14	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S			MS(MH ⁺) 431 F = 71° ; [α] ²² _D = + 17,7° (c = 0,585 CH ₂ Cl ₂)
II'.15	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S	- (CH ₂) ₃ CH ₃		MS(MH ⁺) 415; ¹ H RMN: 7,25-7,35(m, Ar , 5H); 7,10(s, Ar , 1H); 6,83(s, Ar , 1H); 5,46(d, NH , 1H); 4,26(m, CH , 1H) ; 3,81(s, OCH ₃ , 3H); 2,14(s, CH ₃ , 3H); 2,05(s, CH ₃ , 3H); 1,76-1,82(m, CHCH ₂ CH ₂ , 2H); 1,2-1,41(m, CH ₂ CH ₂ CH ₃ , 4H); 0,85(d, CH ₃ , 3H). [α] ²³ _D = 9,5° (c=1,0 CH ₂ Cl ₂)
II'.16	2-Cl 4-OCH ₃ H	S	- (CH ₂) ₃ CH ₃		¹ H RMN : 7,27-7,35(m, Ar , 5H) ; 7,23(d, J = 8,5Hz, Ar , 1H) ; 6,94(d, J = 2,5Hz, Ar , 1H) ; 6,79(dd, J ₁ = 8,5Hz, J ₂ = 2,5Hz, Ar , 1H) ; 5,44(d, NH , 1H) ; 4,28(m, CH , 1H) ; 3,79(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,05(s, CH ₃ , 3H) ; 1,7-1,83(m, CH-CH ₂ -CH ₂ , 2H) ; 1,2-1,33(m, -CH ₂ CH ₂ CH ₃ , 4H) ; 0,85(t, CH ₂ CH ₃ , 3H).

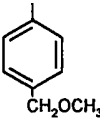
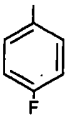
CUADRO 4 (continuación 5)

COMPUESTO	R ₁ /R ₂ /R ₃	[*]	R ₆	R ₇	Masa; RMN ; F °C ; α _D
II'.17	2-Cl 4-OCH ₃ H	R	-CH ₂ OCH ₃		MS(MH ⁺) = 433 ; ¹ H RMN : 7,40(d, Ar, 2H) ; 7,32(d, Ar, 2H) ; 7,23(d, Ar, 1H) ; 6,94(d, Ar, 1H) ; 6,80(dd, Ar, 1H) ; 5,85(d, NH, 1H) ; 4,58(m, CH, 1H) ; 4,40(s, OCH ₂ , 2H) ; 3,80(s, OCH ₃ , 3H) ; 3,52-3,65(m, OCH ₂ , 2H) ; 3,39(s, OCH ₃ , 3H) ; 3,35(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,04(s, CH ₃ , 3H).
II'.18	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	R	-CH ₂ OCH ₃		MS(MH ⁺) = 447 ; ¹ H RMN : 7,41(d, Ar, 2H) ; 7,32(d, Ar, 2H) ; 7,10(s, Ar, 1H) ; 6,83(s, Ar, 1H) ; 5,89(m, NH, 1H) ; 4,57(m, CH, 1H) ; 4,44(s, OCH ₂ , 2H) ; 3,81(s, OCH ₃ , 3H) ; 3,57-3,65(m, OCH ₂ , 2H) ; 3,39(s, OCH ₃ , 3H) ; 3,35(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,15(s, CH ₃ , 3H) ; 2,05(s, CH ₃ , 3H).
II'.19	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S	- (CH ₂) ₂ CH ₃		MS(MH ⁺) = 445 ; ¹ H RMN : 7,26-7,36(m, Ar, 4H) ; 7,10(s, Ar, 1H) ; 6,83(s, Ar, 1H) ; 5,47-5,44(m, NH, 1H) ; 4,43(s, O-CH ₂ , 2H) ; 4,33-4,23(m, CH, 1H) ; 3,81(s, OCH ₃ , 3H) ; 3,39(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,14(s, CH ₃ , 3H) ; 2,05(s, CH ₃ , 3H) ; 1,91-1,62(m,

8

88

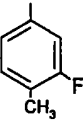
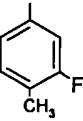
CUADRO 4 (continuación 6)

COMPUESTO	R ₁ /R ₂ /R ₃	[*]	R ₆	R ₇	Masa; RMN ; F °C ; α _D
					CH ₂ , 2H) ; 1,48-1,21(m, CH ₂ CH ₃ , 2H) ; 0,89(t, CH ₃ , 3H).
II'.20	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S	- (CH ₂) ₃ CH ₃		MS(MH ⁺) = 459; ¹ H RMN: 7,27-7,35(m, Ar, 4H); 7,10(s, Ar, 1H); 6,83(s, Ar, 1H); 5,43(m, NH, 1H); 4,43(s, OCH ₂ , 2H); 4,22-4,31(m, CH, 1H); 3,81(s, CH ₃ , 3H); 3,39(s, OCH ₃ , 3H); 2,15(s, CH ₃ , 3H); 2,05(s, CH ₃ , 3H); 1,73-1,82(m, CH ₂ , 2H); 1,21-1,36(m, -CH ₂ -CH ₂ , 4H); 0,82-0,88(m, CH ₃ , 3H).
II'.21	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S	- (CH ₂) ₃ CH ₃		MS(MH ⁺) = 433; ¹ H RMN : 7,25-7,32(m, Ar, 2H) ; 7,10(s, Ar, 1H) ; 6,95-7,06(m, Ar, 2H) ; 6,82(s, Ar, 1H) ; 5,52 (d, J=5,7Hz, NH, 1H) ; 4,20-4,30(m, CH, 1H) ; 3,81(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,14(s, CH ₃ , 3H) ; 2,06(s, CH ₃ , 3H) ; 1,69-1,82(m, CH ₂ , 2H) ; 1,21-1,37(m, CH ₂ CH ₂ , 4H) ; 0,85(t, CH ₃ , 3H).
II'.22	2-Cl 4-OCH ₃ H	S			MS(MH ⁺) = 385 ; ¹ H RMN : 7,28-7,43(m, Ar, 5H) ; 7,23(d, J=8,5Hz, Ar, 1H) ; 6,87(d, J=2,5Hz, Ar, 1H) ; 6,80(dd, J ₁ =8,5Hz, J ₂ =2,5Hz, Ar, 1H) ; 5,32(m, NH, 1H) ;

83

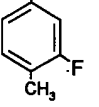
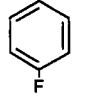
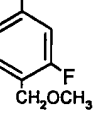
87

CUADRO 4 (continuación 7)

COMPUESTO	R ₁ /R ₂ /R ₃	[*]	R ₆	R ₇	Masa ; RMN ; F °C ; α _D
					3H). [α] _D ²³ = 9,5° (c=1,0 CH ₂ Cl ₂) 3,79(s, OCH ₃ , 3H) ; 3,74(m, CH, 1H) ; 2,03(s, CH ₃ , 3H) ; 1,15-1,30(m, CH ciclopropilo, 1H) ; 0,38-0,67(m, 2CH ₂ ciclopropilo, 4H).
II' .23	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S			MS(MH ⁺) = 399 ; ¹ H RMN : 7,26-7,43(m, Ar, 5H) ; 7,10(s, Ar, 1H) ; 6,83(s, Ar, 1H) ; 5,63(m, NH, 1H) ; 3,81(s, OCH ₃ , 3H) ; 3,74(m, CH, 1H) ; 2,36(s, CH ₃ , 3H) ; 2,04(s, CH ₃ , 3H) ; 1,15-1,30(m, CH ciclopropilo, 1H) ; 0,35-0,67(m, 2CH ₂ ciclopropilo, 4H).
II' .24	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S	- (CH ₂) ₂ CH ₃		MS(MH ⁺) = 433; ¹ H RMN (DMSO-D ₆) : 7,82(d, J=8,2Hz, NH, 1H) ; 7,10-7,22(m, Ar, 3H) ; 7,03(s, Ar, 1H) ; 6,98(s, Ar, 1H) ; 4,41-4,52(m, CH, 1H) ; 3,79(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,17(d, J=1,65Hz, CH ₃ , 3H) ; 2,08(s, CH ₃ , 3H) ; 1,97(s, CH ₃ , 3H) ; 1,57-1,75(m, CH ₂ , 2H) ; 1,23-1,37(m, CH ₂ , 2H) ; 0,84(t, CH ₃ , 3H).
II' .25	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S	- (CH ₂) ₃ CH ₃		MS(MH ⁺) = 447; ¹ H RMN: 7,10-7,17(m, Ar, 2H) ; 6,95-7,02(m, Ar, 2H) ; 6,83(s, Ar, 1H) ; 5,43 (m, NH, 1H) ; 4,19-4,26(m, CH, 1H) ; 3,81(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,25(d, J=1,84Hz, CH ₃ , 3H) ; 2,14(s, CH ₃ , 3H) ; 2,06(s, CH ₃ , 3H) ;

88

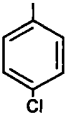
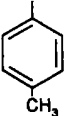
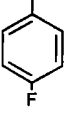
CUADRO 4 (continuación 8)

COMPUESTO	R ₁ /R ₂ /R ₃	[*]	R ₆	R ₇	Masa ; RMN ; F °C ; α _D
					1,70-1,85(m, CH ₂ , 2H) ; 1,19-1,35(m, CH ₂ CH ₂ , 4H) ; 0,84(t, CH ₃ , 3H).
II'.26	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S			MS(MH ⁺) = 445 ; ¹ H RMN : 7,00-7,17(m, Ar, 4H) ; 6,83(s, Ar, 1H) ; 5,66(m, NH, 1H) ; 4,30-4,40(m, CH, 1H) ; 3,81(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,25(d, J=1,84Hz, CH ₃ , 3H) ; 2,14(s, CH ₃ , 3H) ; 2,06(s, CH ₃ , 3H) ; 1,64-1,71(m, CH ₂ , 2H) ; 0,54-0,63(m, CH ciclopropilo, 1H) ; 0,40-0,52(m, CH ₂ ciclopropilo, 2H) 0,06-0,15(m, CH ₂ ciclopropilo, 2H).
II'.27	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S	(CH ₂) ₂ CH ₃		MS(MH ⁺) = 419 ; ¹ H RMN : 7,25-7,33(m, Ar, 2H) ; 6,95-7,09(m, Ar, 3H) ; 6,83(s, Ar, 1H) ; 5,49 (m, NH, 1H) ; 4,22-4,32(m, CH, 1H) ; 3,81(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,14(s, CH ₃ , 3H) ; 2,06(s, CH ₃ , 3H) ; 1,70-1,85(m, CH ₂ , 2H) ; 1,18-1,37(m, CH ₂ , 2H) ; 0,90(t, CH ₃ , 3H).
II'.28	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S	(CH ₂) ₂ CH ₃		MS(MH ⁺) = 463 ; ¹ H RMN : 7,32-7,40(m, Ar, 1H) ; 7,01-7,14(m, Ar, 3H) ; 6,83(s, Ar, 1H) ; 5,41 (d, J=5,9Hz, NH, 1H) ; 4,48(s, OCH ₂ , 2H) ; 4,24-4,34(m, CH, 1H) ; 3,81(s, OCH ₃ , 3H) ; 3,41(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,14(s, CH ₃ , 3H) ; 2,06(s, CH ₃ , 3H) ; 1,65-1,83(m, CH ₂ , 2H) ; 1,20-1,42(m, CH ₂ , 2H) ; 0,90(t, CH ₃ , 3H).

85

89

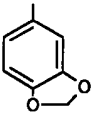
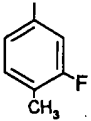
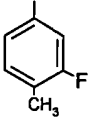
CUADRO 4 (continuación 9)

COMPUESTO	R ₁ /R ₂ /R ₃	[*]	R ₆	R ₇	Masa ; RMN ; F °C ; α _D
II'.29	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S			MS(MH ⁺) = 447 ; ¹ H RMN : 7,30(s, Ar, 4H) ; 7,08(s, Ar, 1H) ; 6,83(s, Ar, 1H) ; 5,69(m, NH, 1H) ; 4,35-4,45(m, CH, 1H) , 3,81(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,14(s, CH ₃ , 3H) ; 2,06(s, CH ₃ , 3H) ; 1,64-1,72(m, CH ₂ , 2H) ; 0,53-0,63(m, CH ciclopropilo, 1H) ; 0,42-0,52(m, CH ₂ ciclopropilo, 2H) ; 0,02-0,15(m, CH ₂ ciclopropilo, 2H).
II'.30	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S			MS(MH ⁺) = 427 ; ¹ H RMN : 7,25(d, J=8,1Hz, Ar, 2H) ; 7,13(d, J=8,1Hz, Ar, 2H) ; 7,10(s, Ar, 1H) ; 6,83(s, Ar, 1H) ; 5,76(m, NH, 1H) ; 4,29-4,39(m, CH, 1H) ; 3,81(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,33(s, CH ₃ , 3H) ; 2,14(s, CH ₃ , 3H) ; 2,05(s, CH ₃ , 3H) ; 1,65-1,72(m, CH ₂ , 2H) ; 0,54-0,69(m, CH ciclopropilo, 1H) ; 0,35-0,50(m, CH ₂ ciclopropilo, 2H) ; 0,06-0,15(m, CH ₂ ciclopropilo, 2H).
II'.31	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S			MS(MH ⁺) = 445 ; ¹ H RMN : 7,23-7,30(m, Ar, 2H) ; 6,95-7,09(m, Ar, 3H) ; 6,81(s, Ar, 1H) ; 5,57 (m, NH, 1H) ; 4,11-4,21(m, CH, 1H) ; 3,81(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,14(s, CH ₃ , 3H) ; 2,06(s, CH ₃ , 3H) ; 1,50-2,25(m, CH ₂ , CH et (CH ₂) ₂ ciclobutile, 9H).

98

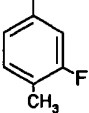
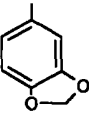
9b

CUADRO 4 (continuación 10)

COMPUESTO	R ₁ /R ₂ /R ₃	[*]	R ₆	R ₇	Masa ; RMN ; F °C ; α _D
II' .33	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S			MS(MH ⁺) = 457 ; ¹ H RMN : 7,10(s, Ar, 1H) ; 6,74-6,86(m, Ar, 4H) ; 5,94(s, OCH ₂ O, 2H) ; 5,93(s, NH, 1H) ; 4,24-4,34(m, CH, 1H) ; 3,81(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,15(s, CH ₃ , 3H) ; 2,07(s, CH ₃ , 3H) ; 1,64-1,72(m, CH ₂ , 2H) ; 0,51-0,63(m, CH ciclopropilo, 1H) ; 0,40-0,50(m, CH ₂ ciclopropilo, 2H) ; 0,02-0,13(m, CH ₂ ciclopropilo, 2H).
II' .34	2-Cl 4-OCH ₃ H	S			MS(MH ⁺) = 431 ; ¹ H RMN: 6,97-7,28(m, Ar, 5H) ; 6,79-6,85(m, Ar, 1H) ; 6,16(m, NH, 1H) ; 4,32-4,42(m, CH, 1H) ; 3,81(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,26(d, J=1,85Hz, CH ₃ , 3H) ; 2,07(s, CH ₃ , 3H) ; 1,69-1,76(m, CH ₂ , 2H) ; 0,53-0,66(m, CH ciclopropilo, 1H) ; 0,40-0,50(m, CH ₂ ciclopropilo, 2H) ; 0,04-0,14(m, CH ₂ ciclopropilo, 2H).
II' .35	2-OCH ₃ 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S			MS(MH ⁺) = 441 ; ¹ H RMN : 7,00-7,18(m, Ar, 4H) ; 6,45(s, Ar, 1H) ; 5,98(m, NH, 1H) ; 4,28-4,38(m, CH, 1H) ; 3,85(s, OCH ₃ , 3H) ; 3,79(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,26(d, J=1,82Hz, CH ₃ , 3H) ; 2,14(s, CH ₃ , 3H) ; 2,07(s, CH ₃ , 3H) ; 1,66-1,72(m, CH ₂ , 2H) ; 0,53-0,68(m, CH ciclopropilo, 1H) ; 0,40-0,50(m, CH ₂ ciclopropilo, 2H) ; 0,04-0,14(m, CH ₂ ciclopropilo, 2H).

87

CUADRO 4 (continuación 11)

COMPUESTO	R ₁ /R ₂ /R ₃	[*]	R ₆	R ₇	Masa ; RMN ; F °C ; α _D
II'.36	2- CH ₃ 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S			MS(MH ⁺) = 425 ; ¹ H RMN : 6,96-7,17(m, Ar, 4H) ; 6,64(s, Ar, 1H) ; 5,83(m, NH, 1H) ; 4,32-4,42(m, CH, 1H) ; 3,80(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,25(d, J=1,85Hz, CH ₃ , 3H) ; 2,14(s, 2CH ₃ , 6H) ; 2,07(s, CH ₃ , 3H) ; 1,63-1,70(m, CH ₂ , 2H) ; 0,53-0,66(m, CH ciclopropilo, 1H) ; 0,39-0,50(m, CH ₂ ciclopropilo, 2H) ; 0,02-0,14(m, CH ₂ ciclopropilo, 2H).
II'.37	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S	- (CH ₂) ₂ CH ₃		MS(MH ⁺) = 445 ; ¹ H RMN : 7,10(s, Ar, 1H) ; 6,72-6,82(m, Ar, 4H) ; 5,93(s, OCH ₂ O, 2H) ; 5,60(d, NH, 1H) ; 4,12-4,22(m, CH, 1H) ; 3,80(s, OCH ₃ , 3H) ; 2,14(s, CH ₃ , 3H) ; 2,06(s, CH ₃ , 3H) ; 1,64-1,85(m, CH ₂ , 2H) ; 1,22-1,45(m, CH ₂ , 2H) ; 0,85-0,89(m, CH ₃ , 3H).

**PREPARACIÓN DE AMINOTIAZOLES N SUBSTITUIDOS
EN FORMA DE UN ENANTIÓMERO**

Ejemplo 25

**[4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-
[(1R)-1-(4-fluorofenil)-2-metoxietil]-prop-2-ynil-amina**

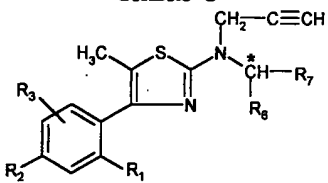
Se agita a 0°C una solución de 2,5 g (5,9 mmol) del *Compuesto II'.1* en 30 ml de dimetilformamida y se agrega 260 mg (6,5 mmol) de hidruro de sodio al 60% en aceite. La mezcla reaccionante se agita durante 20 minutos a 0°C luego se agrega 0,83 ml (7,5 mmol) de una solución de bromuro de propargilo al 80% en tolueno. Se agita la mezcla reaccionante durante una hora a 10°C luego se adiciona a 0°C 2 ml de etanol luego 50 ml de agua. Se extrae la mezcla con 200 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua luego con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio anhidro luego se evapora a seco. El residuo bruto se cromatografía sobre columna de gel de sílice: elución ciclohexano/acetato de etilo 9/1 (v/v). Se obtiene 2,14 g de producto puro gomoso; R = 80 % ; MS (MH⁺) 459

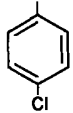
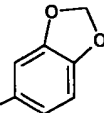
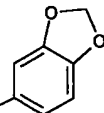
¹H RMN : 7,37-7,46(m, **Ar**, 2H) ; 7,14(s, **Ar**, 1H) ; 6,95-7,07(m, **Ar**, 2H) ; 6,81(s, **Ar**, 1H) ; 5,54(m, **CH**, 1H) ; 4,15(dd, J₁ = 18Hz, J₂ = 2,4Hz, **CH₂-N**, 1H) ; 4,00-4,08(m, **OCH₂**, 2H) ; 3,98(dd, J₁ = 18Hz, J₂ = 2,4Hz, **CH₂-N**, 1H) ; 3,82(s, **OCH₃**, 3H) ; 3,40(s, **OCH₃**, 3H) ; 2,18(t, J = 2,4Hz, **CH propargilo**, 1H) ; 2,17(s, **CH₃**, 3H) ; 2,16(s, **CH₃**, 3H).

[α]_D¹⁹ = - 127° (c = 0,99 CH₂Cl₂)

HPLC quirál supercrítico: ee = 99,4 %

CUADRO 5

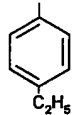
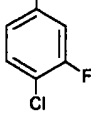
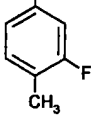


EJEMPLOS	R ₁ /R ₂ /R ₃	[*]	R ₆	R ₇	Masa; F °C (HCl) ; α _D ; ee
26	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	R	-CH ₂ OCH ₃		MS(MH ⁺) = 475 81 ; [α] ¹⁹ _D = -153,0° (c = 1,00 CH ₂ Cl ₂) ee = 98,4 %
27	2-Cl 4-OCH ₃ H	R	-CH ₂ OCH ₃		MS(MH ⁺) = 471 100 ; [α] ¹⁹ _D = -132,0° (c = 0,84 CH ₂ Cl ₂) ee = 100 %
28	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	R	-CH ₂ OCH ₃		MS(MH ⁺) = 485 97 ; [α] ¹⁹ _D = -161,0° (c = 0,97 CH ₂ Cl ₂)

06

96

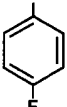
CUADRO 5 (continuación 1).

EJEMPLOS	R ₁ /R ₂ /R ₃	[*]	R ₆	R ₇	Masa; F °C (HCl) ; α _D ; ee
29	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	R	-CH ₂ OCH ₃		MS(MH ⁺) = 469 63 ; [α] ²⁰ _D = -133,0° (c = 1,05 CH ₂ Cl ₂)
30	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	R	-CH ₂ OCH ₃		MS(MH ⁺) = 493 75 ; [α] ²⁰ _D = -137,5° (c = 1,005 CH ₂ Cl ₂)
31	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	R	-CH ₂ OCH ₃		MS(MH ⁺) = 473 86 ; [α] ²⁰ _D = -130,1° (c = 1,095 CH ₂ Cl ₂)
32	2-Cl 4-OCH ₃ H	S	-(CH ₂) ₂ CH ₃		MS(MH ⁺) = 425 84 ; [α] ²⁰ _D = -206,0° (c = 1,00 CH ₂ Cl ₂) ee = 98,9 %
33	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S	-(CH ₂) ₂ CH ₃		MS(MH ⁺) = 439 95 ; [α] ²⁰ _D = - 175° (c = 0,65méthanol) ee = 99,4 %

16

95

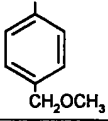
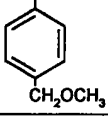
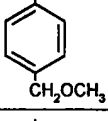
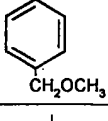
CUADRO 5 (continuación 2)

EJEMPLOS	R ₁ /R ₂ /R ₃	[*]	R ₆	R ₇	Masa; F °C (HCl) ; α _D ; ee
34	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S			MS (MH ⁺) = 451 102 ; [α] _D ²⁰ = -231,0° (c = 1,14 CH ₂ Cl ₂) ee = 100 %
35	2-Cl 4-OCH ₃ H	S			MS (MH ⁺) = 437 74 ; [α] _D ¹⁹ = -208,0° (c = 1,02 CH ₂ Cl ₂) ee = 100 %
36	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S			MS (MH ⁺) = 469 94 ; [α] _D ²² = -214,0° (c = 0,685 CH ₂ Cl ₂)
37	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S	-(CH ₂) ₃ CH ₃		MS (MH ⁺) = 453 75 ; [α] _D ²⁰ = -207,0° (c = 0,97 CH ₂ Cl ₂) ee = 99,5 %
38	2-Cl 4-OCH ₃ H	S	-(CH ₂) ₃ CH ₃		MS (MH ⁺) = 439 88 ; [α] _D ²⁰ = -174,0° (c = 1,00 CH ₂ Cl ₂) ee = 99,5 %

92

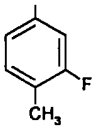
9b

CUADRO 5 (continuación 3)

EJEMPLOS	R ₁ /R ₂ /R ₃	[*]	R ₆	R ₇	Masa; F °C (HCl) ; α _D ; ee
39	2-Cl 4-OCH ₃ H	R	-CH ₂ OCH ₃		MS (MH ⁺) = 471 47 ; [α] ¹⁹ _D = -140,4° (c = 0,72 CH ₂ Cl ₂) ee = 97,3 %
40	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	R	-CH ₂ OCH ₃		MS (MH ⁺) = 485 54 ; [α] ²⁰ _D = -132,2° (c = 0,93 CH ₂ Cl ₂) ee = 97,3 %
41	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S	-(CH ₂) ₂ CH ₃		MS (MH ⁺) = 483 56 ; [α] ²⁰ _D = -178,0° (c = 0,38 CH ₂ Cl ₂)
42	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S	-(CH ₂) ₃ CH ₃		MS (MH ⁺) = 497 52 ; [α] ²⁰ _D = -165,2° (c = 0,97 CH ₂ Cl ₂)
43	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	R	-CH ₂ OCH ₃		MS (MH ⁺) = 441 76 ; [α] ¹⁹ _D = -120,0° (c = 0,92 CH ₂ Cl ₂) ee = 99,7 %

93

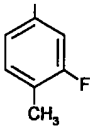
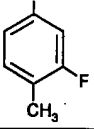
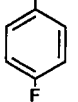
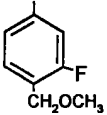
CUADRO 5 (continuación 4)

EJEMPLOS	R ₁ /R ₂ /R ₃	[*]	R ₆	R ₇	Masa ; F °C (HCl) ; α _D ; ee
44	2-Cl 4-Cl 5-CH ₃	R	-CH ₂ OCH ₃		MS (MH ⁺) = 445 69 ; [α] _D ¹⁹ = -103,0° (c = 0,73 CH ₂ Cl ₂) ee = 99,7 %
45	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S	-(CH ₂) ₃ CH ₃		MS (MH ⁺) = 471 77 ; [α] _D ¹⁹ = -213° (c = 1,06 CH ₂ Cl ₂)
46	2-Cl 4-OCH ₃ H	S			MS (MH ⁺) = 423 73 ; [α] _D ¹⁹ = -10,5° (c = 0,93 CH ₂ Cl ₂)
47	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S			MS (MH ⁺) = 437 106 ; [α] _D ¹⁹ = -106° (c = 1,0 CH ₂ Cl ₂)
48	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S	-(CH ₂) ₂ CH ₃		MS (MH ⁺) = 471 81 ; [α] _D ¹⁹ = -225° (c = 0,85 CH ₂ Cl ₂) ee = 99 %

94

98

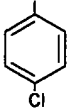
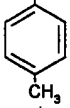
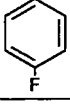
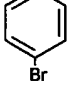
CUADRO 5 (continuación 5)

EJEMPLOS	R ₁ /R ₂ /R ₃	[*]	R ₆	R ₇	Masa ; F °C (HCl) ; α _D ; ee
49	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S	-(CH ₂) ₃ CH ₃		MS (MH ⁺) = 485 73 ; [α] _D ²⁰ = -197° (c = 0,45 CH ₂ Cl ₂) ee = 98,5 %
50	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S			MS (MH ⁺) = 483 115 ; [α] _D ²⁰ = -230° (c = 0,77 CH ₂ Cl ₂) ee = 99,2 %
51	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S	-(CH ₂) ₂ CH ₃		MS (MH ⁺) = 457 84 ; [α] _D ²⁰ = -188° (c = 0,98 CH ₂ Cl ₂) ee = 98,4 %
52	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S	-(CH ₂) ₂ CH ₃		MS (MH ⁺) = 501 79 ; [α] _D ²⁰ = -160° (c = 0,43 CH ₂ Cl ₂)

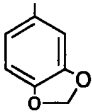
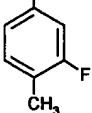
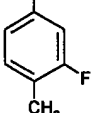
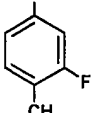
88

bb

CUADRO 5 (continuación 6)

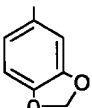
EJEMPLOS	R ₁ /R ₂ /R ₃	[*]	R ₆	R ₇	Masa ; F °C (HCl) ; α _D ; ee
53	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S			MS (MH ⁺) = 447 98 ; [α] ²⁰ _D = -187° (c = 0,90 CH ₂ Cl ₂) ee = 100 %
54	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S			MS (MH ⁺) = 465 105 ; [α] ²⁰ _D = -218° (c = 0,92 CH ₂ Cl ₂)
55	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S			MS (MH ⁺) = 483 89 ; [α] ²⁰ _D = -182° (c = 1,05 méthanol) ee = 99 %
56	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S			MS (MH ⁺) = 530 141 ; [α] ²⁰ _D = -298° (c = 0,41 CH ₂ Cl ₂)

CUADRO 5 (continuación 7)

EJEMPLOS	R ₁ /R ₂ /R ₃	[*]	R ₆	R ₇	Masa ; F °C (HCl) ; α _D ; ee
57	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S			MS (MH ⁺) = 495 131 ; [α] _D ¹⁹ = -219° (c = 0,80 CH ₂ Cl ₂)
58	2-Cl 4-OCH ₃ H	S			MS (MH ⁺) = 469 75 ; [α] _D ²⁰ = -216° (c = 0,825 CH ₂ Cl ₂)
59	2-OCH ₃ 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S			MS (MH ⁺) = 479 96 ; [α] _D ²⁰ = -208° (c = 0,79 CH ₂ Cl ₂)
60	2-CH ₃ 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S			MS (MH ⁺) = 463 114 ; [α] _D ²⁰ = -205° (c = 0,82 CH ₂ Cl ₂)

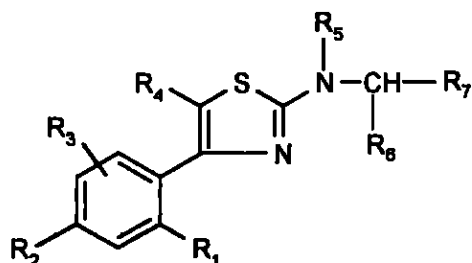
97

CUADRO 5 (continuación 8)

EJEMPLOS	R ₁ /R ₂ /R ₃	[*]	R ₆	R ₇	Masa ; F °C (HCl) ; α _D ; ee
61	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	S	-(CH ₂) ₂ CH ₃		MS (MH ⁺) = 483 95 ; [α] _D ²⁰ = -230° (c =1,26 CH ₂ Cl ₂)

REIVINDICACIONES

1. Compuestos, en forma racémica o de enantiómero puro, de fórmula:



(I)

Handwritten notes:
 11. mod. 19
 11. mod. 19
 11 de 21 años

en la cual

- R_1 y R_2 idénticos o diferentes representan cada uno independientemente un átomo de halógeno; un hidroxil (C_1-C_5) alquilo; un (C_1-C_5) alquilo; un aralquilo en el cual la parte arilo es (C_6-C_8) y la parte alquilo (C_1-C_4) ; un (C_1-C_5) alcoxi; un grupo trifluorometilo; un grupo nitro; un grupo nitrilo; un grupo $-SR$ en el cual R representa hidrógeno, un (C_1-C_5) alquilo o un aralquilo en el cual la parte arilo es (C_6-C_8) y la parte alquilo (C_1-C_4) ; un grupo $-S-CO-R$ en el cual R representa un radical (C_1-C_5) alquilo o un aralquilo en el cual la parte arilo es (C_6-C_8) y la parte alquilo es (C_1-C_4) ; un grupo $-COORa$ en el cual Ra representa hidrógeno o un (C_1-C_5) alquilo; un grupo $-CONRaRb$ con Ra y Rb tal como se los ha definido anteriormente para Ra ; un grupo $-NRaRb$ con Ra y Rb tal como se los ha definido precedentemente para Ra ; un grupo $-CONRcRd$ o $-NRcRd$ en los cuales Rc y Rd constituyen con el átomo de nitrógeno al que están unidos un heterociclo de 5 a 7 eslabones; o un grupo

-NHCO-NR_aR_b con R_a y R_b tal como se los ha definido anteriormente para R_a;

- R₃ representa hidrógeno o es tal como se ha definido anteriormente para R₁ y R₂ ;

- ó bien R₂ constituye con R₃ cuando este substituye el fenilo en posición 5 un grupo -X-CH₂-X- en el cual X representa independientemente un CH₂, un átomo de oxígeno o de azufre;

- R₄ representa hidrógeno, un (C₁-C₅)alquilo; un grupo hidroximetilo; un grupo formilo; un átomo de halógeno; o un grupo (C₃-C₅)cicloalquilo;

- R₅ representa un alquenilo de 3 a 6 átomos de carbono; un alquinilo de 3 a 6 átomos de carbono; un cianoalquilo (C₁-C₆); un (C₁-C₄)alcoxi;

- R₆ representa un (C₁-C₆)alquilo; un (C₁-C₆)alcoxi(C₁-C₃)alquiló; un (C₃-C₅)cicloalquilo; un (C₃-C₆) cicloalquil (C₁-C₆)alquilo; un (C₁-C₆)alquiltio(C₁-C₃)alquilo; un (C₁-C₆) alquilsulfoxi (C₁-C₃)alquilo; un (C₁-C₆) alquilsulfodioxi (C₁-C₃)alquilo;

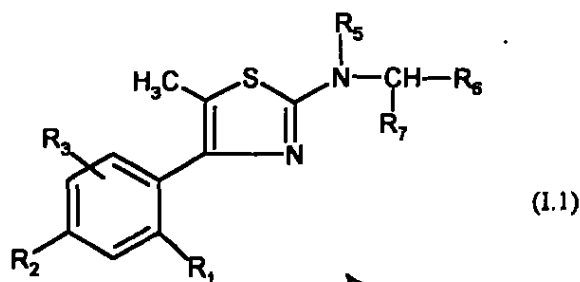
- R₇ representa un fenilo no substituido, mono, di o trisubstituido en posición 3, 4 o 5 por un halógeno, por un (C₁-C₅)alquilo, por un grupo -O-CH₂-O- sobre dos átomos de carbono cercanos al fenilo, por un -CF₃, -NO₂, -CN, por un grupo -COOR₈, -CONR₈R₉ o por un grupo -CH₂OR₈ en los cuales R₈ y R₉ representan un (C₁-C₃)alquilo, OR₁₀ en el cual R₁₀ representa un (C₁-C₅)alquilo; o bien R₇ representa un grupo piridilo, tiofeno, pirazolilo, imidazolilo, (C₃-C₅)cicloalquilo o (C₃-C₆)cicloalquil(C₁-C₆)alquilo;

sus sales de adición, sus hidratos y/o sus solvatos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizados porque:

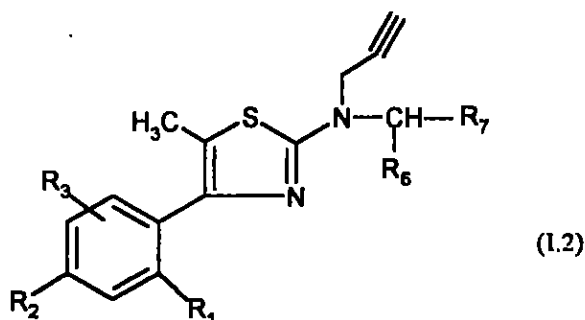
- R_1 y R_2 idénticos o diferentes representan cada uno independientemente un átomo de halógeno; un (C_1-C_5) alquilo; un (C_1-C_5) alcoxi;
- R_3 representa hidrógeno o es tal como se ha definido anteriormente para R_1 y R_2 ;
- R_4 representa un grupo (C_1-C_5) alquilo;
- R_5 representa un alqueno de 3 a 6 átomos de carbono; un alquino de 3 a 6 átomos de carbono;
- R_6 representa un (C_1-C_6) alquilo; un (C_1-C_6) alcoxi (C_1-C_3) alquilo; un (C_3-C_5) cicloalquilo; un (C_3-C_6) cicloalquil (C_1-C_6) alquilo;
- R_7 representa un fenilo no sustituido, mono o disustituido, en posición 3 o 4 por un halógeno, un grupo (C_1-C_5) alquilo, un grupo $-CH_2OR_8$ en el cual R_8 representa un (C_1-C_3) alquilo o por un grupo $-O-CH_2-O-$ en posición 3,4; o bien R_7 representa un grupo (C_3-C_5) cicloalquilo; sus sales de adición, sus hidratos y/o sus solvatos.

3. Compuestos de acuerdo con alguna de las reivindicaciones 1 o 2, en forma racémica o de enantiómero puro, de fórmula:



y en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 y R_7 son tal como se los ha definido para (I), así como sus sales de adición, sus hidratos y/o sus solvatos.

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, en forma racémica o de enantiómero puro, de fórmula (I.2):



5. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados** porque R_3 está en posición 5 del fenilo.

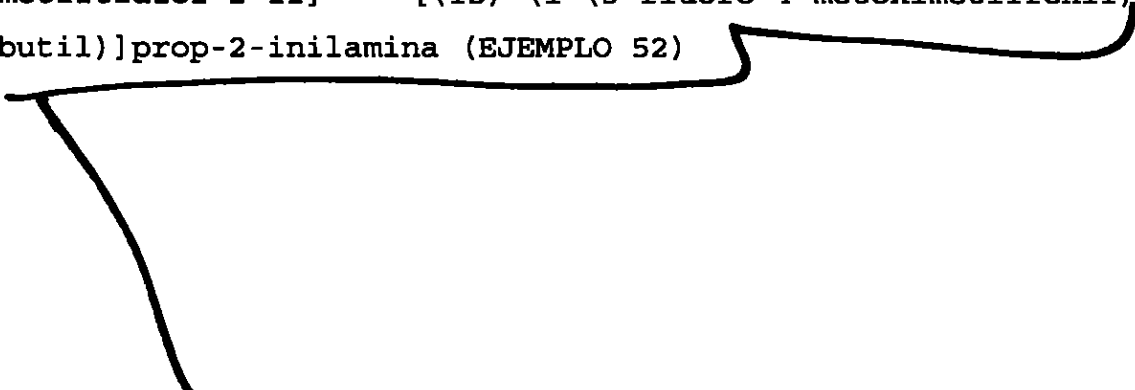
6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, elegidos entre:

- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1R)-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-metoxietil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 31)

- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(1-fenilbutil)] prop-2-inilamina (EJEMPLO 33)

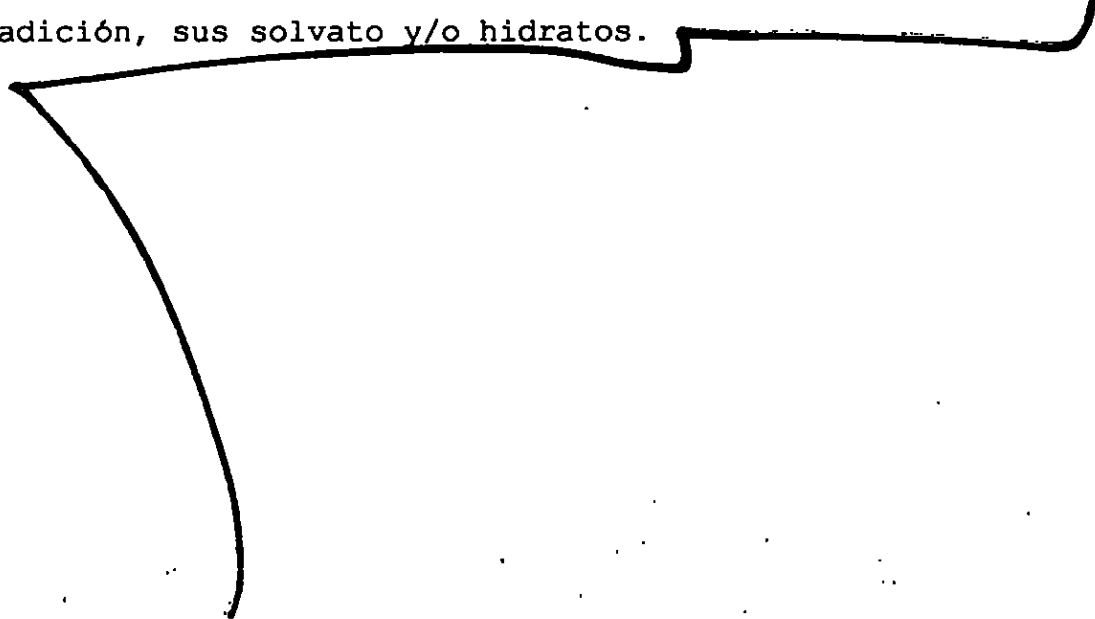
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-feniletal)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 34)

- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-feniletal)] prop-2-inilamina (EJEMPLO 35)

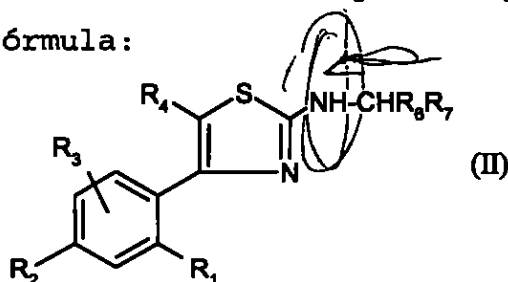
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)etil)] prop-2-inilamina (EJEMPLO 36)
 - Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(1-fenilpentil)] prop-2-inilamina (EJEMPLO 37)
 - Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1R)-(2-metoxi-1-(4-metoximetilfenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 40)
 - Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(1-(4-metoximetilfenil)pentil)] prop-2-inilamina (EJEMPLO 42)
 - Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(1-(4-fluorofenil)pentil)] prop-2-inilamina (EJEMPLO 45)
 - Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(ciclopropil-fenil-metil)] prop-2-inilamina (EJEMPLO 47)
 - Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(1-(3-fluoro-4-metilfenil)pentil)] prop-2-inilamina (EJEMPLO 49)
 - Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 50)
 - Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(1-(4-fluorofenil)butil)] prop-2-inilamina (EJEMPLO 51)
 - Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(1-(3-fluoro-4-metoximetilfenil)butil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 52)
- 

- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-(4-clorofenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 53)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-(4-metilfenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 36)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclobutil-1-(4-fluorofenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 55)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-(4-bromofenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 56)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-(3,4-metilendioxfenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 57)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 58)
- Clorhidrato de [4-(2,4-dimetoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 59)
- Clorhidrato de [4-(4-metoxi-2,5-dimetilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(2-ciclopropil-1-(3-fluoro-4-metilfenil)etil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 60)
- Clorhidrato de [4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il]-[(1S)-(1-(3,4-metilendioxfenil)butil)]prop-2-inilamina (EJEMPLO 61)

así como las bases correspondientes, las otras sales de adición, sus solvato y/o hidratos.



7. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque esos compuestos se obtienen por alquilación de los compuestos de fórmula:



en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 y R_7 son tal como se los ha definido para (I).

8. Composición farmacéutica **caracterizada** porque contiene como principio activo un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6. ✓

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para ser usado en la preparación de medicamentos destinados a prevenir y/o tratar las enfermedades CRF dependientes.

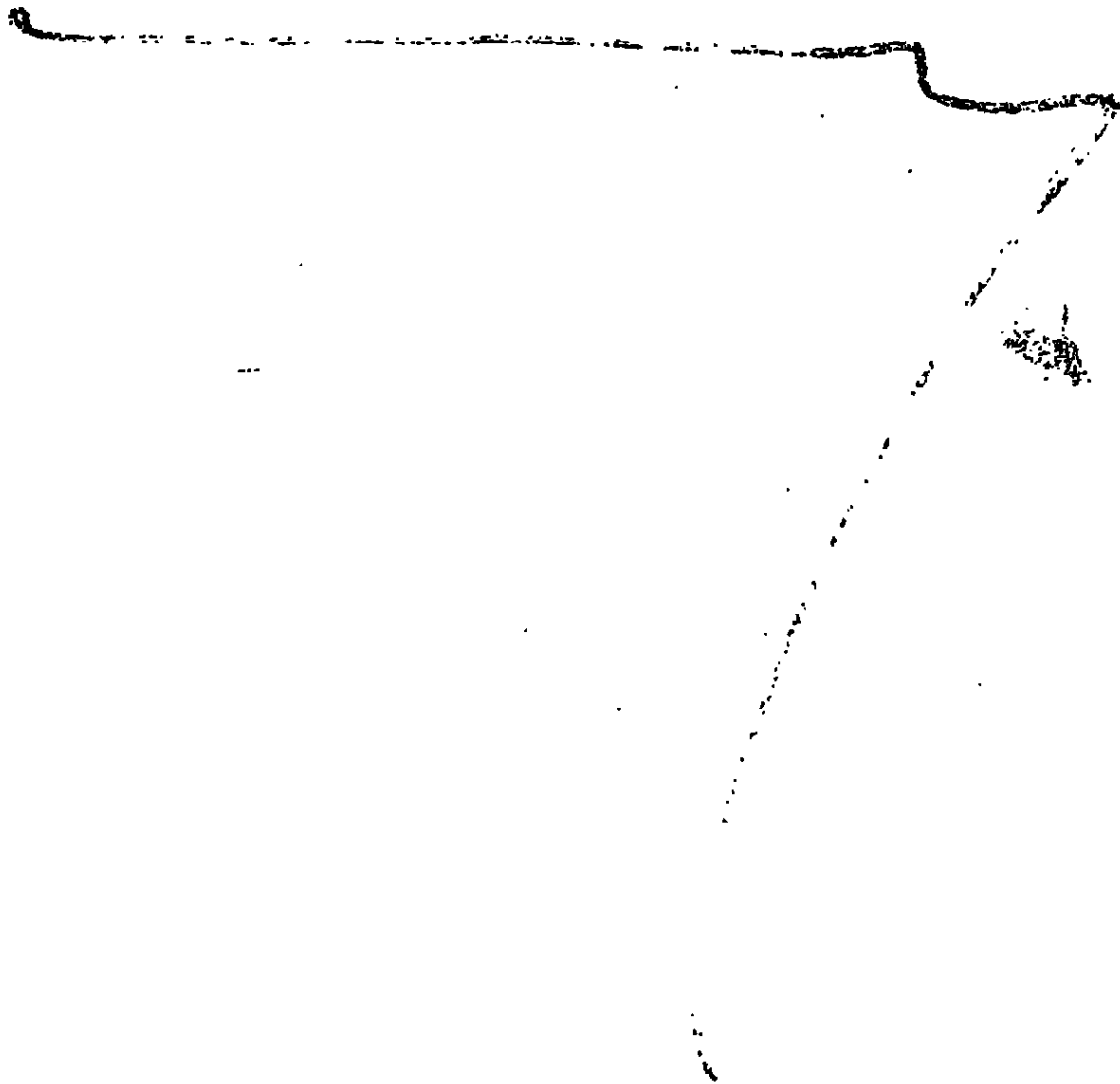
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para ser usado en la preparación de un medicamento destinado a tratar a título preventivo o curativo, las enfermedades relacionadas con el estrés y en forma más general, en el tratamiento de patologías que implican el CRF, elegidas entre la enfermedad de Cushing, los desórdenes neuropsiquiátricos como la depresión, la ansiedad, el pánico, los desórdenes compulsivos obsesivos, los trastornos del humor, el estrés postraumático, los trastornos del comportamiento, la agresividad, la anorexia, la bulimia, la

hiperglucemia, el trabajo prematuro, los embarazos de riesgo, el crecimiento retardado, los trastornos del sueño, la epilepsia, y las depresiones de todo tipo; a la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson; la corea de Huntington; la esclerosis lateral amiotrófica; los trastornos vasculares, cardíacos y cerebrales; los trastornos de la actividad sexual y de la fertilidad; la inmunodepresión, la inmunosupresión, los procesos inflamatorios, las infecciones múltiples, la artritis reumatoide, la osteoartritis, las uveítis, la psoriasis así como la diabetes; los cánceres; los trastornos funcionales gastrointestinales y las inflamaciones que resultan de ella como el colon irritable e inflamatorio, las diarreas; los trastornos de percepción del dolor, las fibromialgias relacionadas o no con los trastornos del sueño, la fatiga, la migraña; los síntomas relacionadas con la dependencia alcohólica y con la abstinencia de drogas.

se retiró folio III correspondiente al
extracto para publicación

202041

3 abril/02



DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1305
00 052-852
A 61 K 31/425 // 31/13

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

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

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

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

Santa Fe de Bogotá, D.C.,

Agosto 11 del 2000

EXAMINADOR TECNICO ☐

202007

DIVISI N DE NUEVAS CREACI NES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1305
EXPEDIENTE 00 052.852
IPC A 61 K 31/425 // 31/13

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hace la siguiente observación:

1. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISI N NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Agosto 11 del 2000
--	--	--

113
113



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [✓]

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (6)
- Reivindicaciones ()
- Resumen (5)
- Comprobante de Pago (103) ?

COMPLETA [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]

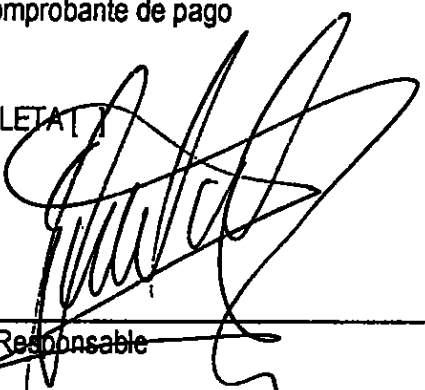
INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00052052 00000000 Folios: 116
Fecha (AMD): 2000-07-13 16:30:26
Feo Trmite : 002 PATENTES D .1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-53852 .

Fecha: 17 de Agosto del 2000 .

Se certifica que:

Desde fecha 7 de septiembre de 1999

del folio 109.113 al folio 109.119 del libro de Protocolo N°

382 obra el poder N° 19670 conferido por SANOFI-SINTHELABO

..... domiciliado(a)

en Paris- Francia al doctor

Jose Lloreda Camacho y/o Alfonso Lloreda Camacho y/o Jose

Antonio Lloreda

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos

Facultad para desistir Y Sustituir Si .

Revisado

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-52852

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

- | | | |
|--------|--------|---|
| SI [] | NO [x] | NO APLICABLE [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000) |
| SI [x] | NO [] | EXTEMPORANEAMENTE [] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris. |
| SI [] | NO [x] | NO APLICABLE [] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI [] | NO [x] | NO APLICABLE [] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI [] | NO [x] | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

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

* Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, es necesario que se allegue la sustitución del poder, otorgada por quien aparece como apoderado principal. Lo anterior de conformidad con el artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

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

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

Santafé de Bogotá, D.C., 17 de Agosto del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
 202022

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

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-52852

AUTO 2899

DISPONE

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

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

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los

22 AGO 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

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



VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022