

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 - Of. 305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia
Tels: (571) 6162051 - Fax (571) 6161889
www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

214

As. 2540/P.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03021129 00000003 Folios: 2
Fecha (AMB): 2004-11-09 16:18:34
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Ref.: Expediente No. 03-021.129
Solicitud de Patente a nombre de
NOVARTIS AG.

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, en la Carrera 11 A No. 94-76 Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad NOVARTIS AG., domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, pido a usted que se proceda a examinar si la invención, cuya patente se tramita en el expediente de la referencia, es patentable.

Adjunto al presente memorial el recibo No. 04 - 87,290 de noviembre 8, 2004, por la suma de \$353.000.00, con lo cual queda cubierta la tasa oficial correspondiente a dicho estudio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquén
T.P. 68.228
Cod. 5376
JEU/ra.

2540

25

NIT : 81176085-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03021129 00000003

Folios: 2

Fecha (AMD): 2004-11-09 10:10:34

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 530 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 87,200
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2004

===== CONSIGNACION =====

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
ESCORBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29814066	05/11/2004	5,337,000.00

===== CONCEPTO =====

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL	CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	112	PTC CAP-1 EXAMEN DE PATENTIBILIDAD
			TOTAL :	333,600.00
				333,600.00

SOL: TRESCIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CASA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

216

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 03-21129

**EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION
FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 540, DE
FECHA 31 DE MAYO DE 2004, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY
EXPIRA EL 30 DE AGOSTO DE 2004.**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☐ ☐

NO ☐ **X** ☒

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, D.C., 06 de octubre de 2006

Apoderado: Jimena Escobar Uribe

Oficio: J. J. 11904

REFERENCIA: Radicación No. 03-21129

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Folios

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

- ◆ Capítulo descriptivo, folios 03 a 1;
- ◆ Capítulo reivindicatorio, folios 92 a 203;
- ◆ 1° examen de forma folio 206;
- ◆ No se reivindica prioridad;
- ◆ 2° examen de forma folio 212;
- ◆ Solicitud del examen de patentabilidad, folios 214 y 215.

Objeto de la Invención:

La presente solicitud cuyo título es "ACILSULFONAMIDAS"; el objeto de la solicitud son los compuestos derivados de sulfanilamida sustituidos.

El objeto de la Invención se puede clasificar según la clasificación internacional como A61K 31/18.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión establece: *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en*

su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40."

Se realizó la búsqueda del estado de la técnica con fecha anterior a la fecha de presentación de la solicitud, 12 de marzo 2003. Consultada la fuente de información con que cuenta este despacho se encontró los siguientes documentos:

No.	Documento No.	Título	Fecha de publicación
D1	CH 402844	Verfahren zur Herstellung neuer Sulfonamide	31-may-1966
D2	EP 0089089	Phenyl piperazine having antiaggressive activity.	21-sep-1983

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."

En cumplimiento con este artículo, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la Novedad:

El art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica." "El estado de la técnica comprenderá todo lo

que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40."

Las reivindicaciones de la solicitud en estudio reclaman como nuevo los compuestos que caen dentro del alcance de la fórmula Marcksh I, que solo poseen como parte fija la porción conocida en la técnica como sulfon-amida sustituida.

-La anterioridad D1 comprende derivados sulfon-amidasustituidos, tal como enseñan los ejemplos y la descripción. En compuestos específicos como el ejemplo 10, que destruye categóricamente la novedad de la solicitud, que es una generalización de la presente solicitud.

-La anterioridad D2, enseña derivados de derivados de sulfon-amidas-sustituidas, tal como se ve en los ejemplos I y II, que son compuestos específicos que se reclaman en la solicitud en estudio, al igual que los procesos de síntesis y los medicamentos que los comprenden. Por lo cual se observa que la presente solicitud no tiene novedad y además es una generalización, del efecto conocido de las sulfon-amidas sustituidas, se hace una generalización partiendo de los compuestos específicos y de los efectos farmacológicos conocidos de estos derivados.

En conclusión los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectadas así:

Documento	Reivindicaciones	Requisito que afecta
D1	1 a 10	Novedad y nivel inventivo
D2	1 a 10	Novedad y nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5° del título 1° de la Circular Única n° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

19 OCT. 2006

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

CONCEPTO TÉCNICO No. 1629	EXAMINADOR TÉCNICO Código: 202012
---------------------------	-----------------------------------



SCHWEIZERISCHE Eidgenossenschaft
Eidgenössisches Amt für geistiges Eigentum

Klassierung:

12 o, 25
12 o, 23/03

Int. Cl.:

C 07 c

Geschutznummer:

15742/64

Anmeldungsdatum:

25. Mai 1960, 15½ Uhr

Patent erteilt:

30. November 1963

Patentschrift veröffentlicht:

31. Mai 1966

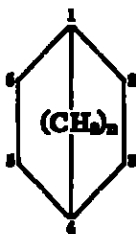
HAUPTPATENT

CIBA Aktiengesellschaft, Basel

Verfahren zur Herstellung neuer Sulfonamide

Dr. Hans Ulrich Desolter, Reinach (Basel-Land), ist als Erfinder genannt worden

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 1,4-Endoalkylen-cyclohexan-2-sulfonsäureamiden, deren Endoalkylen-gruppe die Methyl- oder Äthylengruppe ist, das heißt von Sulfonsäureamiden mit dem Kern der Formel



in der n 1 oder 2 bedeutet. Die neuen Verbindungen können weiter substituiert sein, insbesondere am Stickstoff der Sulfonsäureamidgruppe, der z. B. neraliphatische oder cycloaliphatische Substituenten tragen oder acyliert sein kann. Vorzugsweise ist der Stickstoff der Sulfonamidgruppe unsubstituiert oder ist durch Kohlenwasserstoffreste, wie insbesondere eine oder zwei Niederalkylgruppen, beispielsweise Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Cycloalkylgruppen, wie Cyclopentyl und Cyclohexyl, substituiert, oder er trägt eine Alkylenkette, wie Pentamethylen, oder ist acyliert, beispielsweise durch einen Carbonsäurerest, wie den N-n-Butyl-carbonsäurerest.

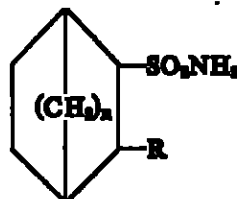
Die neuen Verbindungen können auch weiter substituiert sein, wie z. B. an Ringstellung 3, durch beispielsweise Niederalkyl.

Die am 1,4-Endoalkylen-cyclohexan-System haftenden Substituenten, insbesondere die Sulfonsäureamidgruppe in 2-Stellung, können die endo- oder die exo-Konfiguration besitzen.

Die neuen Verbindungen und ihre Salze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und kön-

nen deshalb als Heilmittel oder als Zwischenprodukte zu deren Herstellung verwendet werden. So zeigen sie zentralerregende Eigenschaften.

Insbesondere haben Verbindungen der Formel



wobei n 1 oder 2 und R ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest bedeutet, eine analeptische Wirkung und können als Analeptica verwendet werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen ist dadurch gekennzeichnet, daß man in einem gegebenenfalls im Ring und/oder am Sulfonamidstickstoffatom substituierten 1,4-Endoalkylen-4'-cyclohexan-2-sulfonsäureamid, dessen Endoalkylen-gruppe die Methyl- oder Äthylengruppe ist, die 5,6-Doppelbindung mit Wasserstoff abtätigt.

Die Abtätigung der Doppelbindung erfolgt vorzugsweise mit katalytisch erzeugtem Wasserstoff; als Katalysatoren eignen sich Edelmetalle mit oder ohne Träger, beispielsweise Palladiumkohle, oder Nickel. Die Reaktion kann in üblicher Weise erfolgen, vorzugsweise in Anwesenheit eines geeigneten Lösungsmittels.

Als Salze der neuen Verbindungen sind insbesondere solche derjenigen Sulfonsäureamidderivate zu nennen, die am Stickstoffatom ein freies Wasserstoffatom tragen, das gegen ein Kation, wie z. B. das Kation eines Alkalimetalls, beispielsweise Natrium, ausgetauscht werden kann.

Erhaltene Sulfonsäureamidderivate lassen sich am Stickstoff weiter substituieren. Insbesondere kann man zur Salzbildung mit Basen befähigte Sulfonsäurederivate mit elektrophilen Reagenzien umsetzen.

Elektrophile Reagenzien sind z. B. reaktionsfähige Ester von Alkoholen, wie Halogenide oder Sulfonsäureester, oder ungesättigte Verbindungen, wie Isocyanate. Beispielsweise gelangt man durch Umsatz des Natriumsalzes von 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2-sulfonsäureamid mit n-Butylisocyanat zum entsprechenden Harnstoffderivat.

Die Substitution kann in an sich bekannter Weise in An- oder Abwesenheit von Verdünnungsmitteln und/oder Kondensationsmitteln und/oder Katalysatoren, bei gewöhnlicher oder erhöhter Temperatur, im offenen oder im geschlossenen Gefäß unter Druck durchgeführt werden.

Die Ausgangsstoffe sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Methoden herstellen. Zweckmäßig verwendet man solche, daß die eingangs als bevorzugt geschilderten Verbindungen entstehen.

Die neuen Verbindungen können als Heilmittel auf dem Gebiet der Human- und Veterinärmedizin,

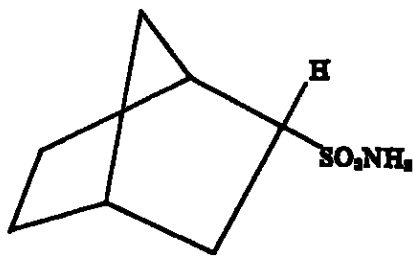
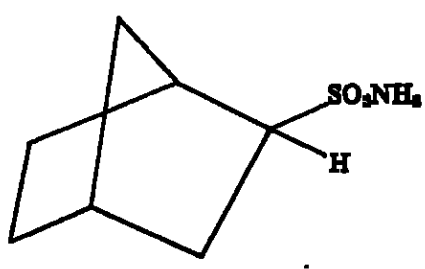
z. B. in Form pharmazeutischer Präparate, Verwendung finden. Diese enthalten die genannten Verbindungen in freier Form oder in Form ihrer Salze in Mischung mit einem für die enterale, parenterale oder lokale Applikation geeigneten pharmazeutischen organischen oder anorganischen Trägermaterial.

In den nachfolgenden Beispielen sind die Temperaturen in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

0,72 g 1,4-Endomethylen- Δ^2 -cyclohexan-2-sulfonsäureamid vom F. 110–112° (stereochemisch einheitlich endo- oder exo-Form) werden in 20 cm³ Fehlspritz mit 0,2 g 10% Palladiumkohle als Katalysator hydriert, wobei 1 Mol Wasserstoff aufgenommen werden. Die filtrierte Hydrierlösung wird zur Trockne eingedampft, und man erhält Kristalle vom F. 131–132°, die nach einmaligem Umlösen aus 15 cm³ Wasser bei 132–133° schmelzen.

Das so erhaltene Produkt ist das eine der beiden möglichen Isomeren (endo oder exo) von 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2-sulfonsäureamid der Formel

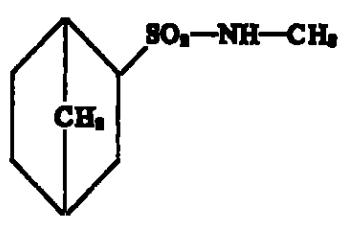


Auf dieselbe Weise erhält man unter Verwendung der entsprechenden 1,4-Endoalkylen- Δ^2 -cyclohexan-2-sulfonamidderivate:

- 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2-sulfonsäureisopropylamid vom F. 91–94° (aus Isopropanol);
- 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2-sulfonsäureäthylamid, F. 50–51° (aus Äther);
- 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2-sulfonsäuren-butylamid, F. 47–48° (aus Petroläther);
- 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2-sulfonsäurecyclohexylamid, F. 104–105° (aus Methanol);
- 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2-sulfonsäure-(1,4-endomethylen-1,2,3,4-tetrahydro-benzyl)-amid, F. 125–127° (aus Isopropanol);
- 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2-sulfonsäure- β -phenyläthylamid, F. 61–63° (aus Äther);
- 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2-sulfonsäurepiperidid, F. 88–90° (aus Äther);
- 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2-sulfonsäureamid vom F. 132–133° (aus Isopropanol);
- 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2-sulfonsäureisopropylamid vom F. 139–140° (aus Isopropanol);
- 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2-sulfonsäuredimethylamid vom F. 39–42° (aus Petroläther).

Beispiel 2

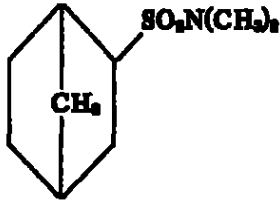
Zur Lösung von 1 g Natrium in 50 cm³ Methanol gibt man 6,2 g 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2-sulfonsäureamid und tropft darauf unter Rühren und Kühlen eine Lösung von 7,5 g Methyljodid in 20 cm³ Methanol zu. Über Nacht wird gerührt und anschließend 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Die klare Lösung wird darauf zur Trockne eingedampft. Den Rückstand verteilt man zwischen Wasser und Chloroform, trocknet die organische Schicht und dampft sie ab. Der Rückstand wird destilliert, und man erhält 4,1 g 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2-sulfonsäure-methylamid als farbloses Öl vom Sdp. 119–122° (0,1 mm) der Formel



Beispiel 3

6,8 g 1,4-Endomethylen- Δ^2 -cyclohexan-2-sulfonsäuredimethylamid werden in 100 cm³ Methanol mit

0,5 g Palladiumkohle hydriert, wobei rasch 1 Mol Wasserstoff aufgenommen wird. Die aus der filtrierten Hydrierlösung durch Eindampfen erhaltenen Kristalle werden sechsmal aus Isopropanol umgelöst, und man erhält 2,3 g 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2-sulfonsäuredimethylamid vom F. 97–99° der Formel



Das in derselben Weise hydrierte 1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2-sulfonsäuredimethylamid ergibt 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2-sulfonsäuredimethylamid als farbloses Öl vom Sdp. 103–104° (0,01 mm).

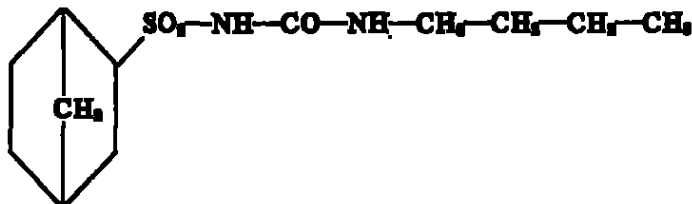
Die Ausgangsstoffe lassen sich beispielsweise wie folgt herstellen:

26,8 g Vinyl-sulfonsäuredimethylamid und 27 cm³ Cyclopentadien werden im Glasbombenrohr über Nacht auf 150° erhitzt. Die dunkle Suspension wird nach dem Abkühlen mit Methanol herangespült. Nach dem Eindampfen dieser Lösung wird der Rückstand destilliert, und man erhält 23,2 g 1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2-sulfonsäuredimethylamid als schwach gelbliches Öl vom Sdp. 90–100° (0,04 mm), das spontan kristallisiert und nach Umlösen aus Isopropanol bei 54–57° schmilzt.

Auf dieselbe Weise erhält man aus Vinyl-sulfonsäuredimethylamid und Cyclopentadien das 1,4-Endomethylen- Δ^5 -cyclohexen-2-sulfonsäuredimethylamid, ein farbloses Öl vom Sdp. 95° (0,05 mm).

Beispiel 4

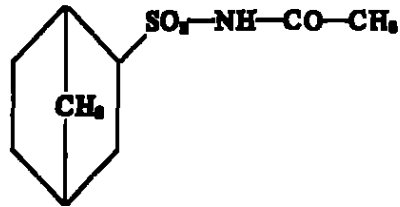
17,5 g 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2-sulfonsäureamid werden in 100 cm³ Acetanhydrid und 10 cm³ Pyridin gelöst und während 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Darauf wird die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Chloroform aufgenommen und diese Lösung mit verdünnter Salzsäure und Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Eindampfen erhält man aus dem Chloroform 19,5 g kristallines 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2-sulfonsäure-N-acetylamid, das nach dem Umlösen aus Äther bei 92–98°



als farblose Kristalle vom F. 148–150°.

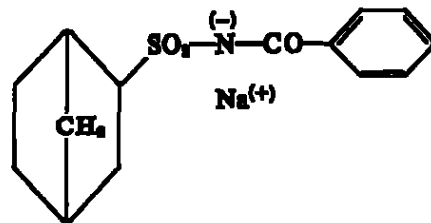
Versetzt man die Verbindung mit 1 Mol wässriger

schmilzt und durch folgende Formel veranschaulicht werden kann:



Beispiel 5

8,75 g 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2-sulfonsäureamid löst man in 30 cm³ abs. Pyridin. Unter Rühren und Kühlen tropft man zu dieser Lösung 7,5 g Benzoylchlorid, rührt darauf während 1 Stunde bei Raumtemperatur und während 2 Stunden bei 60 bis 70°. Man gießt die Lösung darauf in ein Gemisch von Chloroform und verdünnter Salzsäure und erhält aus dem Chloroform nach Waschen mit Salzsäure und Wasser 15,0 g hochviskoses Öl. Dieses wird in 60 cm³ 1n Natronlauge gelöst. Nach zweimaligem Waschen mit Äther dampft man die wässrige Lösung im Vakuum zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Alkohol um. Man erhält so das Natriumsalz von 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2-sulfonsäure-N-benzylamid der Formel



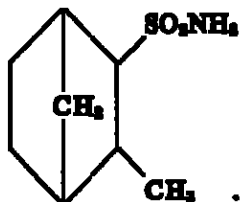
Beispiel 6

12 g 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2-sulfonsäureamid werden in einem Gemisch von 75 cm³ 1n Natronlauge und 200 cm³ Aceton gelöst und tropfenweise unter Rühren bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 12,5 g n-Butylisocyanat in 50 cm³ Aceton versetzt. Nach 2stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Zur noch warmen Lösung gibt man 80 cm³ 1n Salzsäure und kühlt auf -10°. Die ausgefallenen Kristalle werden abgeseiht, aus 60 cm³ Isopropanol umgelöst, und man erhält 5,7 g N-[1,4-Endomethylen-cyclohexan-2-sulfonyl]-N-[n-butyl]-harnstoff der Formel

Natronlauge, so erhält man eine wässrige Lösung des entsprechenden Natriumsalzes vom pH = 7.

Beispiel 7

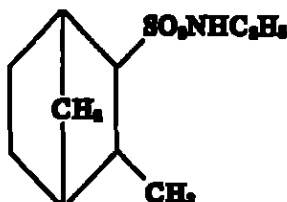
7,5 g 1,4-Endomethylen-3-methyl- Δ^1 -cyclohexan-2-sulfonsäureamid werden in 100 cm³ Methanol mit 0,5 g Palladium-Kohle hydriert, wobei rasch 1 Mol Wasserstoff aufgenommen wird. Die filtrierte Hydrierlösung wird zur Trockne eingedampft. Der kristalline Rückstand gibt nach Umlösen aus Äther 4 g 1,4-Endomethylen-3-methyl-cyclohexan-2-sulfonsäureamid als farblose Kristalle vom F. 78–82° der Formel



Der Ausgangsstoff kann nach an sich bekannten Verfahren erhalten werden.

Beispiel 8

6 g 1,4-Endomethylen-3-methyl- Δ^1 -cyclohexan-2-sulfonsäureäthylamid werden in 50 cm³ Feinsprit gelöst und in Anwesenheit von 0,5 g 10% Palladiumkohle hydriert, wobei genau 1 Mol Wasserstoff aufgenommen wird. Die filtrierte Hydrierlösung wird eingedampft und der Rückstand destilliert. Man erhält 5,2 g 1,4-Endomethylen-3-methyl-cyclohexan-2-sulfonsäureäthylamid der Formel

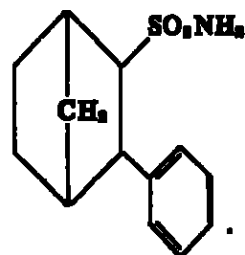


als Öl vom Sdp. 115–116° (0,09 mm), das beim Köhlen erstarrt und dann bei 50° schmilzt.

Der Ausgangsstoff kann nach an sich bekannten Verfahren erhalten werden.

Beispiel 9

10 g 1,4-Endomethylen-3-phenyl- Δ^1 -cyclohexan-2-sulfonsäureamid vom F. 159–160° (stereochemisch einheitlich) werden in 500 cm³ Methanol gelöst und in Anwesenheit von 1 g 10% Palladiumkohle hydriert, wobei rasch 1 Mol Wasserstoff aufgenommen wird. Die filtrierte Hydrierlösung wird zur Trockne eingedampft und gibt ein Öl, das aus Isopropanol kristallisiert. Man erhält 7,9 g 1,4-Endomethylen-3-phenyl-cyclohexan-2-sulfonsäureamid vom F. 99 bis 100° der Formel



In derselben Weise erhält man durch Hydrierung der entsprechenden Δ^1 -Cyclohexenderivate:

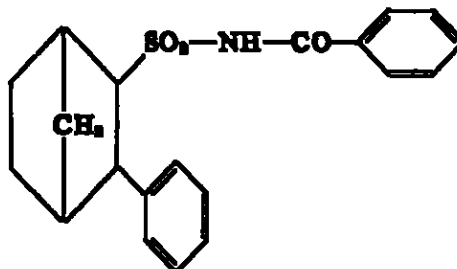
1,4-Endomethylen-3-phenyl-cyclohexan-2-sulfonsäure-äthylamid vom F. 82–84° (aus Äther).

1,4-Endomethylen-3-phenyl-cyclohexan-2-sulfonsäure-däthylamid vom F. 101–103° (aus Äther).

Die Ausgangsstoffe können nach an sich bekannten Verfahren erhalten werden.

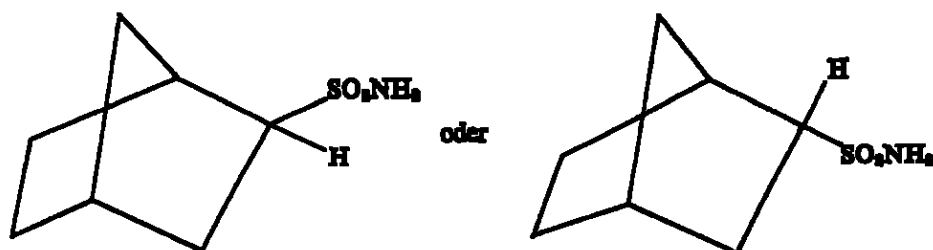
Beispiel 10

6,6 g 1,4-Endomethylen-3-phenyl-cyclohexan-2-sulfonsäureamid versetzt man mit 50 cm³ abs. Pyridin und tropft zur entstandenen Lösung unter Rühren und Köhlen 3,8 g Benzoylchlorid. Das klare Reaktionsgemisch wird nun während 1 Stunde bei Raumtemperatur und während 2 Stunden bei 60–70° gerührt. Durch Lösen in Chloroform, Waschen dieser Lösung mit Salzsäure und Wasser, Trocknen und Eindampfen, erhält man 9,6 g Kristalle, die aus Methanol umgelöst werden. Das so erhaltene 1,4-Endomethylen-3-phenyl-cyclohexan-2-sulfonsäure-N-benzoylamid schmilzt bei 196–198° und kann durch folgende Formel veranschaulicht werden:



Beispiel 11

Das rohe Gemisch der beiden Isomeren (endo/exo) von 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2-sulfonsäureamid vom F. 98–101° wird so lange aus Isopropanol (2mal Menge) und Wasser (10mal Menge) umgelöst, bis ein bei 132–133° schmelzendes Produkt resultiert; dessen Schmelzpunkt ändert sich auch nach weiterem Umkristallisieren nicht mehr. Es ist das eine der beiden möglichen Isomeren (endo oder exo) von 1,4-Endomethylen-cyclohexan-2-sulfonsäureamid der Formel



PATENTANSPRUCH I

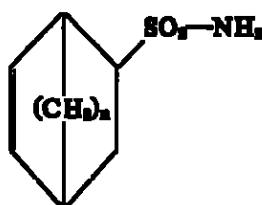
Verfahren zur Herstellung von 1,4-Endoalkylcyclohexan-2-sulfonsäureamiden, deren Endoalkylgruppe die Methylene- oder Äthylengruppe ist, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem gegebenenfalls im Ring und/oder am Sulfonamidstickstoffatom substituierten 1,4-Endoalkyl-4^a-cyclohexen-2-sulfonsäureamid, dessen Endoalkylgruppe die Methylene- oder Äthylengruppe ist, die 5,6-Doppelbindung mit Wasserstoff absättigt.

UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Absättigung katalytisch erregten Wasserstoff verwendet.

2. Verfahren nach Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Katalysator Palladiumkohle oder Nickel verwendet.

3. Verfahren nach Patentanspruch I oder einem der Unteransprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man von einer Verbindung der Formel



worin n für 1 oder 2 steht, ausgeht.

4. Verfahren nach Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, daß man erhaltene Verbindungen, die am Sulfonamid-Stickstoffatom mindestens ein Wasserstoffatom tragen, mit einem reaktionsfähig veresterten Alkohol umsetzt.

5. Verfahren nach Patentanspruch I oder einem der Unteransprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man erhaltene freie Verbindungen, die am Sulfonamid-Stickstoffatom mindestens ein Wasserstoffatom tragen, in ihre Salze umwandelt.

6. Verfahren nach Patentanspruch I oder einem der Unteransprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet,

daß man erhaltene Salze in die freien Verbindungen umwandelt.

PATENTANSPRUCH II

Verwendung der nach Patentanspruch I erhaltenen Verbindungen, die am Sulfonamid-Stickstoffatom mindestens ein Wasserstoffatom tragen, zur Herstellung von am Sulfonamid-Stickstoffatom acylierten Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß man die erhaltenen, am Sulfonamid-Stickstoffatom mindestens ein Wasserstoffatom aufweisenden Verbindungen acyliert.

CIBA Aktiengesellschaft

DZ.



Publication number: **0 089 089 A1**

EUROPEAN PATENT APPLICATION

Application number: **83200948.1**

Int. Cl.²: **C 07 D 295/08**
C 07 D 295/12, C 07 D 295/14
A 61 K 31/495

Date of filing: **11.03.83**

Priority: **12.03.82 NL 8201032**

Date of publication of application:
21.08.83 Bulletin 83/28

Designated Contracting States:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

Applicant: **DUPHAR INTERNATIONAL RESEARCH B.V.**
C.J. van Houtenlaan 28
NL-1381 CP Weesp(NL)

Inventor: **Van Dulzen-Van der Aa, Drijs A.**
o/a OCTROOIBUREAU ZOAN B.V. Apeldoorn 181
NL-1877 AR Amsterdam(NL)

Inventor: **Hulkenberg, Antonius**
o/a OCTROOIBUREAU ZOAN B.V. Apeldoorn 181
NL-1877 AR Amsterdam(NL)

Representative: **Muls, Maarten, Drs. et al.**
OCTROOIBUREAU ZOAN B.V. Apeldoorn 181
NL-1877 AR Amsterdam(NL)

Phenyl piperazine derivatives having antiaggressive activity.

The group of new phenylpiperazine derivatives of formula 3 of the formula sheet and the salts thereof have been found to have a strong antiaggressive activity. The compounds can be prepared in a manner known for analogous compounds and be processed to the usual compositions.

EP 0 089 089 A1

0089089
DIN 0332**Phenyl piperazine derivatives having antiaggressive activity.**

The invention relates to new phenyl piperazine derivatives, to the preparation of these compounds and to compositions comprising at least one of these compounds as the active substance.

Various phenyl piperazine derivatives with or without pharmacological properties are known.

The preparation of five compounds of formula 1 of the formula sheet, wherein R is the phenyl, p-chlorophenyl-, p-fluorophenyl-, p-methoxyphenyl or 3,5-dimethoxyphenyl group is known from Indian. J. Appl. Chem. (1972), 35, pp. 129-130 (which article is referred to in Chem. Abstr. 81, 120577 n).

These compounds have been prepared in the framework of an investigation into new anthelmintics.

Furthermore, an article in J. Med. Chem. 9 (1966) pp. 153-155 relates to compounds of formula 2, wherein R₁ may be the phenyl group or 4-chlorophenyl group, R₂ is, for example, hydrogen, methyl, ethyl, propyl, tert. butyl, phenyl or substituted phenyl and n is 1 or 2.

The compounds have been tested for various activities and in most of the cases proved to have no activity.

It has now been found that phenylpiperazine derivatives of formula 3 of the formula sheet, wherein R₃ is a trifluoromethyl group or a chlorine atom, R₄ is a hydrogen atom, methyl group or ethyl group, A is the group -CH₂-, -CH₂CH₂-, CH₃-CH-CH₂- or -CH₂-CH-CH₃, X is the group -CH₂-, >C = O or >SO₂, with the proviso that, when A comprises more than one C-atom, X cannot be -CH₂-; Y is the group >C = O or >SO₂ with the proviso that, when X is the group -CH₂-, Y is the group >SO₂, and that X cannot be equal to Y; Z is the group -NR₅R₆, wherein R₅ and R₆ are hydrogen or an alkyl group having 1-4 C-atoms, or Z is an alkyl group having 1-4 C-atoms, the cyclohexyl group, cyclohexylmethyl group, cyclohexyloxymethyl group or one of the groups of formulae 4-10, wherein R₇ is hydrogen, 4-fluoro, 4-chloro, 4-methyl, 4-methoxy, 3-trifluoromethyl, 4-trifluoromethyl, 2,6-difluoro, 2,6-dichloro and m is an integer having the value 2-5, or Z is

0089089⁺

a group R_6O- , wherein R_6 is an alkyl group or cycloalkyl group having 1-6 C-atoms or an aralkyl radical the aryl group of which may be substituted by a group R_7 , and the salts thereof, have a strong antiaggressive activity. Moreover, some compounds belonging to this group are readily analgetically active.

The antiaggressive activity of the compounds was measured in a test suitable for that purpose in isolated mice (Advances in Pharmacol. 5 (1967), 79). In this test, male albino mice were kept isolated for a period of 4 weeks and were then selected for the test on the basis of fighting behaviour present. The selection criterion is the occurrence of 3 or more fighting periods within 3 minutes after a mouse which has not been kept isolated has been placed in the cage of the mouse which has been kept isolated.

The compounds to be investigated were administered orally to the selected mice. 5 Mice were used per dosis. Sixty minutes after administration of the compounds to be examined, the animals were again evaluated for fighting behaviour. The compound to be investigated is inactive in the administered dosis when this time also 3 or more fighting periods were observed within 3 minutes after a mouse which has not been kept isolated was placed with the mouse which had been kept isolated. The ED_{50} -value in mg of active substance per kg of body weight was calculated from the results obtained.

The compounds according to the invention have an ED_{50} -value which is smaller than 10 mg/kg and for most compounds the ED_{50} -value is 1-5 mg/kg.

Due to the strong antiaggressive activity and the absence of undesired side effects, for example sympatholytic, dopaminolytic, muscle-relaxing and sedative properties, the compounds are excellently suitable for use in the treatment of intra- and extrapunitive behaviour and overt aggressive behaviour in man and animals.

For medical use in men is to be considered first of all the control of aggressive symptoms in psychiatric symptoms of a disease and serious forms of psychopathological aggression.

As a possibility of application in the veterinary field are to be considered above all those forms of aggression

which occur in transporting agricultural domestic animals and the mixing of groups of these animals.

The quantity, frequency and mode of administration may differ for each individual case, also dependent on the nature and the severity of the disturbances. Generally, a dose from 5 to 500 mg and preferably from 25 to 150 mg daily will be suitable for human application.

For veterinary applications the dose is preferably from 0.1 to 10 mg/kg of body weight.

The active compounds according to the invention and their salts can be processed according to known standard methods to compositions such as pills, tablets, coated tablets, capsules, powders, injection liquids and the like while using the conventional auxiliary substances such as solid and liquid carrier materials.

As examples of pharmaceutically acceptable acids with which the compounds according to the invention can form salts may be mentioned hydrochloric acid, sulphuric acid, nitric acid, citric acid, fumaric acid, maleic acid, tartaric acid, methanesulphonic acid, benzoic acid and the like.

The compounds of formula 3 and their salts can be prepared according to methods which are suitable for the synthesis of analogous compounds. Therefore the invention also relates to the preparation of the new compounds and the salts thereof.

The compounds of formula 3 can be obtained, for example, by reaction of a compound of the general formula 11 of the formula sheet with a compound of the formula $Cl-A-X-NR_4-Y-Z$, wherein R_3 , R_4 , A, X, Y and Z have the above meanings. This reaction is preferably carried out in an inert solvent, for example ethanol or acetonitrile at a temperature between 20°C and the boiling point of the solvent used, in the presence of an acid binder.

Compounds of formula 3 can also be obtained by reacting a compound of formula 12 with a compound of the formula $Z-Y-Cl$, in which formulae the symbols have the above meanings.

Furthermore, compounds of formula 3 can be obtained by reaction of a compound of formula 13 with a compound

of the formula HNR_5R_6 or R_3OH , wherein the symbols have the above meanings. This reaction is preferably carried out in an organic solvent, for example, ether, tetrahydrofuran, benzene, toluene or methylene chloride, at a temperature between 0°C and the boiling point of the solvent used.

The compounds of formula 3 can furthermore be obtained by reaction of a compound of formula 14 with a compound of the formula $\text{NH}_2\text{-A-X-NR}_4\text{-Y-Z}$. This conversion is preferably carried out in a solvent, for example butanol, in the presence of an acid binder, for example K_2CO_3 , at temperatures between room temperature and the boiling-point of the solvent.

In similar circumstances the compounds of formula 3 can be obtained by reaction of a compound of formula 15 with a compound of formula 16.

Finally, compounds of formula 3 can be obtained by reaction of a compound of formula 17 or an acid addition salt thereof, with a compound of the formula Z-Y-NHR_4 .

The invention will be described in greater detail with reference to the following examples.

EXAMPLE I

N-[3-{4-(3-trifluoromethylphenyl)-1-piperazinyl}propionyl]sulfamide.

2.0 g (10.7 mmol) of 3-chloropropionylsulfamide, 2.2 g (10 mmol) of 3-trifluoromethylphenylpiperazine and 1.4 ml (10 mmol) of triethylamine were together refluxed for 1 hour with vigorous stirring in 50 ml of tetrahydrofuran. After cooling to room temperature, the precipitate formed was sucked off and washed well with ether. The product now crystallizing from the filtrate was recrystallized from methyl ethyl ketone, after which the title compound was obtained with a melting-point of $150.5\text{-}151^\circ\text{C}$.

EXAMPLE II

N-[3-{4-(3-trifluoromethylphenyl)-1-piperazinyl}propionyl]benzenesulfonamide.

3.4 g (13.8 mmol) of chloropropionylbenzenesulfonamide, 2.9 g (12.8 mmol) of 3-trifluoromethylphenylpiperazine and 0.95 g (6.9 mmol) of potassium carbonate were together refluxed for 1 hour with vigorous stirring in 25 ml of acetonitrile. After cooling to room temperature, the resulting precipitate was sucked off and then washed with water. The material obtained in

this manner was recrystallized from acetonitrile, after which the title compound was obtained with a melting-point of 187-188°C.

EXAMPLE III

N-[2-{4-(3-trifluoromethylphenyl)-1-piperazinyl}ethyl]methanesulfonamide.

14.7 g (54 mmol) of 2-[4-(3-trifluoromethylphenyl)-1-piperazinyl]ethylamine, 6.3 g (54 mmol) of methanesulfonylchloride and 7.5 ml (54 mmol) of triethylamine were together refluxed for 1 hour with vigorous stirring in 120 ml of dry toluene. After cooling to room temperature the precipitate formed was sucked off. The filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue was then purified chromatographically over silica gel with ethyl acetate as an eluent. The title compound obtained in this manner had a melting-point of 61.5 - 63.5°C.