1

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

02 084189 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02084189 00000000
Fecha (AMD): 2002-09-19 17:23:18 Folios: 341
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FARE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **SANOFI-SYNTHELABO** SANOFI AVENTIS-FOLIO 383 Dirección:174 Avenue de France FR-75013 Paris, Francia Nacionalidad o Domicilio:Paris, Francia Lugar de Constitución: Francia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 17.159.681 TP 10.784
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: Ver Anexo Dirección: Ver Anexo Nacionalidad o Domicilio: Francia	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR01/00861 Fecha: Marzo 22, 2001

Publicación Internacional No. WO 01/70736 A1 Fecha: Septiembre 27, 2001

⑥ Título (54) "DERIVADOS DE N-(HETEROCICLIL)BENCENO- O PIRIDINSULFONAMIDA, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA "

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D401/14 C07D401/12 C07D401/06 C07D409/12 C07D213/73 C07D409/14 A61K31/506 A61P7/02

⑧ Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	FR	Marzo 23, 2000	00/03,724

⑨ Comprobante de Pago No. 02-57,009 **Fecha:** Agosto 28, 2002

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [x] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Informe Búsqueda Preliminar y Publicación con sus traducciones. Traspaso y Traducción.

(11) FIGURA CARACTERISTICA:

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA: _____

C.C. 17.159.681 Bta. T.P. 10.784

ANEXO

INVENTORES:

ALTENBURGER, Jean-Michel;
CREMER, Gérard;
LASSALLE, Gilbert;
MATROUGUI, Mostafa

DIRECCIONES:

7, avenue Les Molières, F-78470 Saint Rémy-les-Chevreuse (FR).
35, rue de Sables, F-91420 Morangis (FR).
15, rue de la Croix Valentin, F-91470 Les Molières (FR).
24-26, impasse de la Cerisaie, F-91120 Palaiseau

3

Industria y Com rcio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

Radicacion : 02084169 00000000 Folios: 341
Fecha (AMD): 2002-09-19 17:23:18
Tramite : 011 PCT-PATENT 375 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 57,009
FECHA : AGOSTO 28 DE 2002

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORENA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2406993	28/08/2002	2,756,900.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
		TOTAL : $	378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : [redacted]

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA RICAURTE** 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 está presentando con esta solicitud. 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
Código 231

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

5

Item		Expediente No 02084189	No de Folio
		No de unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

contiene Arte final

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO
ABOGADOS
CALLE 72 No 5 83 5o PISO
APARTADO AEREO 12304
TELEFAX 606 9701 606 9702 606 9703 606 9704
BOGOTA COLOMBIA S A

5

Folios 54, 55, 56, 57

Estampe Publicación y Talleres Muchito

SANOFI-SYNTHELABO

SOLICITUD INTERNACIONAL No PCT/FR01/00861

ARTE FINAL (1)

5

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/FR01/00861

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7: C07D401/14 C07D401/12 C07D213/73 C07D409/14 C07D401/06 C07D409/12 A61K31/506 A61P7/02
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC7: C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	FR 2 756 285 A (SYNTHELABO) Mayo 29, 1998 (1998-05-29) resumen	1,10,11
A	FR 2 756 220 A (LORRAINE LAMINAGE) Mayo 29, 1998 (1998-05-29) resumen	1,10,11
A	FR 2 771 094 A (SYNTHELABO) Mayo 21, 1999 (1999-05-21) resumen	1.10.11

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
Junio 27, 2001	05/07/2001

Nombre y dirección de correo de ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040 Tx. 31 651 epo nl.
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Diederen, J.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/FR01/00861

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
FR	2756285	A	29-05-1998	AU	5226498	A	10-06-1998
				BG	103414	A	31-01-2000
				BR	9713291	A	26-10-1999
				CN	1238765	A	15-12-1999
				CZ	9901782	A	11-08-1999
				EP	0946517	A	06-10-1999
				WO	9822443	A	28-05-1998
				HU	9904599	A	28-06-2000
				NO	992436	A	22-07-1999
				SK	66799	A	14-02-2000
				TR	9901143	T	23-08-1999
FR	2756220	A	29-05-1998		NINGUNO		
FR	2771094	A	21-05-1999		NINGUNO		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interna al Application No
PCT/FR 01/00861

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/14 C07D401/12 C07D213/73 A61K31/506 A61P7/02
C07D409/14 C07D401/06 C07D409/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 756 285 A (SYNTHELABO) 29 May 1998 (1998-05-29) abstract	1,10,11
A	FR 2 756 220 A (LORRAINE LAMINAGE) 29 May 1998 (1998-05-29) abstract	1,10,11
A	FR 2 771 094 A (SYNTHELABO) 21 May 1999 (1999-05-21) abstract	1,10,11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 June 2001	05/07/2001

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Diederen, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 01/00861

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D401/14 C07D401/12 C07D213/73 A61K31/506 A61P7/02
C07D409/14 C07D401/06 C07D409/12

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 756 285 A (SYNTHELABO) 29 mai 1998 (1998-05-29) abrégé	1,10,11
A	FR 2 756 220 A (LORRAINE LAMINAGE) 29 mai 1998 (1998-05-29) abrégé	1,10,11
A	FR 2 771 094 A (SYNTHELABO) 21 mai 1999 (1999-05-21) abrégé	1,10,11

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
27 juin 2001	05/07/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Diederen, J

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1998)

INFORME DE BÚSQUEDA

(19) REPÚBLICA FRANCESA

INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PARIS

(11) **Nº de publicación: 2 771 094**
(solo se debe usar para las solicitudes de reproducción)

(21) **Nº de registro nacional: 97 14487**

(51) Int Cl[6] : **C 07 D 409/14**, C 07 D 401/06, A 61 K 31/445// (C 07 D 409/14, 211:60, 233:64, 333:24) (C 07 D 401/06, 211:60, 233:64)

(12) **SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN** **A1**

(22) **Fecha de presentación:** 19.11.97
(30) **Prioridad:**

(43) **Fecha de puesta a la disposición del público de la solicitud:** 21.05.99 Boletín 99/20.

(56) **Lista de los documentos mencionados en el informe de búsqueda preliminar:** *consultar el final del presente fascículo*

(60) **Referencias a otros documentos nacionales relacionados:**

(71) **Solicitante(s):** *SYNTHELABO SOCIETÉ ANONYME – FR*

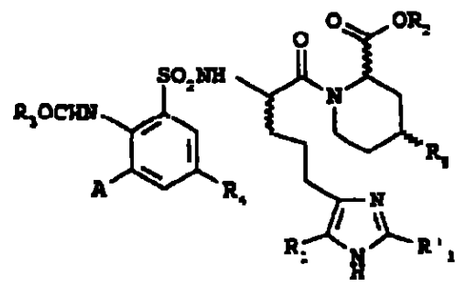
(72) **Inventor(es):** *ALTENBURGER JEAN-MICHEL y LASSALLE GILBERT*

(73) **Titular(es):**

(74) **Apoderado(s):**

(54) DERIVADOS DE PIPERIDINA-2-CARBOXILATO, SU PREPARACIÓN Y APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA.

(57) Compuestos de fórmula (I)

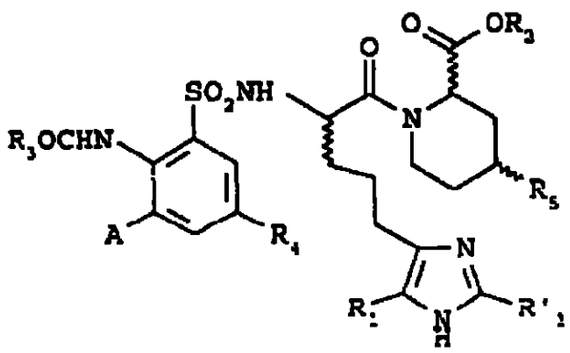


en la cual R_1 y R'_1 representan cada uno independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo (C_1 – C_4) alquilo, R_2 representa un grupo (C_5 – C_8) alquilo alineado o ramificado, fenil (C_1 – C_4) alquilo, metoxi (C_1 – C_4) alquilo, fenoxi (C_1 – C_4) alquilo, ciclo (C_3 – C_8) alquilo, – $(CH_2)_mO(CH_2)_pOCH_3$ donde m y p son iguales cada uno independiente el uno del otro a 1 o 2, R_3 representa un grupo (C_1 – C_7) alquilo alineado o ramificado, R_4 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno R_5 representa un grupo (C_1 – C_4) alquilo alineado o ramificado y A representa bien sea un grupo fenilo, pirimidinilo, tiazolilo, tienilo, piridinilo o furilo, pudiendo dichos grupos ser eventualmente sustituidos.

Aplicación en terapéutica.

La presente invención tiene como objeto los derivados de piperidina-2-carboxilato, su preparación y aplicación en terapéutica.

Los compuestos de la invención responden a la fórmula (I):



(I)

En la cual

R_1 y R'_1 representan cada uno independientemente el uno del otro, bien sea un átomo de hidrógeno, o un átomo de halógeno, o un grupo (C_1 – C_4) alquilo,

R_2 representa bien sea un grupo (C_5 – C_8) alquilo alineado o ramificado, o un grupo fenil (C_1 – C_4) alquilo, o un grupo metoxi (C_1 – C_4) alquilo, o un grupo fenoxi (C_1 – C_4) alquilo, o un grupo ciclo (C_3 – C_8) alquilo, o un grupo – $(CH_2)_mO(CH_2)_pOCH_3$ donde m y p son iguales cada uno independiente el uno del otro a 1 o 2,

R_3 representa un grupo (C_1 – C_7) alquilo alineado o ramificado,

R_4 representa bien sea un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno

R_5 representa un grupo (C_1 – C_4) alquilo alineado o ramificado y

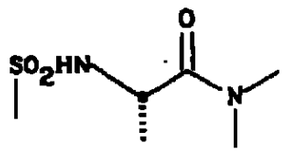
A representa bien sea un grupo fenilo, pirimidinilo, tiazolilo, tienilo, piridinilo o furilo, pudiendo dichos grupos ser eventualmente sustituidos por 1 o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógenos y los grupos (C_1 – C_4) alquilo alineado o ramificado, (C_1 – C_4) alcoxi alineado o ramificado, trifluorometilo, trifluorometoxi,

formilo, $-CH_2OR_{10}$, $-CH_2OCOR_{10}$, $-CH_2OCONR_{10}R_{11}$, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10}R_{11}$, nitro, $-NR_{10}R_{11}$, $-NHCOR_{10}$, $-NH(CH_2)_nOR_{10}$ con R_{10} y R_{11} siendo cada uno independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo (C_1 – C_4) alquilo alineado o ramificado y n comprendido entre 0 y 6, o un grupo ciclo (C_3 – C_8) alquilo.

Los compuestos de la invención poseen 3 centros asimétricos.

La configuración preferencial del grupo piperidinilo es [2*R*, 4*R*].

La configuración preferida de la parte ácido aminado central



es [*S*].

Los compuestos de la invención pueden existir bajo la forma de racematos o enantiómeros puros o mezcla de enantiómeros. También pueden existir bajo la forma de bases libres o de sales de adición a ácidos farmacéuticamente aceptables.

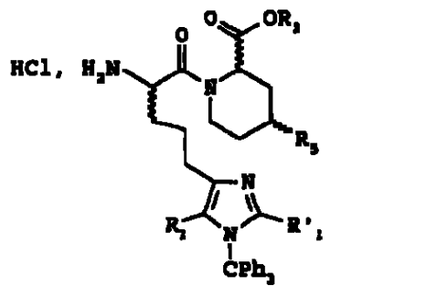
Todas esas formas hacen parte de la invención.

En los siguientes esquemas, el grupo $-CPh_3$ representa el grupo trifenilmetilo.

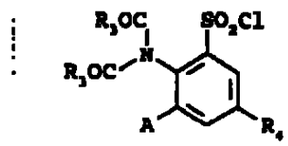
Según la invención, los compuesto de formula (I) se pueden sintetizar según el esquema 1.

Se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) en la cual R_1 y R'_1 representan cada uno bien sea un átomo de hidrógeno, o un grupo ($C_1 - C_4$) alquilo y R_2 y R_5 son tales y como definidos anteriormente con un compuesto de fórmula (III) en la cual A representa bien sea un grupo fenilo, pirimidinilo, tiazolilo, tienilo, piridinilo o furilo, pudiendo dichos grupos ser sustituidos como anteriormente y R_3 y R_4 son tales como definidos anteriormente, en un disolvente

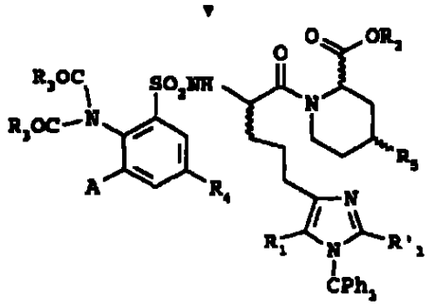
Esquema 1



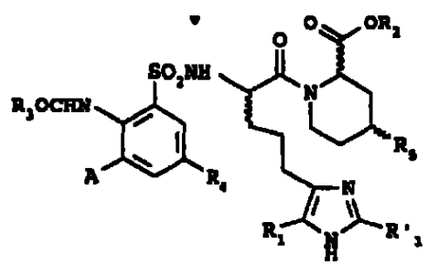
(II)



(III)



(IV)



(I)

aprótico tal y como el diclorometano en presencia de una base como la trietilamina y se obtiene un compuesto de fórmula (IV), el cual se trata con una mezcla ácido acético : etanol, ácido acético : agua, o ácido acético : tetrahidrofurano : agua a la temperatura de reflujo.

En una variante de la invención ilustrada por el esquema 2, se puede hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (V) en la cual A representa bien sea un grupo fenilo, pirimidinilo, tiazolilo, tienilo, piridinilo o furilo, pudiendo dichos grupos ser sustituidos como anteriormente, o un grupo ciclo (C_5 – C_8) alquilo y R_3 y R_4 son tales y como definidos anteriormente, en un disolvente aprótico tal y como el diclorometano en presencia de una base como la trietilamina y se obtiene un compuesto de fórmula (VI), el cual se trata con una mezcla ácido acético : etanol, ácido acético : agua o ácido acético : tetrahidrofurano : agua a la temperatura de reflujo.

Cuando se quiere obtener un compuesto de fórmula (I) en la cual R_1 y/o R'_1 representan un átomo de halógeno, entonces se trata el compuesto de fórmula (I) correspondiente en la cual R_1 y/o R'_1 representan un átomo de hidrógeno con un agente de halogenación como por ejemplo el *N*-bromosuccinimida o el *N*-clorosuccinimida en un disolvente tal y como el dimetilformamida.

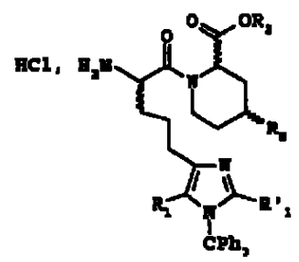
Si se quiere obtener un compuesto de fórmula (I) en la cual R_4 es un átomo de hidrógeno, entonces se puede someter a una hidrogenólisis el compuesto de fórmula (I) correspondiente en la cual R_4 es un átomo de halógeno.

Los compuestos de inicio se encuentran disponibles en el comercio o se describen en la literatura o pueden ser preparados según métodos descritos en la misma o son conocidos por cualquier persona versada en la materia.

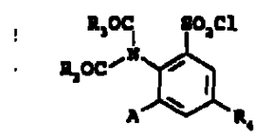
Así, los compuestos de fórmula (II) se prepararan según un método análogo a aquél descrito en la solicitud de patente europea EP 0643047.

Algunos compuesto de fórmula (III) son descritos en la solicitud de patente europea EP 0718307, los demás se preparan a partir de los compuestos descritos en la solicitud de patente europea EP 0713865.

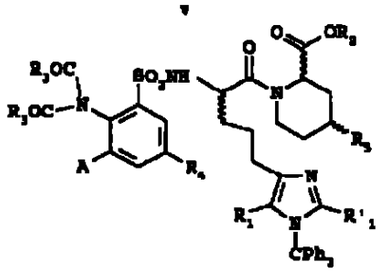
ESQUEMA 2



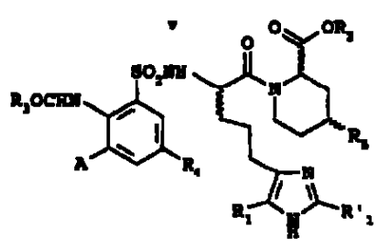
(II)



(III)



(IV)



(I)

Los compuestos de fórmula (V) se preparan a partir de los compuestos descritos en la solicitud de patente europea EP 0713865.

Los siguientes ejemplos 1 a 6 ilustran la preparación de algunos compuestos de fórmula (II); los ejemplos 7 a 12 ilustran la preparación de algunos compuesto de fórmula (I) según la invención.

Los microanálisis y los espectros IR y RMN confirman la estructura de los compuestos obtenidos.

Los números de los compuestos ejemplificados se refieren a aquellos de la tabla dada más adelante, la cual ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

Las relaciones entre paréntesis representan la relación (ácido : base).

Ejemplo 1

Clorhidrato de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo.

1.1. clorhidrato de (2*R-trans*)-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo

1.1.1. (2*R-trans*)-4-etilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo)

A una solución de 5.5 g (19.2 mmoles) de (2*R-trans*)-4-etilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1 –dimetiletilo) con 2-etilo en una mezcla de 18 ml de metanol y 2 ml de agua, se agrega a 0° C, 1.61 g (38.4 mmoles) de hidróxido de litio hidratado. Se deja regresar la temperatura del medio a la temperatura ambiental y se sigue agitando durante 18 horas a esta temperatura. Se enfría nuevamente el medio de reacción a 0° C, se acidifica a un pH = 2 con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 *N*, luego se extrae con 2 veces 150 ml de acetato de etilo. Se reúne las fases orgánicas, se lava las mismas con 100 ml de una solución concentrada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio.

Se filtra y se concentra bajo presión reducida.

Se obtiene 4.8 g de producto bajo la forma de un polvo blanco.

Punto de fusión = 82-86° C.

Rendimiento = 98%

1.1.2. (2*R-trans*)-4-etilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-(2,2-dimetilpropilo)

A una solución de 1.28 g (5 mmoles) de (2*R-trans*)-4-etilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo), 0.06 g (0.5 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y 2.64 g (30 mmoles) de 2,2-dimetilpropan-1-ol en 5 ml de diclorometano, se agrega a 0° C bajo nitrógeno una solución de 1.08 g (5.25 mmoles) de 1,3-diciclohexilcarbodiimida en 2 ml de diclorometano.

Se deja regresar la temperatura del medio a la temperatura ambiental y se sigue agitando durante 18 horas a esta temperatura. Se concentra la mezcla bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 100 ml de éter, se filtra sobre vidrio sinterizado y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano : acetato de etilo (95 : 5).

Se obtiene 1.53 g de producto bajo la forma de un aceite.

Rendimiento = 93%.

1.1.3. clorhidrato de (2*R-trans*)-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo

Se trata con una corriente de ácido clorhídrico gaseoso a 0° C durante 5 minutos una solución de 1.5 g (4.6 mmoles) de (2*R-trans*)-4-etilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-(2,2-dimetilpropilo) en 50 ml de benceno. Se deja la mezcla bajo agitación durante 2 horas a esta temperatura, se deja regresar la temperatura del medio de reacción a la temperatura ambiental, se sigue agitando durante 2 horas y se concentra bajo presión reducida.

Se obtiene 1.2 g de producto bajo la forma de un aceite viscoso que se utiliza tal cual en la siguiente etapa

Rendimiento = 100%

1.2. clorhidrato de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo

1.2.1 [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-[[(1,1-dimetiletoxi)-carbonil]amino]-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo

A una solución de 0.49 g (1.9 mmoles) de clorhidrato de (2*R-trans*)-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo, 0.92 g (1.7 mmoles) de ácido (*S*)-

α-[[(1,1dimetiletoxi)-carbonil]amino]-5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-pentanóico y de 0.74 ml (4.3 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 8 ml de diclorometano, se agrega en pequeñas cantidades a 0° C bajo atmósfera de nitrógeno, 0.71 g (1.9 mmoles) de hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio. Se deja regresar la temperatura del medio de reacción a la temperatura ambiental, se sigue agitando durante 18 horas a esta temperatura y se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 100 ml de acetato de etilo, se lava sucesivamente con 50 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, 50 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, luego con 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol (95 : 5).

Se obtiene 1.25 g de producto bajo la forma de un aceite viscoso.

Rendimiento = 96%

1.2.2. clorhidrato de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo

Se trata con una corriente de ácido clorhídrico gaseoso a 0° C durante 5 minutos una solución de 1.25 g (1.67 mmoles) de [2*R*-[1*(S)*, 2α, 4β]]-1-[2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo en 50 ml de benceno. Se deja la mezcla bajo agitación durante 2 horas a esta temperatura, se deja regresar la temperatura del medio de reacción a la temperatura ambiental, se sigue agitando durante 1 hora y se concentra bajo presión reducida.

Se obtiene 1.47 g de producto bajo la forma de un polvo blanco que se utiliza tal cual en la siguiente etapa

Rendimiento = 100%

Punto de fusión 170-175° C.

Ejemplo 2

Clorhidrato de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2,2-feniletilo.

2.1 clorhidrato de (2*R*-*trans*)-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-feniletilo

2.1.1 (2*R*-*trans*)-4-etilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-(2-feniletilo)

A una solución de 0.772 g (3 mmoles) de (2*R*-*trans*)-4-etilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) en 45 ml de diclorometano, se agrega a 0° C, bajo nitrógeno, 0.43 ml (3.6 moles) de bencenoetanol, 0.83 ml (6 mmoles) de trietilamina y 1.3 g (3 mmoles) de hexafluorofosfato de [(benzotriazol-1-il)oxi]tris(dimetilamino)fosfonio. Se deja regresar la temperatura del medio de reacción a la temperatura ambiental y se sigue agitando durante 6 horas a esta temperatura. Se agrega 45 ml de una solución saturada en cloruro de sodio y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se recoge la fase orgánica, se lava la misma 2 veces con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, con una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y 2 veces con una solución saturada en cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano : acetato de etilo (7 : 3).

Se obtiene 0.7 g de producto bajo la forma de un aceite viscoso

Rendimiento = 70%

2.1.2 clorhidrato de (2*R*-*trans*)-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-feniletilo

Se trata con una corriente de ácido clorhídrico gaseoso a 0° C durante 5 minutos una solución de 0.7 g (1.93 mmoles) de (2*R*-*trans*)-4-etilpiperidina-1,2-

dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-(2-feniletilo) en 75 ml de tolueno, luego se sigue el modo operativo descrito en el ejemplo 1.1.3.

Se obtiene 0.5 g de producto bajo la forma de un aceite viscoso que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

Rendimiento = 100%.

2.2. clorhidrato de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-feniletilo

2.2.1 [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-[[(1,1-dimetiletoxi)-carbonil]amino]-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-feniletilo

Se prepara el producto según el modo operativo del ejemplo 1.2.1 a partir de 0.444 g (1.7 mmoles) de clorhidrato de (2*R-trans*)-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-feniletilo y de 0.916 g (1.7 mmoles) de ácido (*S*)-α-[[(1,1-dimetiletoxi)-carbonil]amino]-5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-pentanoico.

Se obtiene 1.3 g de producto bajo la forma de un sólido blanco que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

Rendimiento = 100%

Punto de fusión = 77° C

2.2.2 clorhidrato de [2*R*-[1(*S*),2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-feniletilo

Se trata con una corriente de ácido clorhídrico gaseoso a 0° C durante 5 minutos una solución de 0.935 g (1.4 mmoles) de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-feniletilo en 50 ml de tolueno. Se deja regresar la

temperatura del medio de reacción a la temperatura ambiental, se sigue agitando durante 4 horas a esta temperatura y se evapora al vacío.

Se obtiene 1 g de producto bajo la forma de un polvo blanco que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

Rendimiento = 100%

Punto de fusión 110° C.

Ejemplo 3

Clorhidrato de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de ciclopentilo.

3.1 clorhidrato de (2*R-trans*)-4-etilpiperidina-2-carboxilato de ciclopentilo

3.1.1 (2*R-trans*)-4-etilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-ciclopentilo

A una solución de 1.7 g (6.6 mmoles) de (2*R-trans*)-4-etilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo), 0.08 g (0.6 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y 1.79 ml (19.8 mmoles) de ciclopentanol en 30 ml de diclorometano, se agrega a 0° C, bajo nitrógeno una solución de 1.49 g (7.8 mmoles) de 1,3-dixiciohexilcarbodiimida. Se deja regresar la temperatura del medio a la temperatura ambiental y se sigue agitando durante 12 horas a esta temperatura. Se filtra el precipitado obtenido y se lava con 20 ml de diclorometano. Se recupera el filtrado y se enjuaga el mismo sucesivamente con 2 veces 50 ml de una solución acuosa del ácido clorhídrico 0.5 N, 50 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, luego 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la base orgánica sobre sulfato de magnesio se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano : acetato de etilo (95 : 5).

Se obtiene 1.16 g de producto.

Rendimiento = 78%

3.1.2 clorhidrato de (2*R-trans*)-4-etilpiperidina-2-carboxilato de ciclopentilo

Se trata con una corriente de ácido clorhídrico gaseoso a 0° C durante 20 segundos una solución de 1.16 g (5.15 mmoles) de (2*R-trans*)-4-etilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-ciclopentilo en 20 ml de benceno se deja regresar la temperatura del medio de reacción a la temperatura ambiental, se sigue agitando durante 3 horas a esta temperatura y se concentra al vacío. Se tritura el residuo en 20 ml de éter y se filtra.

Se obtiene 1 g de producto bajo la forma de clorhidrato.

Rendimiento = 86%.

3.2. clorhidrato de [2*R*-[1(*S*),2α,4β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de ciclopentilo

3.2.1 [2*R*-[1(*S*),2α,4β]]-1-[2-[[(1,1-dimetiletoxi)-carbonil]amino]-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de ciclopentilo

A una solución de 1 g (4.43 mmoles) de clorhidrato de (2*R-trans*)-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-ciclopentilo, 2.39 g (4.43 mmoles) de ácido (*S*)-α-[[(1,1dimetiletoxi)-carbonil]amino]-5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-pentanoico y de 2.3 ml (13.3 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina en 28 ml de diclorometano, se agrega en pequeñas cantidades a 0° C bajo atmósfera de argón, 1.85 g (4.87 mmoles) de hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio. Se deja regresar la temperatura del medio de reacción a la temperatura ambiental, se sigue agitando durante 1 noche a esta temperatura y se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo con acetato de etilo, se lava sucesivamente con 2 veces 200 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, luego con una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, luego con una solución saturada de cloruro de sodio.

Se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con acetato de etilo.

Se obtiene 2.8 g de producto.

Rendimiento = 85%

3.2.2 clorhidrato de [2*R*-[1(*S*),2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de ciclopentilo

Se trata con una corriente de ácido clorhídrico gaseoso a 0° C una solución de 2.8 g (3.75 mmoles) de [2*R*-[1*(S)*, 2α, 4β]]-1-[2[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de ciclopentil en 75 ml de benceno. Se deja la mezcla bajo agitación durante 2 horas a esta temperatura, se deja regresar la temperatura del medio de reacción a la temperatura ambiental, se sigue agitando durante 3 horas y se concentra bajo presión reducida.

Se obtiene 2.65 g de producto bajo la forma de clorhidrato.

Rendimiento = 100%

Ejemplo 4

Clorhidrato de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de ciclohexilo.

4.1 (2*R*-*trans*)-4-etilpiperidina-2-carboxilato de ciclohexilo

Se prepara el compuesto a partir de 753 mg (2.9 mmoles) de (2*R*-*trans*)-4-etilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo), de 0.3 ml (9.61 mmoles) de hexanol y de 0.764 ml (4.4 mmoles) de *N*,*N*-diisopropiletilamina según el modo operativo descrito en 2.1.

Se obtiene 0.527 g de producto

Rendimiento = 76%

4.2 Clorhidrato de [2*R*-[1(*S*),2α,4β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de ciclohexilo.

4.2.1 [2*R*-[1(*S*),2α,4β]]-1-[2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de ciclohexilo.

Se prepara el producto a partir de 0.474 g (1.98 mmoles) de (2*R*-*trans*)-4-etilpiperidina-2-carboxilato de ciclohexilo, y de 1.07 g (1.98 mmoles) de ácido (*S*)-α-[[(1,1dimetiletoxi)-carbonil]amino]-5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-pentanoico según el modo operativo descrito en 1.2.1. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol (99 : 1).

Se obtiene 0.952 g de producto.

Rendimiento = 63%

4.2.2 clorhidrato de [2*R*-[1(*S*),2α,4β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de ciclociclohexilo.

Se trata con una corriente de ácido clorhídrico gaseoso a 0° C una solución de 0.952 g (1.25 mmoles) de [2*R*-[1(*S*),2α,4β]]-1-[2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de ciclohexilo en las condiciones descritas en 2.2.2.

Se utiliza el producto tal cual en la siguiente etapa.

Rendimiento = cuantitativo.

Ejemplo 5

clorhidrato de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-fenoxietilo.

5.1. clorhidrato de (2*R*-*trans*)-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-fenoxietilo

5.1.1 (2*R*-*trans*)-4-etilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo), y de 2-(2-fenoxietilo)

Se prepara el producto a partir de 0.566 g (2.2 mmoles) de (2*R*-*trans*)-4-etilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-fenoxietanol según el modo operativo descrito en 2.1.1.

Se obtiene 0.72 g de producto

Rendimiento = 87%

5.1.2. clorhidrato de (2*R*-*trans*)-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-fenoxietilo

Se trata con una corriente de ácido clorhídrico gaseoso 0.72 g (1.9 mmoles) de [2*R*-*trans*)-4-etilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-(2-fenoxietilo) según el modo operativo descrito en el ejemplo 1.1.3.

Se obtiene 0.65 g de producto que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

Rendimiento = 100%.

5.2. clorhidrato de [2*R*-[1(*S*),2α,4β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-fenoxietilo

5.2.1 [2*R*-[1(S),2α,4β]]-1-[2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-fenoxietilo

Se prepara el producto a partir de 0.596 g (1.9 mmoles) de (2*R*-*trans*)-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-fenoxietilo, y de 1 g (1.9 mmoles) de ácido (S)-α-[[(1,1-

dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-pentanóico según el modo operativo descrito en 1.2.1.

Se obtiene 1.1 g de producto.

Rendimiento = 73%

5.2.2. Clorhidrato de [2*R*-[1(*S*),2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-fenoxietilo

se trata con un corriente de ácido clorhídrico gaseoso a 0° C una solución de 1.1 g (1.4 mmoles) de [2*R*-[1(*S*),2α,4β]]-1-[2[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-fenoxietilo en las condiciones descritas en 1.2.2.

Se obtiene 0.88 g de producto

Rendimiento = 88%

Ejemplo 6

clorhidrato de [2*R*-[1(*S*),2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-(2-metoxietoxi)etano

6.1 clorhidrato de (2*R-trans*)-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-(2-metoxietoxi)etilo

6.1.1. (2*R-trans*)-4-etilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1 dimetiletilo) y de 2-[2-(2-metoxietoxi)etilo]

Se prepara el producto a partir de 0.772 g (3 mmoles) de (2*R-trans*)-4-etilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-(2-metoxietoxi)etanol según el modo operativo descrito en 2.1.1.

Se obtiene 0.8 g de producto.

Rendimiento = 75%.

6.1.2. clorhidrato de (2*R-trans*)-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-(2-metoxietoxi)etilo

Se trata con una corriente de ácido clorhídrico gaseoso 0.804 g (2.23 mmoles) de (2*R-trans*)-4-etilpiperidina-1,2-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-[2-(2-metoxietoxi)etilo] según el modo operativo descrito en el ejemplo 2.1.2

Se obtiene 0.656 g de producto que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

Rendimiento = 100%

6.2. clorhidrato de [2*R*-[1(*S*),2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-(2-metoxietoxi)etilo

6.2.1. [2*R*-[1(*S*),2α, 4β]]-1-[2-[[(1,1-dimetiletoxi)-carbonil]amino]-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-(2-metoxietoxi)etilo

Se prepara el producto a partir de 0.656 g (2.22 mmoles) de clorhidrato de (2*R-trans*)-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-(2-metoxietoxi)etilo y de 1,2 g (2.22 mmoles) de ácido (S)- α-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-pentanóico según el modo operativo descrito en 1.2.1.

Se obtiene 1.5 g de producto

Rendimiento = 88%

6.2.2. clorhidrato de [2*R*-[1(*S*),2α,4β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-(2-metoxietoxi)etilo

Se trata con una corriente de ácido clorhídrico gaseoso a 0° C una solución de 1.5 g (1.92 mmoles) de [2*R*-[1(*S*),2α,4β]]-1-[2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-(2-metoxietoxi)etilo en las condiciones descritas en 1.2.2.

Se obtiene 1.37 g de producto

Rendimiento = 100%

Ejemplo 7 (compuesto n° 1)

clorhidrato de [2*R*-1(*S*),2α,4β]]-4-etil-1-[5-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1-oxo-2-[[[2-[(1-oxopropil]-amino]-3-tien-2-ilfenil]sulfonil]amino]pentil]piperidina-2-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo (1 : 1)

7.1. cloruro de 2-[(1-cloropropilideno)amino]-3-tien-2-ilbencenosulfonilo

A una mezcla de 3.8 g (15 mmoles) de ácido 2-amino-3-(tien-2-il)bencenosulfónico con 4 ml (49.5 mmoles) de piridina en 30 ml de diclorometano, se agrega gota por gota a 0° C, 2.86 ml (33 mmoles) de cloruro de propionilo. Se deja el medio de reacción bajo agitación durante 5 horas a esta temperatura, luego se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 40 ml de diclorometano, se agrega en pequeñas cantidades 7.8 g (37.5 mmoles) de pentacloruro de fósforo y se deja la mezcla bajo agitación durante 1 hora a 0° C, luego durante 2 horas a la temperatura ambiental. Se agrega 200 ml de éter al medio de reacción, se filtra, se lava sucesivamente el filtrado con 2 veces 200 ml de agua helada y 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre Florisil® eluyendo rápidamente con éter.

Se obtiene 3.18 g de producto después de cristalización en el pentano.

Rendimiento = 61%

Punto de fusión = 74° C

7.2. clorhidrato de [2*R*-[1(*S*),2α,4β]]-4-etil-1-[5-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1-oxo-2-[[[2-[(1-oxopropil)amino]-3-tien-2-ilfenil]sulfonil]amino]pentil]piperidina-2-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo (1 : 1)

A una solución de 1.14 g (1.7 mmoles) de clorhidrato de [2*R*-[1(*S*), 2α,4β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2,2-dimetilpropilo y de 0.59 g (1.7 mmoles) de cloruro de 2-[(1-cloropropilideno)amino]-3-tien-2-ilbencenosulfonilo en 8 ml de diclorometano, se agrega gota por gota bajo nitrógeno 0.78 ml (5.6 mmoles) de trietilamina. Se deja la mezcla durante 5 horas a 0° C, luego se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 100 ml de acetato de etilo, se lava sucesivamente con 50 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, 50 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio luego con 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene 1.5 g de producto bajo la forma de un aceite que se coloca en solución en una mezcla de 20 ml de agua con 60 ml de ácido acético y se calienta la mezcla a la temperatura del reflujo durante 7 horas, luego se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo en 40 ml de ácido clorhídrico 0,1 N en el propan-2-ol y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna RP 18 eluyendo con una mezcla acetonitrilo : ácido clorhídrico 0,01 N (3 : 7).

Se obtiene 0.71 g de producto bajo la forma de clorhidrato.

Rendimiento = 57%.

Punto de fusión = 99-103° C

$[\alpha]_D^{20}$ = + 120 ° (c = 0.2 ; metanol)

<u>Ejemplo 8</u> (compuesto n° 2)

clorhidrato de [2R-[1(*S*), 2α,4β]]-4-etil-1-[5-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1-oxo-2-[[[2-[(1-oxopropil)amino]-3-tien-2-ilfenil]sulfonil]amino]pentil]piperidina-2-carboxilato de 2-feniletilo (1 : 1)

8.1. [2*R*-[1(*S*), 2α,4β]]-1-[2-(3-etil-1,1-dioxo-5-tien-2-il-2*H*-1,2,4-benzotiadiazin-2-il)-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de feniletilo

Se disuelve 0.487 g (1.4 mmoles) de cloruro de 2-[(1-cloropropilideno)amino]-3-tien-2-ilbencenosulfonilo en 5 ml de diclorometano. A 0° C bajo atmósfera de nitrógeno, se agrega 1 g (1.4 mmoles) de clorhidrato de [2*R*-[1(*S*), 2α,4β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-feniletilo en 5 ml de diclorometano, luego gota por gota 0.58 ml (4.2 mmoles) de trietilamina. Se deja el medio de reacción bajo agitación a esta temperatura, luego se sigue agitando durante 2 horas a la temperatura ambiental y se evapora bajo presión reducida. Se retoma el residuo con acetato de etilo y se lava esta solución sucesivamente con una solución de ácido clorhídrico 1 N, una solución saturada en hidrógenocarbonato de sodio, luego con una solución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida.

Se obtiene 1.3 g de producto que se utiliza tal cual en la siguiente etapa

Rendimiento = cuantitativo

Punto de fusión = 120° C

8.2 clorhidrato de [2*R*-[1(*S*), 2α,4β]]-4 etil-1-[5-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1-oxo-2-[[[2-[(1-oxopropil)amino]-3-tien-2-ilfenil]sulfonil]amino]pentil]piperidina-2-carboxilato de 2-feniletilo (1 : 1)

Se calienta a 100° C durante 4 horas 1.3 g (1.4 mmoles) de [2R-[1(*S*), 2α,4β]]-1-[2-(3-etil-1,1-dioxo-5-tien-2-il-2*H*-1,2,4-benzotiadiazin-2-il)-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de feniletilo en una mezcla de 13 ml de ácido acético y 13 ml de agua. Se deja enfriar el medio de reacción a la temperatura ambiental y se concentra bajo presión reducida. Se agrega 5 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico y se evapora en seco. Se purifica el residuo

mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con 1 gradiente de acetonitrilo del 5% al 100% y se liofiliza el producto. Se purifica nuevamente mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetonitrilo del 5% al 40%.

Se obtiene 0.549 g de producto bajo la forma de clorhidrato

Rendimiento = 54%

Punto de fusión = 124 ° C

$[\alpha]_D^{20}$ = + 143 ° (c = 0.1 ; metanol)

Ejemplo 9 (compuesto n° 6)

clorhidrato de [2*R*-[1(*S*), 2α,4β]]-4-etil-1-[5-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1-oxo-2-[[2-[(1-oxopropil)amino]-3-tien-2-ilfenil]sulfonil]amino]pentil]piperidina-2-carboxilato de ciclopentilo (1 :1)

Se prepara este producto según el modo operativo descrito en el ejemplo 7 a partir de 1.52 g (2.2 mmoles) de clorhidrato de [2*R*-[1(*S*), 2α,4β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de ciclopentilo y de 0.773 g (2.1 mmoles) de cloruro de 2-[(1-cloropropilideno)amino]-3-tien-2-ilbencenosulfonilo.

Se obtiene 0.726 g de producto bajo la forma de una base.

Se prepara el clorhidrato en las condiciones normales conocidas por cualquier persona versada en la materia.

Se obtiene 0.773 g de producto bajo la forma de clorhidrato.

Rendimiento = 47%

Punto de fusión = 129° C

$[\alpha]_D^{20}$ = + 60 ° (c = 0.2 ; metanol)

Ejemplo 10 (compuesto n° 7)

clorhidrato de [2*R*-[1(*S*), 2α,4β]]-4-etil-1-[5-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1-oxo-2-[[[2-[(1-oxopropil)amino]-3-tien-2-ilfenil]sulfonil]amino]pentil]piperidina-2-carboxilato de ciclohexilo (1 :1)

Se prepara este producto según el modo operativo descrito en el ejemplo 7 a partir de 0.866 g (1.25 mmoles) de clorhidrato de [2*R*-[1(*S*), 2α,4β]]-1-[2-amino-5-[5metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de ciclohexilo y de 0.438 g (1.25 mmoles) de cloruro de 2-[(1-cloropropilideno)amino]-3-tien-2-ilbencenosulfonilo.

Se obtiene 0.352 g de producto bajo la forma de una base.

Se prepara el clorhidrato en las condiciones normales conocidas por cualquier persona versada en la materia.

Se obtiene 0.37 g de producto bajo la forma de clorhidrato.

Rendimiento = 40%

Punto de fusión = 129° C

$[\alpha]_D^{20}$ = + 122.5 ° (c = 0.2 ; metanol)

Ejemplo 11 (compuesto n° 8)

clorhidrato de [2*R*-[1(*S*), 2α,4β]]-4-etil-1-[5-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1-oxo-2-[[[2-[(1-oxopropil)amino]-3-tien-2-ilfenil]sulfonil]amino]pentil]piperidina-2-carboxilato de 2-fenoxietilo (1 :1)

Se prepara este producto según el modo operativo descrito en el ejemplo 8 a partir de 0.88 g (1.2 mmoles) de clorhidrato de [2*R*-[1(*S*), 2α,4β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol]-4-il)-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-

fenoxietilo y de 0.417 g (1.2 mmoles) de cloruro de 2-[(1-cloropropilideno)amino]-3-tien-2-ilbencenosulfonilo.

Se obtiene 0.36 g de producto bajo la forma de clorhidrato.

Rendimiento = 38%

Punto de fusión = 120° C

$[\alpha]_D^{20}$ = + 99 ° (c = 0.1 ; metanol)

Ejemplo 12 (compuesto n° 9)

Clorhidrato de [2*R*-[1(*S*), 2α,4β]]-4-etil-1-[5-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1-oxo-2-[[[2-[(1-oxopropil)amino]-3-tien-2-ilfenil]sulfonil]amino]pentil]piperidina-2-carboxilato de 2-(2-metoxietoxi)etilo (1 :1)

Se prepara este producto según el modo operativo descrito en el ejemplo 8 a partir de 1 g (1.4 mmoles) de clorhidrato de [2*R*-[1(*S*), 2α,4β]]-1-[2-amino-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol]-4-il)-1-oxopentil]-4-etilpiperidina-2-carboxilato de 2-(2-metoxietoxi)etilo y de 0.5 g (1.4 mmoles) de cloruro de 2-[(1-cloropropilideno)amino]-3-tien-2-ilbencenosulfonilo.

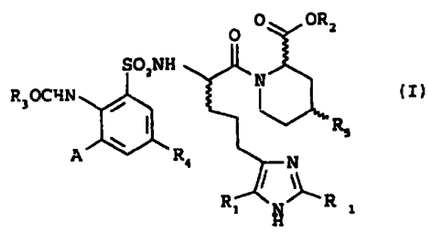
Se obtiene 0.36 g de producto bajo la forma de clorhidrato

Rendimiento = 34%

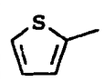
Punto de fusión = 85° C

$[\alpha]_D^{20}$ = + 109 ° (c = 0.1 ; metanol)

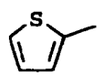
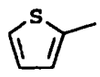
Tabla



(I)

N	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	A	Sal	F (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
1	CH_3	$CH_2C(CH_3)_3$	$CH2CH_3$	H	CH_2CH_3		HCl (1 1)	99 103	, 120

N°	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	A	Sel	F (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
2	CH_3	$(CH_2)_2C_6H_5$	CH_2CH_3	H	CH_2CH_3		HCl (1 1)	124	+ 143
3	CH_3	$(CH_2)_3C_6H_5$	CH_3	H	$-CH_2CH_3$		HCl (1 1)	110	+ 96 4
4	CH_3	$(CH_2)_3C_6H_5$	CH_2CH_3	H	CH_2CH_3		HCl (1:1)	95	+ 120
5	CH_3	cC_5H_9	CH_2CH_3	H	$-CH_2CH_3$		HCl (1 1)	138 144	+ 104

N°	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	A	Sel	F (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
6	CH_3	cC_5H_9	CH_2CH_3	H	CH_2CH_3		HCl (1 1)	129	+ 60
7	CH_3	cC_6H_{11}	CH_2CH_3	H	CH_2CH_3		HCl (1 1)	~29	+ 122 5
8	CH_3	$(CH_2)_2OC_6H_5$	CH_2CH_3	H	CH_2CH_3		HCl (1 1)	120	+ 99

N	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	A	Sal	F (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ ( )
9	CH_3	$(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$	CH_2CH_3	H	CH_2CH_3		HCl (1 1)	85	+ 109

Leyenda de la tabla

En la columna R_2

---

cC_5H_9 representa un grupo ciclopentilo cC_6H_{11} un grupo ciclohexilo y C_6H_5 representa un grupo fenilo

En la columna Sal

HCl" corresponde a un clorhidrato y la relación entre paréntesis representa la relación (ácido base)

En la columna $[\alpha]_D^{20}$

---

c = 0 2 metanol salvo para los compuestos 2 4 8 (c = 0 1 metanol) 3 (c = 0 25 metanol)

28

2771094

Los compuestos de la invención fueron objeto de estudios farmacológicos los cuales evidenciaron sus propiedades antitrombóticas y su interés como sustancias con actividad terapéutica.

1. Determinación de las constantes de inhibición (Ki) con respecto a la trombina

Sobre una microplaca de 96 pozos, se coloca en cada pozo 25 µl de una solución de compuesto que se quiere probar (se estudia siete concentraciones), 50 µl de una solución de sustrato cromógeno (se estudia 2 concentraciones ; S2238 Chromogénix™) en solución en un tapón Tris con un pH 7.5 (Tris 50 mM, NaCl 100 mM y BSA 0.1%) y finalmente 25 µl de una solución de trombina a 300 U/ml. Se sigue la liberación de 4-nitroanilina a 405 nm con la ayuda de un lector de placas.

Se determina el K_i con el método de Dixon.

Los compuestos de la invención son inhibidores de la trombina y su K_i está comprendido entre 0.001 y 100 µM.

2. Coagulación del plasma de rata con la trombina humana *ex vivo*

Se trata ratas machos CD con un peso de 150 a 200 g con el compuesto que se quiere probar o con el vehículo, por vía i.v, oral o subcutánea. Luego, se anestesia los animales con Nembutal™ (60 mg/kg ; 0.1 ml/kg), se saca la sangre sobre citrato trisódico al 3.8% (1 vol. / 2 vol. de sangre) a la altura del seno retro-orbital y se prepara el plasma mediante centrifugación a 3.600 g durante 15 minutos a la temperatura ambiental. Luego, se incuba a 37° C, 200 µl de plasma con 200 µl de una solución de trombina humana, siendo la concentración final en trombina humana de 0.75 unidades NIH/ml y se apunta el

tiempo de coagulación. El efecto anticoagulante se expresa por la dosis que aumenta el tiempo de coagulación del 100%.

Inhiben la coagulación del plasma de rata con dosis de 0.01 a 5 mg/kg i.v. También, son activos por la vía oral y subcutánea.

3. Agregación de las plaquetas de conejo inducida mediante la trombina humana

Se saca la sangre mediante punción cardiaca sobre citrato trisódico al 3.8% (1 vol. / 9 vol. de sangre). Se centrifuga la misma a 250 g durante 10 minutos. Se saca el plasma enriquecido así obtenido, rico en plaquetas (P_3P), y se realiza la numeración de las plaquetas.

Al P_3P, se agrega 2ng/ml de prostaciclina en solución en tapón tris con pH 9,0 helado. Se centrifuga a 110 g durante 10 minutos y se decanta. Nuevamente se agrega prostaciclina, en solución en el hidróxido de sodio 50 mM con pH 12, de tal manera que se obtiene una concentración final de 200 ng/ml. Se centrifuga nuevamente el P_3P a 800 g durante 10 minutos. Se elimina el plasma pobre en plaquetas y se coloca el residuo en suspensión en un volumen de tirode que contiene 200 ng/ml de prostaciclina, volumen igual al volumen inicial de P_3P. Se centrifuga esta suspensión a 800 g durante 10 minutos. Se realiza nuevamente, en las mismas condiciones, la puesta en suspensión del residuo y la centrifugación. Se coloca nuevamente el residuo final en suspensión en una solución de tirode sin prostaciclina y se deja descansar durante 2 horas para permitir la eliminación completa de la prostaciclina. Se induce la agregación de dichas plaquetas con trombina humana con una concentración final de 0.3 unidades NIH/ml. Se registra las variaciones de densidad óptica utilizando un agregómetro de 4 canales. Se agrega el compuesto sometido a prueba o su vehículo a la suspensión de plaquetas (volumen máximo más 3µl), 2 minutos

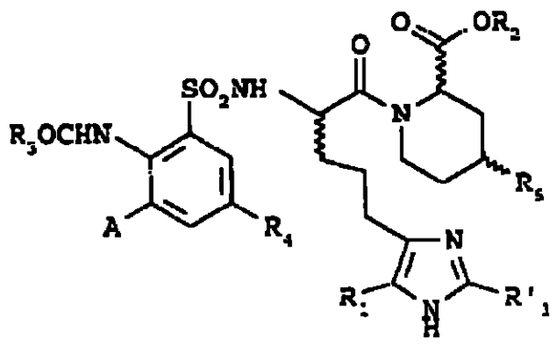
antes de agregar la trombina. Se determina la concentración que inhibe la agregación del 50% (CI_{50}).

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en todas las indicaciones clínicas relacionadas con la trombosis o en aquellas en las cuales se podría producir complicaciones trombóticas.

A este fin, pueden ser presentados bajo cualquier forma apropiada para la administración oral, parenteral o intravenosa, tales como comprimidos, grageas, cápsulas, suspensiones o soluciones bebibles o inyectables, etc. En asociación con excipientes aceptables. Todas esas formas están dosificadas para permitir una administración de 1 a 1.000 mg por día y por paciente, en una o varias dosis.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



(I)

en la cual

R_1 y R'_1 representan cada uno independientemente el uno del otro, bien sea un átomo de hidrógeno, o un átomo de halógeno, o un grupo ($C_1 - C_4$) alquilo,

R_2 representa bien sea un grupo ($C_5 - C_8$) alquilo alineado o ramificado, o un grupo fenil ($C_1 - C_4$) alquilo, o un grupo metoxi ($C_1 - C_4$) alquilo, o un grupo fenoxi ($C_1 - C_4$) alquilo, o un grupo ciclo ($C_3 - C_8$) alquilo, o un grupo $-(CH_2)_mO(CH_2)_pOCH_3$ donde m y p son iguales cada uno independiente el uno del otro a 1 o 2,

R_3 representa un grupo ($C_1 - C_7$) alquilo alineado o ramificado,

R_4 representa bien sea un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno

R_5 representa un grupo ($C_1 - C_4$) alquilo alineado o ramificado y

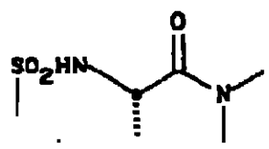
A representa bien sea un grupo fenilo, pirimidinilo, tiazolilo, tienilo, piridinilo o furilo, pudiendo dichos grupos ser eventualmente sustituidos por 1 o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógenos y los grupos ($C_1 - C_4$)

alquilo alineado o ramificado, (C_1 – C_4) alcoxi alineado o ramificado, trifluorometilo, trifluorometoxi, formilo, $-CH_2OR_{10}$, $-CH_2OCOR_{10}$, $-CH_2OCONR_{10}R_{11}$, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10}R_{11}$, nitro, $-NR_{10}R_{11}$, $-NHCOR_{10}$, $-NH(CH_2)_nOR_{10}$ con R_{10} y R_{11} siendo cada uno independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo (C_1 – C_4) alquilo alineado o ramificado y n comprendido entre 0 y 6, o un grupo ciclo (C_3 – C_8) alquilo,

bajo la forma de racematos o enantiómeros puros o una mezcla de enantiómeros y bajo la forma de bases libres o de sales de adición a ácidos farmacéuticamente aceptables.

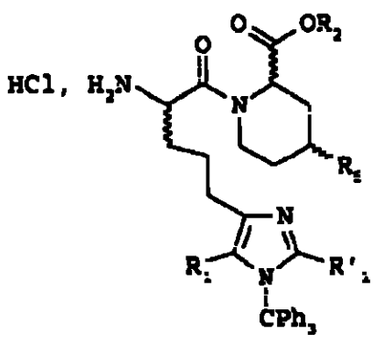
2. compuestos según la reivindicación 1 caracterizados en que la configuración del grupo piperidinilo es [2*R*, 4*R*].

3. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 caracterizados en que la configuración de la parte ácido aminado central



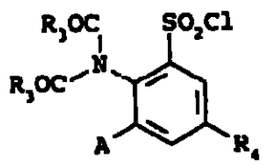
es [*S*]

4. procedimiento de preparación de los compuestos según la reivindicación 1 caracterizado en que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

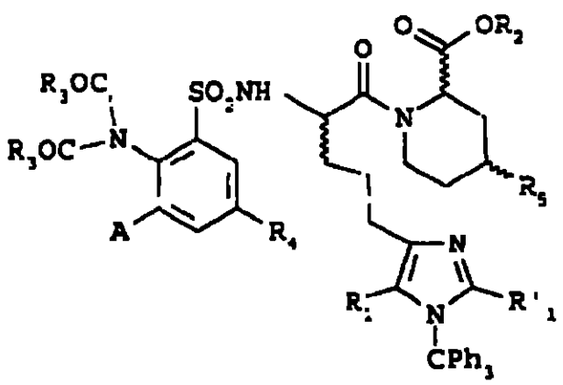
en la cual R_1 y R'_1 representan cada uno bien sea un átomo de hidrógeno, o un grupo (C_1 – C_4) alquilo, R_2 representa bien sea un grupo (C_5 – C_8) alquilo alineado o ramificado, o un grupo fenil (C_1 – C_4) alquilo, o un grupo metoxi (C_1 – C_4) alquilo, o un grupo fenoxi (C_1 – C_4) alquilo, o un grupo ciclo (C_3 – C_8) alquilo, o un grupo $-(CH_2)_mO(CH_2)_pOCH_3$ donde m y p son iguales cada uno independiente el uno del otro a 1 o 2, y R_5 representa un grupo (C_1 – C_4) alquilo alineado o ramificado, con un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la cual A representa bien sea un grupo fenilo, pirimidinilo, tiazolilo, tienilo, piridinilo o furilo, pudiendo dichos grupos ser eventualmente sustituidos por 1 o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógenos y los grupos (C_1 – C_4) alquilo alineado o ramificado, (C_1 – C_4) alcoxi alineado o ramificado, trifluorometilo, trifluorometoxi, formilo, $-CH_2OR_{10}$, $-CH_2OCOR_{10}$, $-CH_2OCONR_{10}R_{11}$, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10}R_{11}$, nitro, $-NR_{10}R_{11}$, $-NHCOR_{10}$, $-NH(CH_2)_nOR_{10}$ con R_{10} y R_{11} siendo cada uno independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo (C_1 – C_4) alquilo alineado o ramificado y n

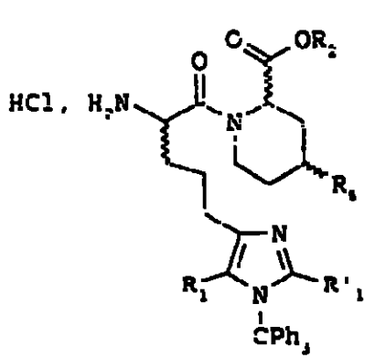
comprendido entre 0 y 6 y R_3 y R_4 son tales como definidos en la reivindicación 1 y se obtiene un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

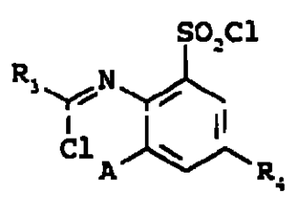
Que se trata en medio ácido.

5. Procedimiento de preparación de los compuestos según la reivindicación 1 caracterizado en que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



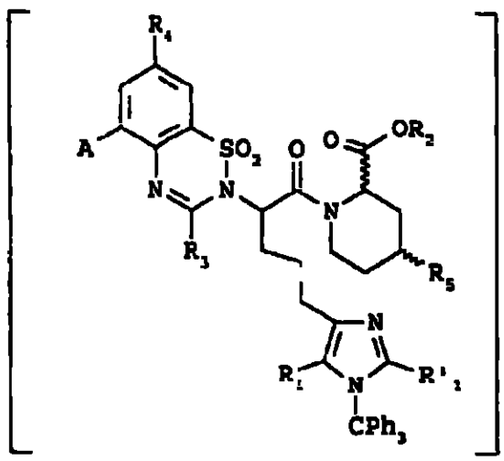
(II)

con un compuesto de fórmula (V)



(V)

en la cual A representa bien sea un grupo fenilo, pirimidinilo, tiazolilo, tienilo, piridinilo o furilo, pudiendo dichos grupos ser eventualmente sustituidos por 1 o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógenos y los grupos (C_1 – C_4) alquilo alineado o ramificado, (C_1 – C_4) alcoxi alineado o ramificado, trifluorometilo, trifluorometoxi, formilo, $-CH_2OR_{10}$, $-CH_2OCOR_{10}$, $-CH_2OCONR_{10}R_{11}$, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10}R_{11}$, nitro, $-NR_{10}R_{11}$, $-NHCOR_{10}$, $-NH(CH_2)_nOR_{10}$ con R_{10} y R_{11} siendo cada uno independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo (C_1 – C_4) alquilo alineado o ramificado y n comprendido entre 0 y 6, o un grupo ciclo (C_5 – C_8) alquilo y R_3 y R_4 son tales como definidos en la reivindicación 1 y se obtiene un compuesto de fórmula 6.



(VI)

que se trata en medio ácido.

6. Medicamento que se caracteriza en que contiene un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

7. Composición farmacéutica que se caracteriza en que contiene un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en asociación con cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable.

REPÚBLICA FRANCESA

INSTITUTO NACIONAL
de la
PROPIEDAD INDUSTRIAL

INFORME DE BÚSQUEDA PRELIMINAR
Establecido con base en las últimas reivindicaciones presentadas antes del comienzo de la búsqueda

No. De registro nacional 2771094
FA 549365
FR 9714487

DOCUMENTOS CONSIDERAOS COMO PERTIENTES		Reivindicaciones relacionadas con la solicitud estudiada	
Categoría	Citación del documento con indicación, si fuese el caso, de las partes pertinentes		
D,X,Y	EP 0 718 307 A (SYNTHELABO) 26 de junio de 1996 * el documento está completo *	1 – 7	
Y	EP 0 565 396 A (SYNTHELABO) 13 de octubre de 1993 * el documento está completo *	1 – 7	
Y	DE 44 24 828 A (THOMAE GMBH DR K) 18 de enero de 1996 * el documento está completo *	1 - 7	
			CAMPOS TÉCNICOS BÚSQUEDAS (Int.Cl.)
			C07K A61K
Fecha de terminación de la búsqueda 7 de julio de 1998			Examinador Groenendijk, M

CATEGORÍA DE LOS DOCUMENTOS MENCIONADOS

X: Especialmente pertinente por si solo
Y: Especialmente pertinente combinado con otro documento de la misma categoría
A: Pertinente contra al menos una reivindicación o en un segundo plano tecnológico general
O: Divulgación no escrita
P: Documento interpuesto

T: Teoría o principio básico de la invención
E: Documento de patente que beneficia de una fecha anterior a la fecha de solicitud y que solo fue publicado en esta fecha de solicitud o en una fecha posterior.
D: Mencionado en la solicitud
L: Mencionado por otras razones

.....

&: Miembro de la misma familia, documento correspondiente

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO
Sanofi-Synthelabo
C-Sansu1037/es1co
48 ①

RAPPORT DE RECHERCHE

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 771 094**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **97 14487**

(51) Int Cl⁶ : C 07 D 409/14, C 07 D 401/06, A 61 K 31/445 // (C 07 D 409/14, 211:60, 233:64, 333:24) (C 07 D 401/06, 211:60, 233:64)

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) Date de dépôt : 19.11.97.

(30) Priorité :

(43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 21.05.99 Bulletin 99/20.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : *SYNTHELABO SOCIETE ANONYME* — FR.

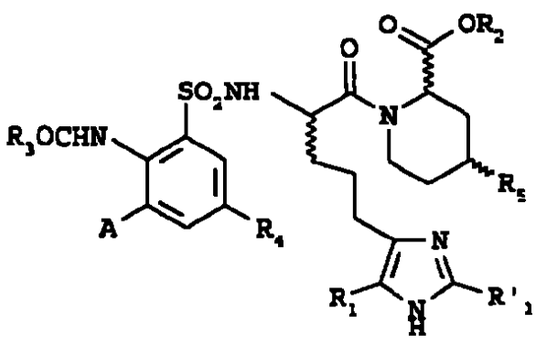
(72) Inventeur(s) : ALTENBURGER JEAN MICHEL et LASSALLE GILBERT.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) :

(54) DERIVES DE PIPERIDINE-2-CARBOXYLATE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

(57) Composés de formule (I)



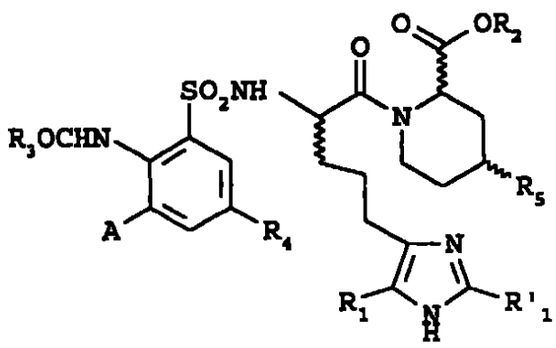
dans laquelle R_1 et R'_1 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle. R_2 représente un groupe (C_5-C_8) alkyle droit ou ramifié, phényl (C_1-C_4) alkyle, méthoxy (C_1-C_4) alkyle, phénoxy (C_1-C_4) alkyle, cyclo (C_3-C_8) alkyle, - $(CH_2)_m O (CH_2)_p OCH_3$ où m et p sont égaux chacun indépendamment l'un de l'autre à 1 ou 2, R_3 représente un groupe (C_1-C_7) alkyle droit ou ramifié, R_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, R_5 représente un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié et A représente soit un groupe phényle, pyrimidinyle, thiazolyle, thiényle, pyridinyle ou furyle, les dits groupes pouvant être éventuellement substitués.

Application en thérapeutique.

FR 2 771 094 - A1

La présente invention a pour objet des dérivés de pipéridine-2-carboxylate, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule (I)



(I)

dans laquelle

R_1 et R'_1 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre, soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit un groupe $(C_1\text{-}C_4)$alkyle,

R_2 représente soit un groupe $(C_5\text{-}C_8)$alkyle droit ou ramifié, soit un groupe phényl$(C_1\text{-}C_4)$alkyle, soit un groupe méthoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyle, soit un groupe phénoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyle, soit un groupe cyclo$(C_3\text{-}C_8)$alkyle, soit un groupe $-(CH_2)_mO(CH_2)_pOCH_3$ où m et p sont égaux chacun indépendamment l'un de l'autre à 1 ou 2,

R_3 représente un groupe $(C_1\text{-}C_7)$alkyle droit ou ramifié,

R_4 représente soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène,

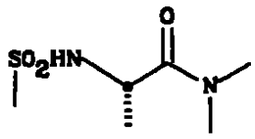
R_5 représente un groupe $(C_1\text{-}C_4)$alkyle droit ou ramifié et

A représente soit un groupe phényle, pyrimidinyle, thiazolyle, thiényle, pyridinyle ou furyle, les dits groupes pouvant être éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes $(C_1\text{-}C_4)$alkyle droit ou ramifié, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxy droit ou ramifié, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, formyle, $-CH_2OR_{10}$, $-CH_2OCOR_{10}$, $-CH_2OCONR_{10}R_{11}$, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10}R_{11}$,

nitro, $-NR_{10}R_{11}$, $-NHCOR_{10}$, $-NH(CH_2)_nOR_{10}$ avec R_{10} et R_{11} étant chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié et n compris entre 0 et 6, soit un groupe cyclo(C_3-C_8)alkyle.

Les composés de l'invention possèdent 3 centres asymétriques. La configuration préférentielle du groupe pipéridinyle est [2*R*, 4*R*].

La configuration préférée de la partie acide aminé centrale



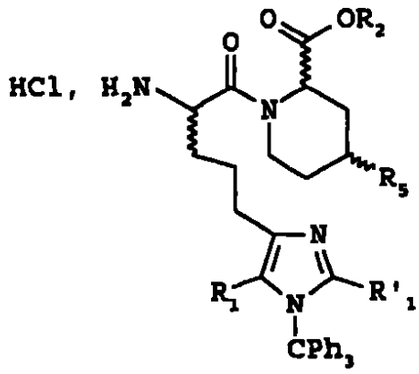
est [*S*].

Les composés de l'invention peuvent exister sous forme de racémates ou d'énantiomères purs ou de mélange d'énantiomères. Ils peuvent également exister sous forme de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.
Toutes ces formes font partie de l'invention.

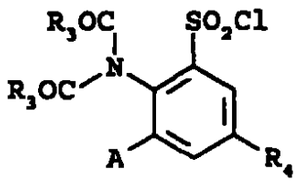
Dans les schémas qui suivent le groupe $-CPh_3$ représente le groupe triphénylméthyle.

Selon l'invention les composés de formule (I) peuvent être synthétisés selon le schéma 1.
On fait réagir un composé de formule (II) dans laquelle R_1 et R'_1 représentent chacun soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4)alkyle et R_2 et R_5 sont tels que définis précédemment avec un composé de formule (III) dans laquelle A représente soit un groupe phényle, pyrimidinyle, thiazolyle, thiényle, pyridinyle ou furyle, les dits groupes pouvant être substitués comme ci-dessus et R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment, dans un solvant

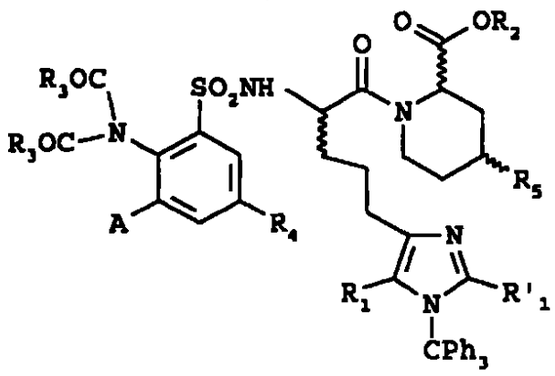
Schéma 1



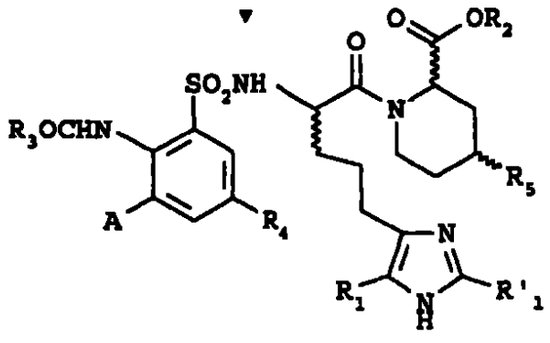
(II)



(III)



(IV)



(I)

aprotique tel que le dichlorométhane en présence d'une base comme la triéthylamine et on obtient un composé de formule (IV) que l'on traite par un mélange acide acétique:éthanol, acide acétique:eau ou acide acétique:tétrahydrofurane:eau à

la température de reflux.

Dans une variante de l'invention illustrée par le schéma 2, on peut faire réagir un composé de formule (II) avec un composé de formule (V) dans laquelle A représente soit un groupe phényle, pyrimidinyle, thiazolyle, thiényle, pyridinyle ou furyle, les dits groupes pouvant être substitués comme ci-dessus, soit un groupe cyclo(C_5-C_8)alkyle et R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment, dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane en présence d'une base comme la triéthylamine et on obtient un composé de formule (VI) que l'on traite par un mélange acide acétique:éthanol, acide acétique:eau ou acide acétique:tétrahydrofurane:eau à la température de reflux.

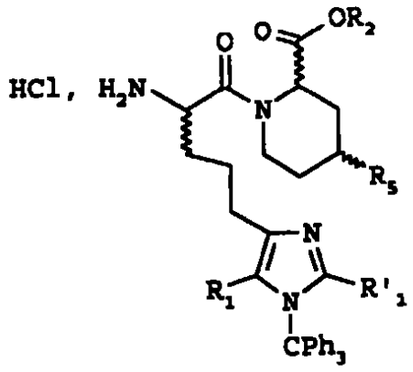
Lorsqu'on désire obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R_1 et/ou R'_1 représentent un atome d'halogène, alors on traite le composé de formule (I) correspondant dans laquelle R_1 et/ou R'_1 représentent un atome d'hydrogène par un agent d'halogénation comme par exemple le *N*-bromosuccinimide ou le *N*-chlorosuccinimide dans un solvant tel que le diméthylformamide.

Si l'on souhaite obtenir un composé de formule (I) dans laquelle R_4 est un atome d'hydrogène, alors on peut soumettre le composé de formule (I) correspondant dans laquelle R_4 est un atome d'halogène à une hydrogénolyse.

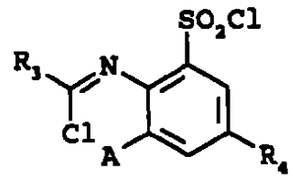
Les composés de départ sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature ou peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier.

Ainsi les composés de formule (II) sont préparés selon une méthode analogue à celle décrite dans la demande de brevet européen EP 0643047.
Certains composés de formule (III) sont décrits dans la

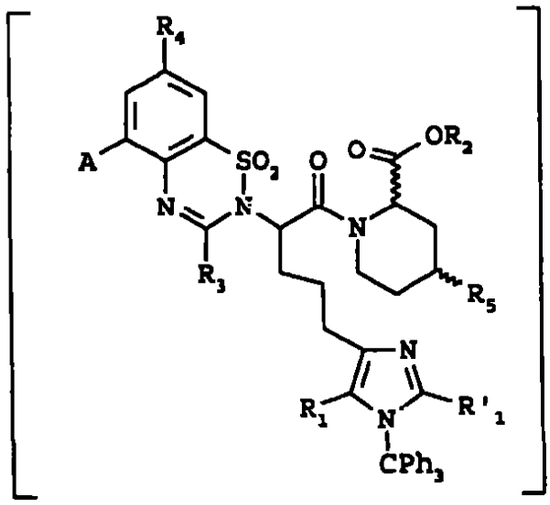
Schéma 2



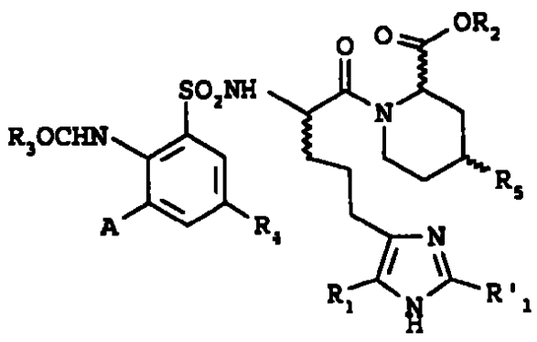
(II)



(V)



(VI)



(I)

demande de brevet européen EP 0718307, les autres sont préparés à partir des composés décrits dans la demande de brevet européen EP 0713865.

Les composés de formule (V) sont préparés à partir des composés décrits dans la demande de brevet européen EP 0713865.

Les exemples 1 à 6 qui suivent illustrent la préparation de quelques composés de formule (II) ; les exemples 7 à 12 illustrent la préparation de quelques composés de formule (I) selon l'invention.

Les microanalyses et les spectres IR et RMN confirment la structure des composés obtenus.
Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux du tableau donné plus loin qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.
Les rapports entre parenthèses représentent le rapport (acide:base).

BNSDOCID. <FR_ 2771094A1 I >

Exemple 1

chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2,2-diméthylpropyle

1.1 chlorhydrate de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2,2-diméthylpropyle

1.1.1. (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-1,2-dicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle)

A une solution de 5,5 g (19,2 mmoles) de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-1,2-dicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-éthyle dans un mélange de 18 ml de méthanol et 2 ml d'eau, on ajoute à 0 °C, 1,61 g (38,4 mmoles) d'hydroxyde de lithium hydraté. On laisse la température du milieu revenir à la température ambiante et on poursuit l'agitation pendant 18 heures à cette température. On refroidit de nouveau le milieu réactionnel à 0 °C, on l'acidife à pH = 2 par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N puis on extrait par 2 fois 150 ml d'acétate d'éthyle. On rassemble les phases organiques, on les lave par 100 ml d'une solution concentrée de chlorure de sodium et on sèche sur sulfate de magnésium. On filtre et on concentre sous pression réduite.
On obtient 4,8 g de produit sous forme d'une poudre blanche.
Point de fusion = 82-86 °C
Rendement = 98 %

1.1.2. (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-1,2-dicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-(2,2-diméthylpropyle)

A une solution de 1,28 g (5 mmoles) de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-1,2-dicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle), 0,06 g (0,5 mmole) de 4-diméthylaminopyridine et 2,64 g (30 mmoles) de 2,2-diméthylpropan-1-ol dans 5 ml de dichlorométhane, on ajoute à 0 °C sous azote une solution de 1,08 g (5,25 mmoles) de 1,3-dicyclohexylcarbodiimide dans 2 ml de dichlorométhane. On laisse la température du milieu revenir à la température ambiante et on poursuit l'agitation pendant 18 heures à cette température. On concentre le mélange sous pression réduite. On reprend le résidu dans 100 ml d'éther, on filtre sur

fritté et on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange cyclohexane:acétate d'éthyle (95:5). On obtient 1,53 g de produit sous forme d'une huile.
Rendement = 93 %

1.1.3. chlorhydrate de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2,2-diméthylpropyle

On traite par un courant d'acide chlorhydrique gazeux à 0 °C pendant 5 minutes une solution de 1,5 g (4,6 mmoles) de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-1,2-dicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-(2,2-diméthylpropyle) dans 50 ml de benzène. On laisse le mélange sous agitation pendant 2 heures à cette température, on laisse la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante, on poursuit l'agitation pendant 2 heures et on concentre sous pression réduite.
On obtient 1,2 g de produit sous forme d'une huile visqueuse que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.
Rendement = 100 %

1.2. chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2,2-diméthylpropyle

1.2.1 [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-[[(1,1-diméthyléthoxy)-carbonyl]amino]-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2,2-diméthylpropyle

A une solution de 0,49 g (1,9 mmoles) de chlorhydrate de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2,2-diméthylpropyle, 0,92 g (1,7 mmoles) d'acide (*S*)-α-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-pentanoïque et de 0,74 ml (4,3 mmoles) de *N*,*N*-diisopropyléthylamine dans 8 ml de dichlorométhane, on ajoute par petites quantités à 0 °C sous atmosphère d'azote 0,71 g (1,9 mmoles) d'hexafluorophosphate de *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tétraméthyluronium. On laisse la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante, on

poursuit l'agitation pendant 18 heures à cette température et on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu par 100 ml d'acétate d'éthyle, on lave successivement par 50 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N, 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol (95:5).
On obtient 1,25 g de produit sous forme d'une huile visqueuse.
Rendement = 96 %

1.2.2. chlorhydrate de [2*R*-[1(S), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2,2-diméthylpropyle

On traite par un courant d'acide chlorhydrique gazeux à 0 °C pendant 5 minutes une solution de 1,25 g (1,67 mmoles) de [2*R*-[1(S), 2α, 4β]]-1-[2-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2,2-diméthylpropyle dans 50 ml de benzène. On laisse le mélange sous agitation pendant 2 heures à cette température, on laisse la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante, on poursuit l'agitation pendant 1 heure et on concentre sous pression réduite.
On obtient 1,47 g de produit sous forme d'une poudre blanche que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.
Rendement = 100 %
Point de fusion = 170-175 °C

BNSDOCID <FR 2771094A1 | >

Exemple 2

chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-phényléthyle

2.1 chlorhydrate de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-phényléthyle

2.1.1. (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-1,2-dicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-(2-phényléthyle)

A une solution de 0,772 g (3 mmoles) de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-1,2-dicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) dans 45 ml de dichlorométhane, on ajoute à 0 °C, sous azote, 0,43 ml (3,6 mmoles) de benzèneéthanol, 0,83 ml (6 mmoles) de triéthylamine et 1,3 g (3 mmoles) d'hexafluorophosphate de [(benzotriazol-1-yl)oxy]tris(diméthylamino)phosphonium. On laisse la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante et on poursuit l'agitation pendant 6 heures à cette température. On ajoute 45 ml d'une solution saturée en chlorure de sodium et on extrait la phase aqueuse par de l'acétate d'éthyle. On recueille la phase organique, on la lave deux fois avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N, avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et deux fois avec une solution saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium et on évapore sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane:acétate d'éthyle (7:3).
On obtient 0,7 g de produit sous forme d'une huile visqueuse.
Rendement = 70 %

2.1.2. chlorhydrate de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-phényléthyle

On traite par un courant d'acide chlorhydrique gazeux à 0 °C pendant 5 minutes une solution de 0,7 g (1,93 mmoles) de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-1,2-dicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-(2-phényléthyle) dans 75 ml de toluène puis on suit le mode opératoire décrit dans l'exemple 1.1.3.
On obtient 0,5 g de produit sous forme d'une huile visqueuse

BNSDOCID <FR_ 2771094A1 | >

que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.
Rendement = 100 %

2.2. chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-phényléthyle

2.2.1. [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-[[(1,1-diméthyléthoxy)-carbonyl]amino]-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-phényléthyle

On prépare le produit selon le mode opératoire de l'exemple 1.2.1 à partir de 0,444 g (1,7 mmoles) de chlorhydrate de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-phényléthyle et de 0,916 g (1,7 mmoles) d'acide (*S*)-α-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-pentanoïque.
On obtient 1,3 g de produit sous forme d'un solide blanc que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.
Rendement = 100 %
Point de fusion = 77 °C

2.2.2. chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-phényléthyle

On traite par un courant d'acide chlorhydrique gazeux à 0 °C pendant 5 minutes une solution de 0,935 g (1,4 mmoles) de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-phényléthyle dans 50 ml de toluène. On laisse la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante, on poursuit l'agitation pendant 4 heures à cette température et on évapore sous vide.
On obtient 1 g de produit sous forme d'une poudre blanche que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.
Rendement = 100 %
Point de fusion = 110 °C

BNSDOCID <FR 2771094A1 | >

Exemple 3

chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de cyclopentyle

3.1 chlorhydrate de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de cyclopentyle

3.1.1. (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-1,2-dicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-cyclopentyle

A une solution de 1,7 g (6,6 mmoles) de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-1,2-dicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle), 0,08 g (0,6 mmole) de 4-diméthylaminopyridine et 1,79 ml (19,8 mmoles) de cyclopentanol dans 30 ml de dichlorométhane, on ajoute à 0 °C sous azote une solution de 1,49 g (7,8 mmoles) de 1,3-dicyclohexylcarbodiimide. On laisse la température du milieu revenir à la température ambiante et on poursuit l'agitation pendant 12 heures à cette température. On filtre le précipité obtenu et on le lave par 20 ml de dichlorométhane. On récupère le filtrat et on le rince successivement avec 2 fois 50 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,5 N, 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, on filtre et on concentre sous vide. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange cyclohexane:acétate d'éthyle (95:5).

On obtient 1,16 g de produit.

Rendement = 78 %

3.1.2. chlorhydrate de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de cyclopentyle

On traite par un courant d'acide chlorhydrique gazeux à 0 °C pendant 20 secondes une solution de 1,16 g (5,15 mmoles) de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-1,2-dicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-cyclopentyle dans 20 ml de benzène. On laisse la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante, on poursuit l'agitation pendant 3 heures à cette température et on concentre sous

vide. On triture le résidu dans 20 ml d'éther et on filtre. On obtient 1 g de produit sous forme de chlorhydrate.
Rendement = 86 %

3.2. chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de cyclopentyle

3.2.1 [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-[[(1,1-diméthyléthoxy)-carbonyl]amino]-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de cyclopentyle

A une solution de 1 g (4,43 mmoles) de chlorhydrate de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-cyclopentyle, 2,39 g (4,43 mmoles) d'acide (*S*)-α-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-pentanoïque et de 2,3 ml (13,3 mmoles) de N,N-diisopropyl-éthylamine dans 28 ml de dichlorométhane, on ajoute par petites quantités à 0 °C sous atmosphère d'argon 1,85 g (4,87 mmoles) d'hexafluorophosphate de *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N'*,*N'*-tétraméthyluronium. On laisse la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante, on poursuit l'agitation pendant une nuit à cette température et on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu par de l'acétate d'éthyle, on lave successivement par 2 fois 200 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N, puis par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice en éluant par de l'acétate d'éthyle.
On obtient 2,8 g de produit.
Rendement = 85 %

3.2.2. chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de cyclopentyle

On traite par un courant d'acide chlorhydrique gazeux à 0 °C

une solution de 2,8 g (3,75 mmoles) de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl] amino]-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de cyclopentyle dans 75 ml de benzène. On laisse le mélange sous agitation pendant 2 heures à cette température, on laisse la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante, on poursuit l'agitation pendant 3 heures et on concentre sous pression réduite.

On obtient 2,65 g de produit sous forme de chlorhydrate.
Rendement = 100 %

Exemple 4

chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de cyclohexyle

4.1 (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de cyclohexyle

On prépare le composé à partir de 753 mg (2,9 mmoles) de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-1,2-dicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle), de 0,3 ml (9,61 mmoles) d'hexanol et de 0,764 ml (4,4 mmoles) de *N*,*N*-diisopropyléthylamine selon le mode opératoire décrit en 2.1.

On obtient 0,527 g de produit.
Rendement = 76 %

4.2. chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de cyclohexyle

4.2.1 [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-[[(1,1-diméthyléthoxy)-carbonyl]amino]-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de cyclohexyle

On prépare le produit à partir de 0,474 g (1,98 mmoles) de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de cyclohexyle, et de 1,07 g (1,98 mmoles) d'acide (*S*)-α-[[(1,1-diméthyl-éthoxy)carbonyl]amino]-5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-

imidazole-4-pentanoïque selon le mode opératoire décrit en 1.2.1. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane/méthanol (99:1)

On obtient 0,952 g de produit.

Rendement = 63 %

4.2.2. chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de cyclocyclohexyle

On traite par un courant d'acide chlorhydrique gazeux à 0 °C une solution de 0,952 g (1,25 mmoles) de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de cyclohexyle dans les conditions décrites en 2.2.2.

On utilise le produit tel quel dans l'étape suivante.

Rendement = quantitatif

Exemple 5

chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-phénoxyéthyle

5.1 chlorhydrate de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-phénoxyéthyle

5.1.1. (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-1,2-dicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-(2-phénoxyéthyle)

On prépare le produit à partir de 0,566 g (2,2 mmoles) de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-1,2-dicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-phénoxyéthanol selon le mode opératoire décrit en 2.1.1.

On obtient 0,72 g de produit.

Rendement = 87 %

5.1.2. chlorhydrate de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-phénoxyéthyle

On traite par un courant d'acide chlorhydrique gazeux 0,72 g

(1,9 mmoles) de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-1,2-dicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-(2-phénoxyéthyle) selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1.1.3.
On obtient 0,65 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.
Rendement = 100 %

5.2. chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-phénoxyéthyle

5.2.1 [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-[[(1,1-diméthyléthoxy)-carbonyl]amino]-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-phénoxyéthyle

On prépare le produit à partir de 0,596 g (1,9 mmoles) de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-phénoxyéthyle, et de 1 g (1,9 mmoles) d'acide (*S*)-α-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-pentanoïque selon le mode opératoire décrit en 1.2.1.
On obtient 1,1 g de produit.
Rendement = 73 %

5.2.2. chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-phénoxyéthyle

On traite par un courant d'acide chlorhydrique gazeux à 0 °C une solution de 1,1 g (1,4 mmoles) de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-phénoxyéthyle dans les conditions décrites en 1.2.2.
On obtient 0,88 g de produit.
Rendement = 88 %

Exemple 6

chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-(2-méthoxyéthoxy)éthane

6.1 chlorhydrate de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-(2-méthoxyéthoxy)éthyle

6.1.1. (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-1,2-dicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-[2-(2-méthoxyéthoxy)éthyle]

On prépare le produit à partir de 0,772 g (3 mmoles) de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-1,2-dicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-(2-méthoxyéthoxy)éthanol selon le mode opératoire décrit en 2.1.1.

On obtient 0,8 g de produit.

Rendement = 75 %

6.1.2. chlorhydrate de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-(2-méthoxyéthoxy)éthyle

On traite par un courant d'acide chlorhydrique gazeux 0,804 g (2,23 mmoles) de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-1,2-dicarboxylate de 1-(1,1-diméthyléthyle) et de 2-[2-(2-méthoxyéthoxy)éthyle] selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 2.1.2.

On obtient 0,656 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

Rendement = 100 %

6.2. chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-(2-méthoxyéthoxy)éthyle

6.2.1 [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-[[(1,1-diméthyléthoxy)-carbonyl]amino]-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-(2-méthoxyéthoxy)éthyle

On prépare le produit à partir de 0,656 g (2,22 mmoles) de chlorhydrate de (2*R*-*trans*)-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-(2-méthoxyéthoxy)éthyle et de 1,2 g (2,22 mmoles) d'acide

(*S*)-α-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-pentanoïque selon le mode opératoire décrit en 1.2.1.
On obtient 1,5 g de produit.
Rendement = 88 %

6.2.2. chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-(2-méthoxyéthoxy)éthyle

On traite par un courant d'acide chlorhydrique gazeux à 0 °C une solution de 1,5 g (1,92 mmoles) de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-(2-méthoxyéthoxy)éthyle dans les conditions décrites en 1.2.2.
On obtient 1,37 g de produit.
Rendement = 100 %

Exemple 7 (composé n° 1)
chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-4-éthyl-1-[5-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1-oxo-2-[[[2-[(1-oxopropyl)amino]-3-thién-2-ylphényl]sulfonyl]amino]pentyl]pipéridine-2-carboxylate de 2,2-diméthylpropyle (1:1)

7.1. chlorure de 2-[(1-chloropropylidène)amino]-3-thién-2-ylbenzènesulfonyle

A un mélange de 3,8 g (15 mmoles) d'acide 2-amino-3-(thién-2-yl)benzènesulfonique et de 4 ml (49,5 mmoles) de pyridine dans 30 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte à 0 °C, 2,86 ml (33 mmoles) de chlorure de propionyle. On laisse le milieu réactionnel sous agitation pendant 5 heures à cette température puis on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu par 40 ml de dichlorométhane, on ajoute par petites quantités 7,8 g (37,5 mmoles) de pentachlorure de phosphore et on laisse le mélange sous agitation pendant 1 heure à 0 °C puis pendant 2 heures à la température ambiante. On ajoute 200 ml d'éther au milieu réactionnel, on filtre, on lave le filtrat successivement avec 2 fois 200 ml

d'eau glacée et 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur Florisil® en éluant rapidement par de l'éther.
On obtient 3,18 g de produit après cristallisation dans le pentane.
Rendement = 61 %
Point de fusion = 74 °C

7.2. chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-4-éthyl-1-[5-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1-oxo-2-[[[2-[(1-oxopropyl)amino]-3-thién-2-ylphényl]sulfonyl]amino]pentyl]pipéridine-2-carboxylate de 2,2-diméthylpropyle (1:1)

A une solution de 1,14 g (1,7 mmoles) de chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2,2-diméthylpropyle et de 0,59 g (1,7 mmoles) de chlorure de 2-[(1-chloropropylidène)amino]-3-thién-2-ylbenzènesulfonyle dans 8 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte sous azote 0,78 ml (5,6 mmoles) de triéthylamine. On laisse le mélange pendant 5 heures à 0 °C puis on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu par 100 ml d'acétate d'éthyle, on lave successivement par 50 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N, 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on concentre sous pression réduite.
On obtient 1,5 g de produit sous forme d'une huile que l'on met en solution dans un mélange de 20 ml d'eau et 60 ml d'acide acétique et on chauffe le mélange à la température de reflux pendant 7 heures puis on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu dans 40 ml d'acide chlorhydrique 0,1 N dans le propan-2-ol et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne RP 18 en éluant par un mélange acétonitrile:acide chlorhydrique 0,01 N (3:7).
On obtient 0,71 g de produit sous forme de chlorhydrate.
Rendement = 57 %

BNSDOCID <FR 2771094A1 | >

Point de fusion = 99-103 °C
$[\alpha]_D^{20}$= + 120 ° (c = 0,2 ; méthanol)

Exemple 8 (composé n° 2)
chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-4-éthyl-1-[5-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1-oxo-2-[[[2-[(1-oxopropyl)amino]-3-thién-2-ylphényl]sulfonyl]amino]pentyl]pipéridine-2-carboxylate de 2-phényléthyle (1:1)

8.1. [2*R*-[1(*S*), 2α, 4ß]]-1-[2-(3-éthyl-1,1-dioxo-5-thién-2-yl-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl)-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de phényléthyle

On dissout 0,487 g (1,4 mmoles) de chlorure de 2-[(1-chloropropylidène)amino]-3-thién-2-ylbenzènesulfonyle dans 5 ml de dichlorométhane. A 0 °C sous atmosphère d'azote, on ajoute 1 g (1,4 mmoles) de chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-phényléthyle dans 5 ml de dichlorométhane, puis goutte à goutte 0,58 ml (4,2 mmoles) de triéthylamine. On laisse le milieu réactionnel sous agitation à cette température puis on poursuit l'agitation pendant 2 heures à la température ambiante et on évapore sous pression réduite. On reprend le résidu par de l'acétate d'éthyle et on lave cette solution successivement par une solution d'acide chlorhydrique 1 N, une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis par une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium et on concentre sous pression réduite. On obtient 1,3 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.
Rendement = quantitatif
Point de fusion = 120 °C

8.2. chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-4-éthyl-1-[5-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1-oxo-2-[[[2-[(1-oxopropyl) amino]-3-thién-2-ylphényl]sulfonyl]amino]pentyl]pipéridine-2-carboxylate de 2-phényléthyle (1:1)

On chauffe à 100 °C pendant 4 heures 1,3 g (1,4 mmoles) de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4ß]]-1-[2-(3-éthyl-1,1-dioxo-5-thién-2-yl-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl)-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de phényléthyle dans un mélange de 13 ml d'acide acétique et 13 ml d'eau. On laisse refroidir le milieu réactionnel à la température ambiante et on concentre sous pression réduite. On ajoute 5 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique et on évapore à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un gradient d'acétonitrile 5 % à 100 % et on lyophilise le produit. On purifie de nouveau par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un gradient d'acétonitrile 5 % à 40 %.

On obtient 0,549 g de produit sous forme de chlorhydrate.

Rendement = 54 %

Point de fusion = 124 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = + 143 ° (c = 0,1 ; méthanol)

Exemple 9 (composé n° 6)

chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-4-éthyl-1-[5-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1-oxo-2-[[[2-[(1-oxopropyl) amino]-3-thién-2-ylphényl]sulfonyl]amino]pentyl]pipéridine-2-carboxylate de cyclopentyle (1:1)

On prépare ce produit selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 7 à partir de 1,52 g (2,2 mmoles) de chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de cyclopentyle et de 0,773 g (2,1 mmoles) de chlorure de 2-[(1-chloropropylidène)amino]-3-thién-2-ylbenzènesulfonyle.

On obtient 0,726 produit sous forme de base.

On prépare le chlorhydrate dans des conditions classiques connues de l'homme du métier.

On obtient 0,733 g de produit sous forme de chlorhydrate.
Rendement = 47 %
Point de fusion = 129 °C
$[\alpha]_D^{20}$ = + 60 ° (c = 0,2 ; méthanol)

Exemple 10 (composé n° 7)
chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-4-éthyl-1-[5-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1-oxo-2-[[[2-[(1-oxopropyl) amino]-3-thién-2-ylphényl]sulfonyl]amino]pentyl]pipéridine-2-carboxylate de cyclohexyle (1:1)

On prépare ce produit selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 7 à partir de 0,866 g (1,25 mmoles) de chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de cyclohexyle et de 0,438 g (1,25 mmoles) de chlorure de 2-[(1-chloropropylidène)amino]-3-thién-2-ylbenzènesulfonyle.
On obtient 0,352 g de produit sous forme de base.
On prépare le chlorhydrate dans des conditions classiques connues de l'homme du métier.
On obtient 0,37 g de produit sous forme de chlorhydrate.
Rendement = 40 %
Point de fusion = 129 °C
$[\alpha]_D^{20}$ = + 122,5 ° (c = 0,2 ; méthanol)

Exemple 11 (composé n° 8)
chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-4-éthyl-1-[5-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1-oxo-2-[[[2-[(1-oxopropyl)amino]-3-thién-2-ylphényl]sulfonyl]amino]pentyl]pipéridine-2-carboxylate de 2-phénoxyéthyle (1:1)

On prépare ce produit selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 8 à partir de 0,88 g (1,2 mmoles) de chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-phénoxyéthyle et de 0,417 g (1,2 mmoles) de chlorure de 2-[(1-chloropropylidène)amino]-3-thién-2-ylbenzènesulfonyle.

On obtient 0,36 g de produit sous forme de chlorhydrate.
Rendement = 38 %
Point de fusion = 120 °C
$[\alpha]_D^{20}$ = + 99 ° (c = 0,1 ; méthanol)

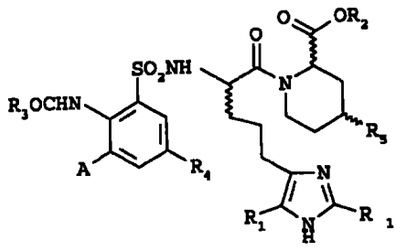
Exemple 12 (composé n° 9)
chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-4-éthyl-1-[5-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1-oxo-2-[[[2-[(1-oxopropyl)amino]-3-thién-2-ylphényl]sulfonyl]amino]pentyl]pipéridine-2-carboxylate de 2-(2-méthoxyéthoxy)éthyle (1:1)

On prépare ce produit selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 8 à partir de 1 g (1,4 mmoles) de chlorhydrate de [2*R*-[1(*S*), 2α, 4β]]-1-[2-amino-5-[5-méthyl-1-(triphényl-méthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine-2-carboxylate de 2-(2-méthoxyéthoxy)éthyle et de 0,5 g (1,4 mmoles) de chlorure de 2-[(1-chloropropylidène)amino]-3-thién-2-ylbenzènesulfonyle.
On obtient 0,36 g de produit sous forme de chlorhydrate.
Rendement = 34 %
Point de fusion = 85 °C
$[\alpha]_D^{20}$ = + 109 ° (c = 0,1 ; méthanol)

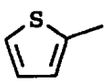
BNSDOCID <FR 2771094A1 | >

BNSDOCID: FR 2771094 I

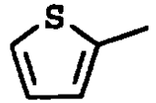
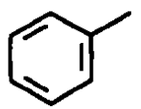
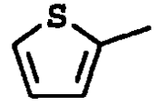
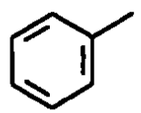
Tableau



(I)

N	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	A	Sel	F (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
1	CH_3	$-CH_2C(CH_3)_3$	$CH2CH_3$	H	CH_2CH_3		HCl (1 1)	99 103	+ 120

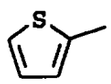
BNSDOCID <FR 2771094A1 I>

N°	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	A	Sel	F (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
2	$-CH_3$	$-(CH_2)_2C_6H_5$	$-CH_2CH_3$	-H	$-CH_2CH_3$		HCl (1:1)	124	+ 143
3	$-CH_3$	$-(CH_2)_3C_6H_5$	$-CH_3$	-H	$-CH_2CH_3$		HCl (1:1)	110	+ 96,4
4	$-CH_3$	$-(CH_2)_3C_6H_5$	$-CH_2CH_3$	-H	$-CH_2CH_3$		HCl (1:1)	95	+ 120
5	$-CH_3$	$-cC_5H_9$	$-CH_2CH_3$	-H	$-CH_2CH_3$		HCl (1:1)	138-144	+ 104

EMBODOCID: FR 2771094A1

N°	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	A	Sel	F (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
6	CH_3	cC_5H_9	CH_2CH_3	H	CH_2CH_3		HCl (1 1)	129	+ 60
7	CH_3	cC_6H_{11}	CH_2CH_3	H	CH_2CH_3		HCl (1 1)	129	+ 122 5
8	CH_3	$-(CH_2)_2OC_6H_5$	CH_2CH_3	H	CH_2CH_3		HCl (1 1)	120	+ 99

BNSDOCID FR 2771094A

N	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	A	Sel	F (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
9	CH_3	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$	CH_2CH_3	H	CH_2CH_3		HCl (1 1)	85	+ 109

Légende du tableau

dans la colonne R_2

cC_5H_9 représente un groupe cyclopentyle cC_6H_{11} un groupe cyclohexyle et C_6H_5 représente un groupe phényle

dans la colonne Sel

HCl correspond à un chlorhydrate et le rapport entre parenthèse est le rappport (acide base)

dans la colonne $[\alpha]_D^{20}$

c = 0 2 méthanol sauf pour les composés 2 4 8 (c = 0 1 méthanol) 3 (c = 0 25 méthanol)

2771094

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'études pharmacologiques qui ont mis en évidence leurs propriétés antithrombotiques et leur intérêt comme substances à activité thérapeutique.

1. Détermination des constantes d'inhibition (Ki) vis à vis de la thrombine

Sur une microplaque de 96 puits, on dépose dans chaque puits 25 µl d'une solution de composé à tester (on étudie 7 concentrations), 50 µl d'une solution de substrat chromogène (on étudie 2 concentrations ; S2238 Chromogénix™) en solution dans du tampon Tris à pH 7,5 (Tris 50 mM, NaCl 100 mM et BSA 0,1 %) et finalement 25 µl d'une solution de thrombine à 300 U/ml. On suit la libération de 4-nitroaniline à 405 nm à l'aide d'un lecteur de plaques.
On détermine le K_i par la méthode de Dixon.
Les composés de l'invention sont des inhibiteurs de la thrombine et leur K_i est compris entre 0,001 et 100 µM.

2. Coagulation du plasma de rat par la thrombine humaine ex-vivo

On traite des rats mâles CD pesant 150 à 200 g avec le composé à tester ou avec le véhicule, par voie i.v., orale ou sous-cutanée. Ensuite on anesthésie les animaux au Nembutal™ (60 mg/kg ; 0,1 ml/kg), on prélève le sang sur du citrate trisodique à 3,8% (1 vol/9 vol de sang) au niveau du sinus rétro-orbital et on prépare le plasma par centrifugation à 3600 g pendant 15 minutes à la température ambiante. On incube alors à 37 °C, 200 µl de plasma avec 200 µl d'une solution de thrombine humaine, la concentration finale en thrombine humaine étant de 0,75 unités NIH/ml et on note le temps de coagulation. L'effet anticoagulant est exprimé par la dose qui augmente le temps de coagulation de 100 %.
Ils inhibent la coagulation du plasma de rat à des doses de 0,01 à 5 mg/kg i.v. Ils sont également actifs par les voies orale et sous-cutanée.

3. Agrégation des plaquettes de lapin induite par la thrombine humaine.

On prélève le sang par ponction cardiaque sur du citrate trisodique à 3,8 % (1 vol/9 vol de sang). On le centrifuge à 250 g pendant 10 minutes. On prélève le plasma riche en plaquettes (P_3P) ainsi obtenu et on réalise la numération des plaquettes.

Au P_3P, on ajoute 2 ng/ml de prostacycline en solution dans du tampon tris à pH 9,0 glacé. On centrifuge à 110 g, pendant 10 minutes et on décante. On ajoute à nouveau de la prostacycline, en solution dans de l'hydroxyde de sodium 50 mM à pH 12, de manière à avoir une concentration finale de 200 ng/ml. On centrifuge à nouveau le P_3P à 800 g pendant 10 minutes. On élimine le plasma pauvre en plaquettes et on met le culot en suspension dans un volume de tyrode contenant 200 ng/ml de prostacycline, volume égal au volume initial de P_3P. On centrifuge cette suspension à 800 g pendant 10 minutes. On recommence une seconde fois et dans les mêmes conditions, la mise en suspension du culot et la centrifugation. On remet le culot final en suspension dans une solution de tyrode sans prostacycline et on laisse au repos pendant 2 heures pour permettre l'élimination complète de la prostacycline. On induit l'agrégation de ces plaquettes avec de la thrombine humaine à la concentration finale de 0,3 unités NIH/ml. On enregistre les variations de densité optique au moyen d'un agrégomètre à 4 canaux. On ajoute le composé à tester ou son véhicule à la suspension de plaquettes (volume maximal ajouté de 3 µl), 2 minutes avant l'addition de thrombine. On détermine la concentration qui inhibe l'agrégation de 50 % (CI_{50}).

Les composés de l'invention peuvent être utiles dans toutes les indications cliniques liées à la thrombose ou dans celles où des complications thrombotiques pourraient intervenir.

A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes appropriées à l'administration orale, parentérale ou intraveineuse, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions ou solutions buvables ou injectables,

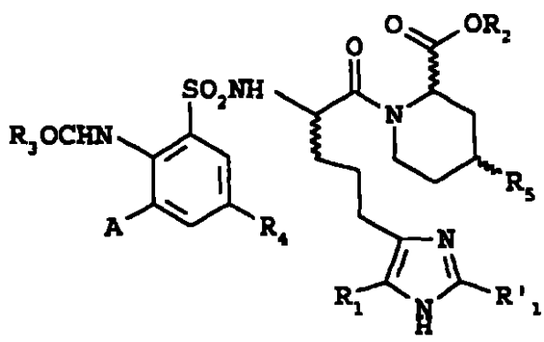
BNSDOCID <FR 2771094A1 | >

etc. en association avec des excipients convenables. Toutes ces formes sont dosées pour permettre une administration de 1 à 1000 mg par jour et par patient, en une ou plusieurs doses.

BNSDOCID: <FR 2771094A1 I >

Revendications

1. Composés de formule (I)



(I)

dans laquelle

R_1 et R'_1 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre, soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit un groupe (C_1-C_4)alkyle,

R_2 représente soit un groupe (C_5-C_8)alkyle droit ou ramifié, soit un groupe phényl(C_1-C_4)alkyle, soit un groupe méthoxy(C_1-C_4)alkyle, soit un groupe phénoxy(C_1-C_4)alkyle, soit un groupe cyclo(C_3-C_8)alkyle, soit un groupe $-(CH_2)_mO(CH_2)_pOCH_3$ où m et p sont égaux chacun indépendamment l'un de l'autre à 1 ou 2,

R_3 représente un groupe (C_1-C_7)alkyle droit ou ramifié,

R_4 représente soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène,

R_5 représente un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié et

A représente soit un groupe phényle, pyrimidinyle, thiazolyle thiényle, pyridinyle ou furyle, les dits groupes pouvant être éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié, (C_1-C_4)alcoxy droit ou ramifié, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, formyle, $-CH_2OR_{10}$, $-CH_2OCOR_{10}$, $-CH_2OCONR_{10}R_{11}$, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10}R_{11}$, nitro, $-NR_{10}R_{11}$, $-NHCOR_{10}$, $-NH(CH_2)_nOR_{10}$ avec R_{10} et R_{11} étant chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié et n compris entre 0 et 6, soit un groupe cyclo(C_3-C_8)alkyle,

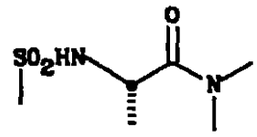
sous forme de racémates ou d'énantiomères purs ou de mélange

BNSDOCID <FR 2771094A1 | >

d'énantiomères et sous forme de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

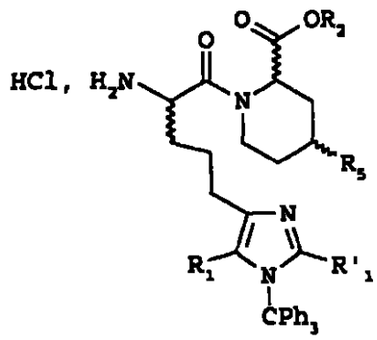
2. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que La configuration du groupe pipéridinyle est [2*R*, 4*R*].

3. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 caractérisés en ce que la configuration de la partie acide aminé centrale



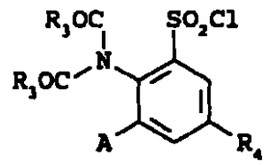
est [*S*].

4. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II)



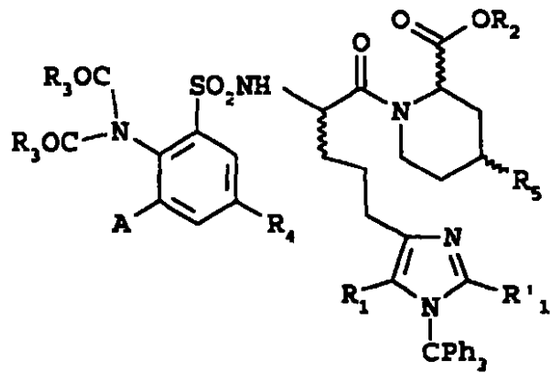
(II)

dans laquelle R_1 et R'_1 représentent chacun soit un atome d'hydrogène, soit un groupe $(C_1\text{-}C_4)$alkyle, R_2 représente soit un groupe $(C_5\text{-}C_8)$alkyle droit ou ramifié, soit un groupe phényl$(C_1\text{-}C_4)$alkyle, soit un groupe méthoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyle, soit un groupe phénoxy$(C_1\text{-}C_4)$alkyle, soit un groupe cyclo$(C_3\text{-}C_8)$alkyle, soit un groupe $-(CH_2)_mO(CH_2)_pOCH_3$ où m et p sont égaux chacun indépendamment l'un de l'autre à 1 ou 2, et R_5 représente un groupe $(C_1\text{-}C_4)$alkyle droit ou ramifié, avec un composé de formule (III)



(III)

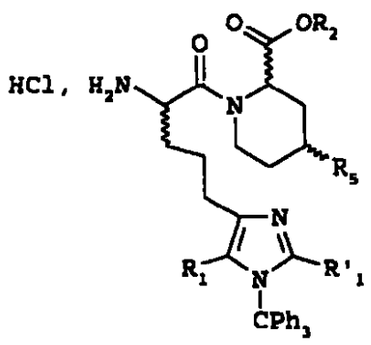
dans laquelle A représente soit un groupe phényle, pyrimidinyle, thiazolyle, thiényle, pyridinyle ou furyle, les dits groupes pouvant être éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les les atomes d'halogènes et les groupes (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié, (C_1-C_4)alcoxy droit ou ramifié, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, formyle, $-CH_2OR_{10}$, $-CH_2OCOR_{10}$, $-CH_2OCONR_{10}R_{11}$, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10}R_{11}$, nitro, $-NR_{10}R_{11}$, $-NHCOR_{10}$, $-NH(CH_2)_nOR_{10}$ avec R_{10} et R_{11} étant chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié et n compris entre 0 et 6 et R_3 et R_4 sont tels que définis dans la revendication 1 et on obtient un composé de formule (IV)



(IV)

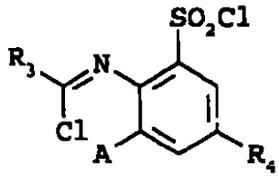
que l'on traite en milieu acide.

5. Procédé de préparation des composés selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II)



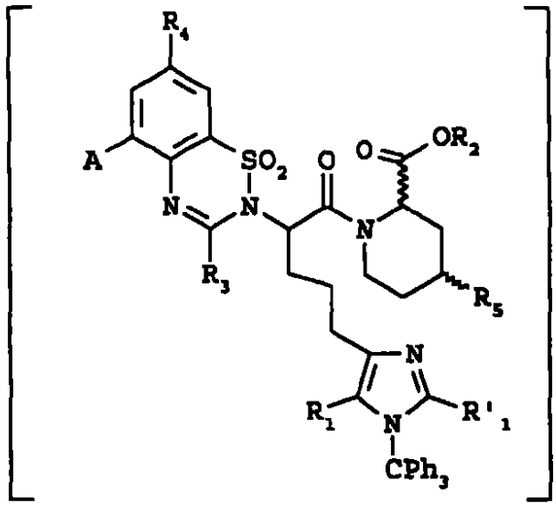
(II)

avec un composé de formule (V)



(V)

dans laquelle A représente soit un groupe phényle, pyrimidinyle, thiazolyle, thiényle, pyridinyle ou furyle, les dits groupes pouvant être éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié, (C_1-C_4)alcoxy droit ou ramifié, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, formyle, $-CH_2OR_{10}$, $-CH_2OCOR_{10}$, $-CH_2OCONR_{10}R_{11}$, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10}R_{11}$, nitro, $-NR_{10}R_{11}$, $-NHCOR_{10}$, $-NH(CH_2)_nOR_{10}$ avec R_{10} et R_{11} étant chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié et n compris entre 0 et 6, soit un groupe cyclo(C_5-C_8)alkyle et R_3 et R_4 sont tels que définis dans la revendication 1 et on obtient un composé de formule (VI)



(VI)

que l'on traite en milieu acide.

6. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.

7. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 en association avec tout excipient pharmaceutiquement acceptable.

2771094

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement national

FA 549365
FR 9714487

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,X, Y	EP 0 718 307 A (SYNTHELABO) 26 juin 1996 * le document en entier * ---	1-7
Y	EP 0 565 396 A (SYNTHELABO) 13 octobre 1993 * le document en entier * ---	1-7
Y	DE 44 24 828 A (THOMAE GMBH DR K) 18 janvier 1996 * le document en entier * -----	1-7

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)

C07K
A61K

1

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
7 juillet 1998	Groenendijk, M

EPO FORM 1503 03.82 (P0413)

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

.....
& : membre de la même famille, document correspondant

INFORME DE BÚSQUEDA

(19) REPÚBLICA FRANCESA

INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PARIS

(11) **Nº de publicación: 2 756 220**
(solo se debe usar para las solicitudes de reproducción)

(21) **Nº de registro nacional: 96 14485**

(51) Int Cl^6 : **B 60 B 3/12**

(12) **SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN** **A1**

(22) **Fecha de presentación:** 27.11.96
(30) **Prioridad:**

(43) **Fecha de puesta a la disposición del público de la solicitud:** 29.05.98 Boletín 98/22.

(56) **Lista de los documentos mencionados en el informe de búsqueda preliminar:** *consultar el final del presente fascículo*

(60) **Referencias a otros documentos nacionales relacionados:**

(71) **Solicitante(s):**
SOLLAC SOCIETÉ ANONYME – FR

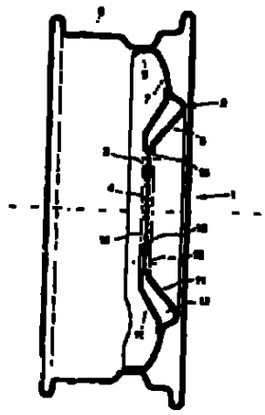
(72) **Inventor(es):** *NIMAL FRANCIS*

(73) **Titular(es):**

(74) **Apoderado(s):** USINOR SACILOR

(54) RUEDA PARA VEHÍCULO TERRESTRE DE MOTOR.

(57) Rueda para vehículo terrestre de motor que incluye un disco de rueda y un rin notablemente cilíndrico, estando constituido el disco de rueda por una parte central notablemente plana la cual incluye un asiento, un paso de eje y huecos que sirven para centrar y fijar la rueda en el buje del eje, una subida interna notablemente cónica, otra parte cónica invertida, terminándose la parte cónica invertida en un borde caído destinado a la unión del disco con el rin, que se caracteriza en que el disco está compuesto de dos coquillas yuxtapuestas formando al menos un cuerpo hueco de rigidez, situado al menos al nivel de la parte central.



Rueda para vehículo terrestre de motor

La presente invención se refiere a una rueda para vehículo terrestre de motor que comprende un disco de rueda y un rin notablemente cilíndrico, estando constituido el disco de rueda por una parte central notablemente plana, la cual incluye un asiento, un paso de eje y huecos que sirven para centrar y fijar la rueda en el buje del eje del vehículo, una subida interna notablemente cónica, otra parte cónica invertida, terminándose la parte cónica invertida en un borde caído destinado a la unión del disco con el rin,

Generalmente, los elementos de una rueda de vehículo terrestre de motor se obtienen mediante embutido y/o fluotorneado a partir de una chapa cortada redonda homogénea.

Las diferentes operaciones de troquelado dan, al final, un perfil de disco de rueda generalmente constituido por cinco zonas circulares concéntricas, las cuales son:

- la parte central, la cual sirva para fijar la rueda sobre el buje del eje del vehículo,
- la subida interna notablemente cónica,
- la parte cónica inversa, sobre la cual se sitúan huecos de aligeramiento,
- el borde caído por el cual generalmente se realiza la unión del disco de la rueda con el rin.

La realización de un disco de rueda a partir de una chapa cortada redonda única, homogénea, tiene como gran inconveniente no distribuir especialmente los espesores como uno quisiera. Por ejemplo, no se puede obtener propiedades físicas y mecánicas asociadas a las zonas las más solicitadas o también adelgazamientos en zonas de menores tensiones mecánicas. Cuando se analiza mecánicamente la rueda, aparece que durante

su funcionamiento, la zona más solicitada del disco de rueda es la parte central, siendo la zona menos solicitada de dicho disco el borde caído.

Las características de uso críticas que imponen las dimensiones estructurales de las ruedas son principalmente:

- la fatiga que se presenta preferiblemente en la parte central a la altura del ensamble con espárragos de la rueda sobre el buje, estando sometida la parte central, en las curvas efectuadas por el vehículo, a un par de flexión rotativa;
- la rigidez, en las mismas condiciones.

Generalmente, la destrucción de la rueda se hace a la altura del plano de atornilladura de la unión rueda-buje bajo la forma de fisuras de fatiga entre los huecos de los espárragos.

Por consiguiente, la destrucción se hace en la parte central, la cual sufre el par rotativo máximo ya que dicho par se ejerce sobre un ancho y una altura de incrustación reducida en la zona de ensamble de la rueda sobre el buje.

A título informativo, la relación del diámetro de la atornilladura con respecto al diámetro de rodamiento es, en promedio, del orden de 0.2 para ruedas de vehículo ligero de motor.

Se acentúa la vulnerabilidad en materia de fatiga a la altura de los huecos mismos, cuyos bordes son zonas de inicio de fisura.

Para obtener la mejor resistencia propia a la fatiga, estando dado el nivel de resistencia del metal, es claramente establecido, se determina el grosor de la lámina del disco de tal manera que pueda responder a las tensiones máximas de fatiga. Estas últimas solo tienen una influencia sobre cerca de una cuarta parte a una tercera parte de la superficie del disco. Entonces, el grosor de la lámina es sobreabundante en las partes restantes con respecto a las tensiones recibidas.

El cumplimiento de los requisitos técnicos implica buscar aceros cada vez más resistentes, los cuales sin embargo deben seguir siendo muy formables, por una parte para asegurar las características mecánicas de la parte central y, por otra parte, para asegurar la conformación del disco, el cual es fuertemente embutido.

El propósito de la invención consiste en asegurar un aligeramiento de la rueda mediante la realización de una caja de rigidez en las zonas del disco más solicitadas.

La invención tiene como objeto una rueda para vehículo terrestre de motor en la cual el disco está compuesto por dos coquillas yuxtapuestas que forman al menos un cuerpo hueco de rigidez situado al menos al nivel de la parte central.

Las otras características de la invención son:

- las coquillas están soldadas;
- el cuerpo hueco de rigidez forma un cajón;
- cada uno de los huecos de fijación de la rueda forma un tubo que atraviesa el cuerpo hueco que forma el cajón;
- los huecos de fijación tubulares están formados y centrados mediante presión en frío de un punzón cónico.
- La soldadura utilizada se elige entre: una soldadura eléctrica MIG, una soldadura LASER, una soldadura eléctrica mediante acercamiento-troquelado de las dos coquillas, una soldadura por puntos.

La descripción que sigue, así como las figuras anexas dadas a título de ejemplo no limitativo, permitirán entender mejor la invención.

La figura 1 es una vista en corte de una rueda de vehículo terrestre de motor según la invención.

Las figuras 2A y 2B son dos vistas en corte de dos fijaciones de la rueda sobre un buje, pasando el corte por el eje del espárrago.

La invención se refiere a una rueda 1 para un vehículo terrestre de motor que comprende, tal y como se representa en figura 1, un disco 2 de rueda y un rin 3 notablemente cilíndrico. El disco 2 de la rueda está constituido por una parte central 4 notablemente plana que comprende un asiento 5, el cual sirve para centrar y fijar la rueda 1 sobre un buje de un eje, una subida 6 interna notablemente cónica, unida a otra parte cónica invertida 7, terminándose la parte cónica invertida 7 con un borde caído 9. El borde caído 9 está destinado a unir el disco 2 con el rin 3. Según la invención, el disco 2 está constituido por al menos dos coquillas 10, 11 yuxtapuestas y ensambladas para constituir al menos un cuerpo hueco 12 en la o las zonas de la rueda mecánicamente más solicitadas.

Una coquilla llamada central 10, situada del lado del buje del vehículo, esta formada por embutido después de perforado, por una parte, del paso 14 del buje del eje y por otra parte de los huecos 15 para los espárragos. El embutido asegura formas de la manera que se realice:

- resaltes destinados al ensamble de las coquillas,
- huecos 15 con borde caído para el paso de los espárragos.

La perforación para el paso 14 del buje comprende un borde caído con un diámetro interno de cerca de 60 mm. El borde caído permite la junción mediante soldadura 16 de las dos coquillas entre si mismas. Las coquillas soldadas entre si forman un cuerpo hueco 12, un cajón que asegura, además de la rigidez, un medio de centrado y preposicionamiento de la rueda 1. La forma de cajón del cuerpo hueco 12 facilita la presentación y el centrado de la rueda sobre el buje.

La coquilla 11, la cual es un disco completo, colocada del lado externo del vehículo comprende, preferiblemente, las mismas formas embutidas que la

coquilla central 10, en complemento de sus formas habituales necesarias a la unión del disco con el rin 3.

Se ensambla y se suelda entre sí las dos coquillas 10, 11, siendo elegida la soldadura 16 entre:

- una soldadura eléctrica MIG por dentro de los huecos de atornilladura y del paso del buje,
- una soldadura LASER,
- una soldadura eléctrica por acercamiento troquelado de las dos coquillas, lo cual implica un desbarbado posterior de los mandrilados funcionales,
- una soldadura periférica por puntos.

La soldadura 16 trabaja en servicio, en cizallado, lo cual es muy favorable.

La constitución de un cuerpo hueco 12 ofrece una mucho mejor inercia en flexión. La rigidez mínima en flexión se conserva mientras que el nivel de tensión disminuye, lo cual permite reducir el grosor de la lámina para la realización del disco, efectuándose la ganancia en masa sobre la totalidad de las superficies.

El grosor de la lámina para la realización del disco, el cual es habitualmente de cerca de 4 mm, se puede reducir a cerca de 2.5 mm, lo cual aligera la masa del conjunto del disco en un 20 a 25%.

De manera ventajosa, los huecos 15, con el borde bombeado, soldados enfrente, forman cada uno un tubo que atraviesa el cuerpo hueco 12 formando cajón. Dentro del tubo, se puede incrustar un tornillo de cabeza hueca. El asiento de los espárragos de la rueda se obtiene mediante presión en frió de un punzón cónico, lo cual asegura el mínimo de asiento de cono y una geometría exacta del conjunto de los conos entre sí mismos.

Por otra parte, la forma notablemente tubular de los huecos 15 de fijación asegura una mayor superficie de contacto del espárrago sobre el disco, lo cual permite minimizar la presión de aplicación de dicho espárrago.

Para ello, se puede adaptar el paso del filete a la necesidad de disminuir el par.

Un ligero aumento del diámetro de los huecos 15 de fijación de la rueda y del espárrago permite, tal y como se representa en las figuras 2A y 2B, la utilización del tornillo de cabeza hueca 17 que reduce la masa de los espárragos y asegura el montaje y desmontaje de la rueda con la ayuda de una llave hexagonal corriente de seis lados. Además, la cabeza del espárrago está completamente incrustada dentro del grosor del cuerpo hueco 12.

La concepción de la rueda, según la invención, permite la supresión de los principios de destrucción por fatiga, ya que las partes sometidas a tensiones máximas ya no tienen bordes de lámina de canto cortado.

REIVINDICACIONES

1. Rueda para vehículo terrestre de motor que comprende un disco de rueda y un rin notablemente cilíndrico, estando constituido el disco de rueda por una parte central notablemente plana, la cual incluye un asiento, un paso de eje y huecos que sirven para centrar y fijar la rueda en el buje del eje, una subida interna notablemente cónica, otra parte cónica invertida, terminándose la parte cónica invertida en un borde caído destinado a la unión del disco con el rin, que se caracteriza en que el disco está compuesto de dos coquillas yuxtapuestas formando al menos un cuerpo hueco de rigidez, situado al menos al nivel de la parte central.

2. Rueda según la reivindicación 1, que se caracteriza en que las coquillas están soldadas entre sí.

3. Rueda según las reivindicaciones 1 y 2, que se caracteriza en que el cuerpo hueco de rigidez forma un cajón.

4. Rueda según las reivindicaciones 1 a 3, que se caracteriza en que cada uno de los huecos de fijación de la rueda forma un tubo que atraviesa el cuerpo hueco que forma el cajón.

5. Rueda según las reivindicaciones 1 a 4, que se caracteriza en que los huecos de fijación tubulares se forman y se centran mediante presión en frío de un punzón cónico.

6. Rueda según las reivindicaciones 1 a 6, que se caracteriza en que la soldadura utilizada se elige entre: una soldadura eléctrica MIG, una soldadura LASER, una soldadura eléctrica por acercamiento troquelado de las dos coquillas, una soldadura por puntos.

2756220

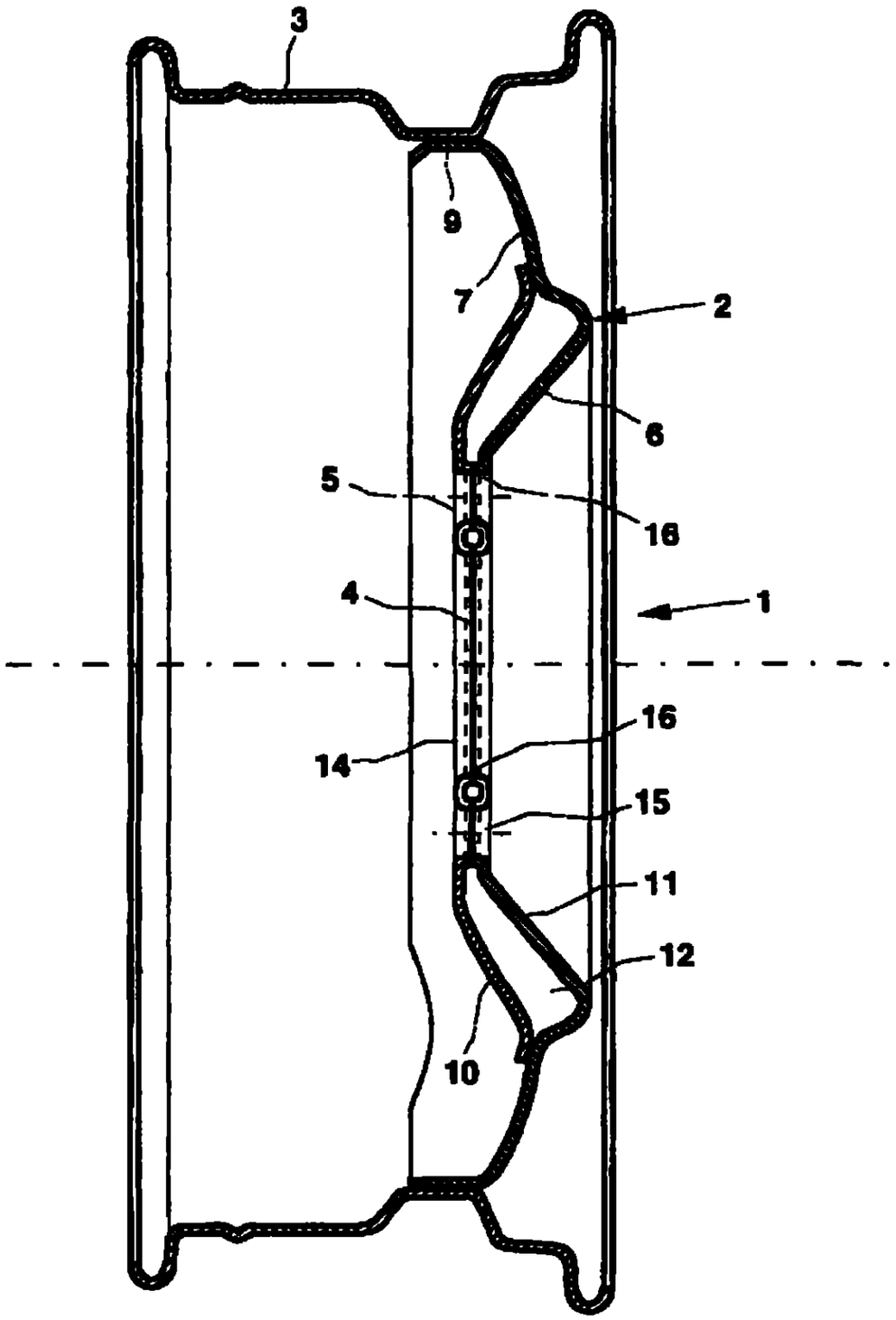


Fig. 1

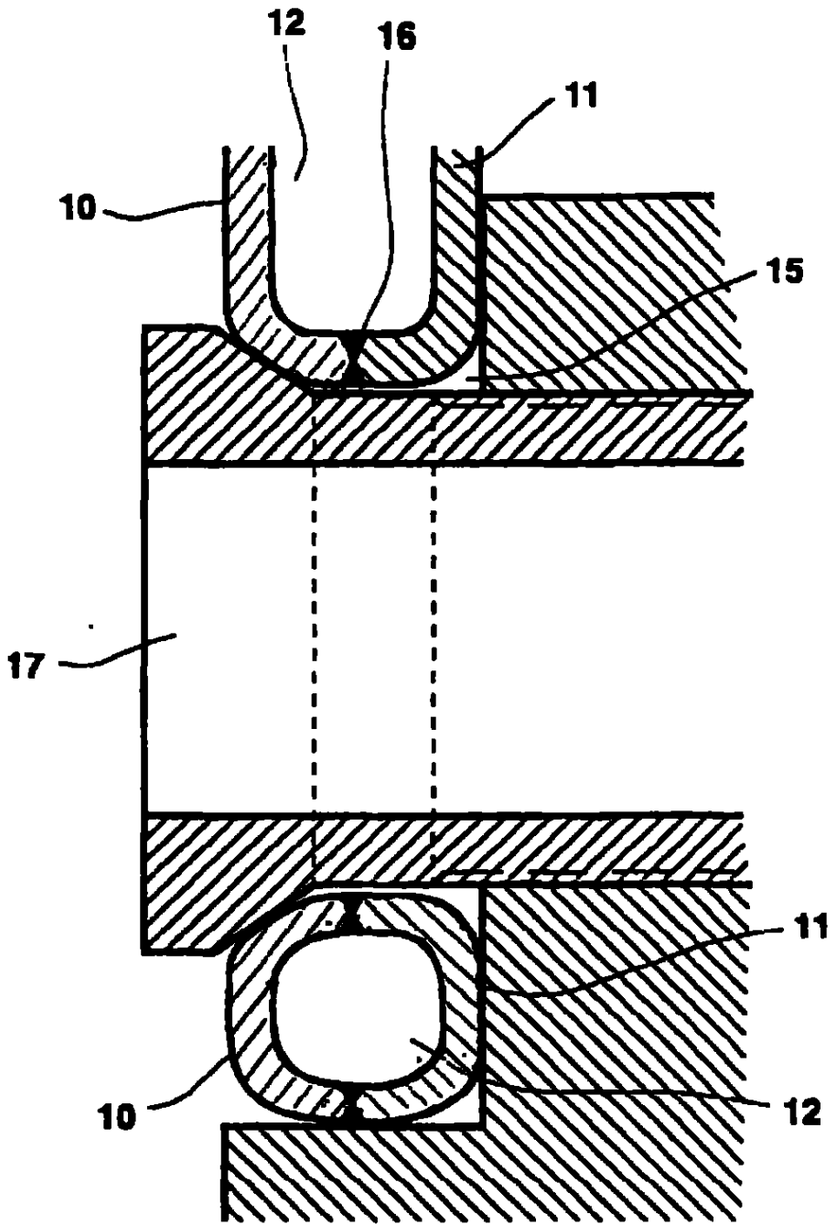


Fig. 2A

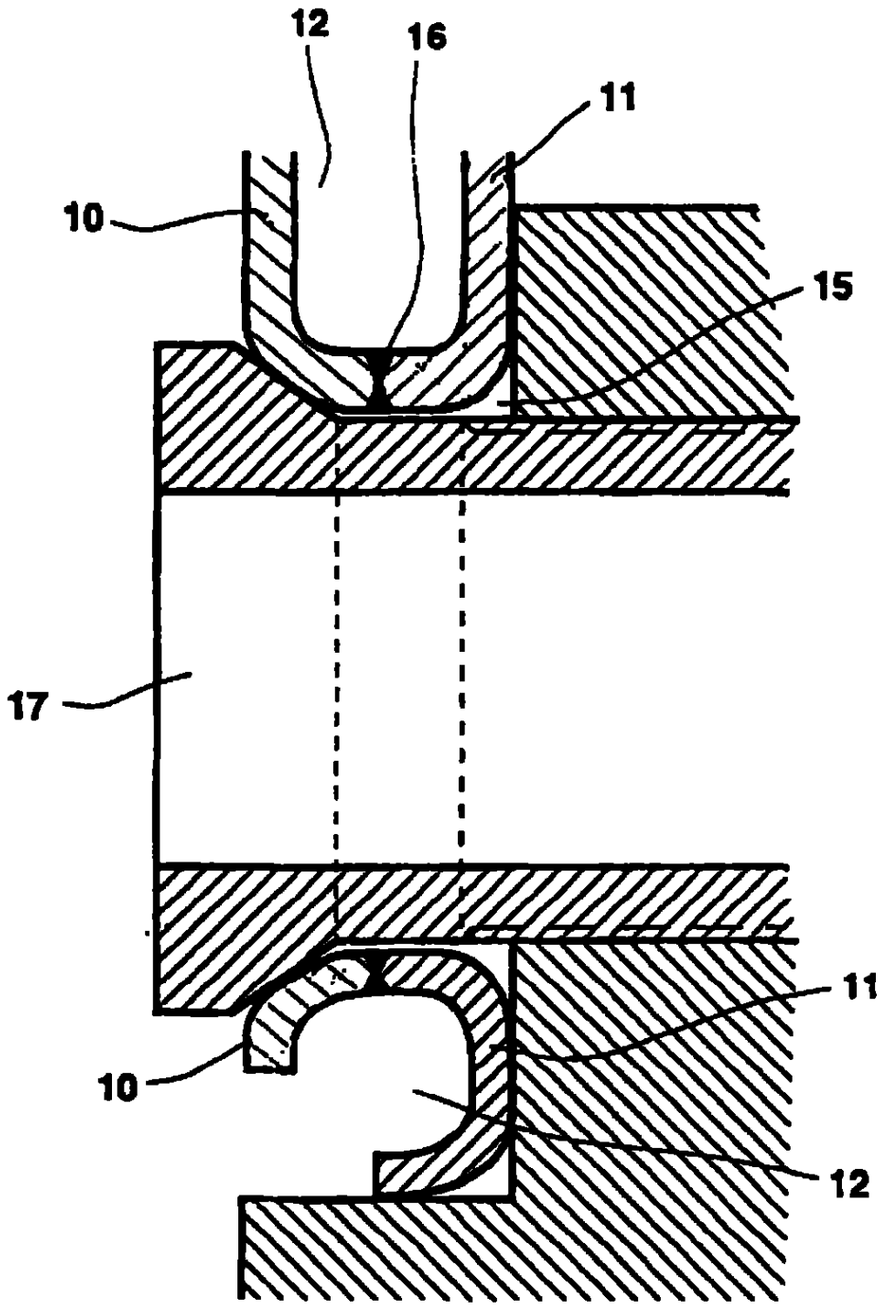


Fig. 2B

2756220

REPÚBLICA FRANCESA

INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

INFORME DE BÚSQUEDA PRELIMINAR
Establecido con base en las últimas reivindicaciones presentadas antes del comienzo de la búsqueda

No. De registro nacional 2756220
FA 536380
FR 9614485

DOCUMENTOS CONSIDERAOS COMO PERTIENTES		Reivindicaciones relacionadas con la solicitud estudiada	
Categoría	Citación del documento con indicación, si fuese el caso, de las partes pertinentes		
X	US 1 389 601 A (SCHOENTAL) * página 1, línea 96 – página 2, línea 111; figuras *	1,3	
A	US 2 092 975 (HUNT) * reivindicaciones; figuras *	1	
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Vol. 008, no. 224 (M-331), 13 de octubre de 1984 & JP 59 106302 A (TOPY KOGYO KK), el 20 de junio de 1984. * Compendio *	1	
A	US 3 726 566 A (BEITH) * columna 3, línea 49 – columna 7, línea 26; figuras *	1	
A	FR 2 516 866 A (REYNOLDS INTERNATIONAL)		
A	FR 535 930 A (AUTO-RÄDER-U-FELGENFABRIK)		
A	US 3 767 267 A (CLEMENT)		CAMPOS TÉCNICOS BÚSQUEDAS (Int.Cl.) B60B A61K
Fecha de terminación de la búsqueda 11 de agosto de 1997			Examinador Vanneste, M

CATEGORÍA DE LOS DOCUMENTOS MENCIONADOS

X: Especialmente pertinente por sí solo
Y: Especialmente pertinente combinado con otro documento de la misma categoría
A: Pertinente contra al menos una reivindicación o en un segundo plano tecnológico general
O: Divulgación no escrita
P: Documento interpuesto

T: Teoría o principio básico de la invención
E: Documento de patente que beneficia de una fecha anterior a la fecha de solicitud y que solo fue publicado en esta fecha de solicitud o en una fecha posterior.
D: Mencionado en la solicitud
L: Mencionado por otras razones

&: Miembro de la misma familia, documento correspondiente

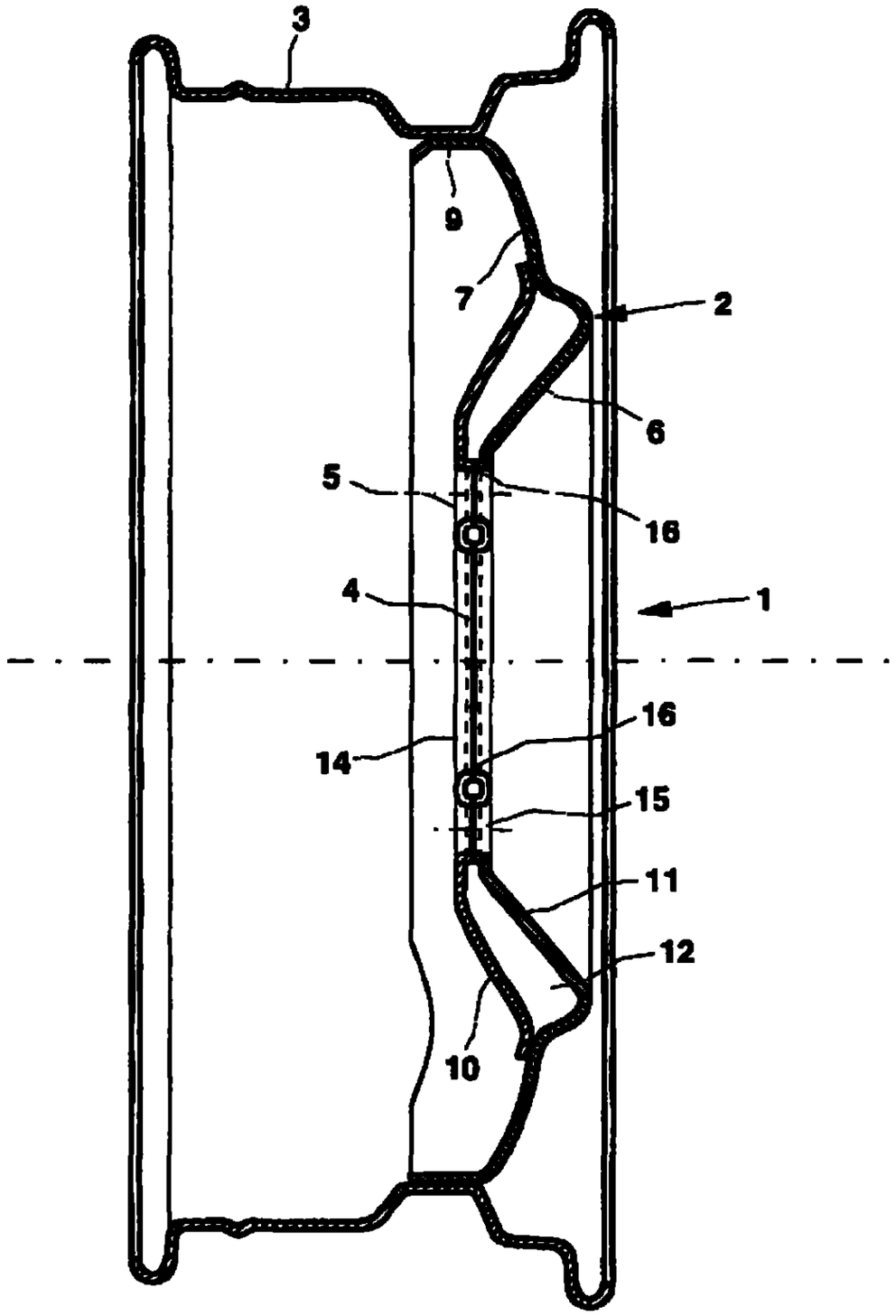


Fig. 1

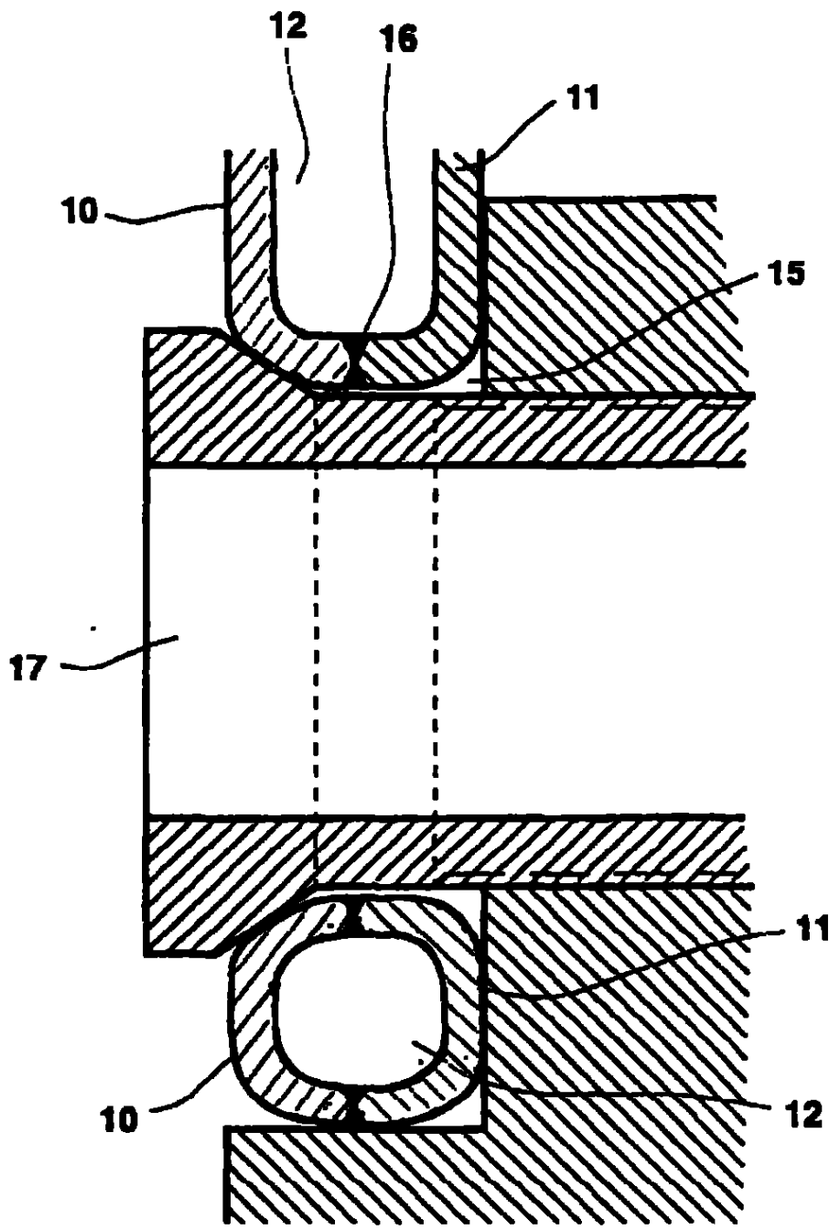


Fig. 2A

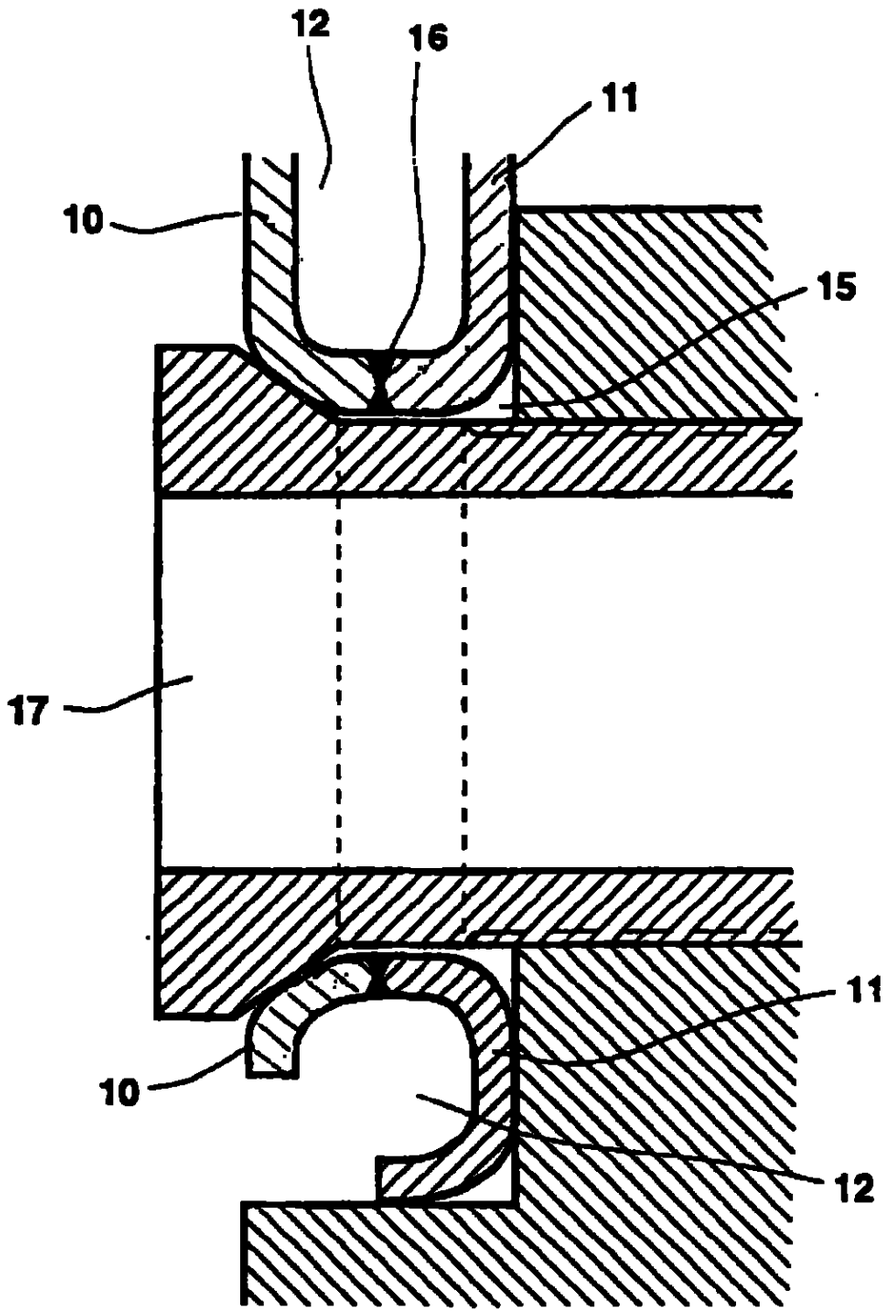


Fig. 2B

SANOFI-Synthelabo
C-Sensy L037kA/CO

P3 (5)

RAPPORT DE RECHERCHE

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 756 220**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **96 14485**

(51) Int Cl⁶ : B 60 B 3/12

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) Date de dépôt : 27.11.96.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : 29.05.98 Bulletin 98/22.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : *SOLLAC SOCIETE ANONYME* — FR.

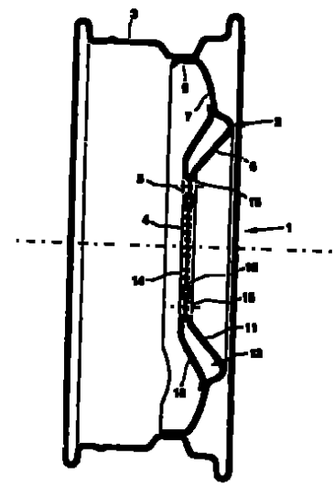
(72) Inventeur(s) : NIMAL FRANCIS.

(73) Titulaire(s) : .

(74) Mandataire : USINOR SACILOR.

(54) ROUE POUR VEHICULE TERRESTRE A MOTEUR.

(57) Roue pour véhicule terrestre à moteur comportant un voile de roue et une jante sensiblement cylindrique, le voile de roue étant constitué, d'une partie centrale sensiblement plane comportant une portée, un passage d'essieu et des trous qui servent à centrer et à fixer la roue sur le moyeu de l'essieu, une montée intérieure sensiblement conique, une autre partie conique inversée, la partie conique inversée se terminant par un bord tombé destiné à la liaison du voile avec la jante, caractérisée en ce que le voile est composé de deux coquilles juxtaposées formant au moins un corps creux de rigidité, situé au moins au niveau de la partie centrale.



FR 2 756 220 - A1

BNSDOCID: <FR__2756220A1_I_>

Roue pour véhicule terrestre à moteur.

La présente invention concerne une roue pour véhicule terrestre à moteur comportant un voile de roue et une jante sensiblement cylindrique, le voile de roue étant constitué, d'une partie centrale sensiblement plane comportant une portée, un passage d'essieu et des trous qui servent à centrer et à fixer la roue sur le moyeu de l'essieu du véhicule, une montée intérieure sensiblement conique, une autre partie conique inversée, la partie conique inversée se terminant par un bord tombé destiné à la liaison du voile avec la jante.

Les éléments d'une roue de véhicule terrestre à moteur sont généralement obtenus par emboutissage et/ou fluotournage à partir d'un flan de tôle homogène.

Les différentes opérations de formage donnent, en final, un profil du voile de roue généralement constitué de cinq zones circulaires concentriques, qui sont :

- la partie centrale qui sert à fixer la roue sur le moyeu de l'essieu du véhicule,
- la montée intérieure sensiblement conique,
- la partie conique inversée, sur laquelle se situe des trous d'allégement,
- le bord tombé par lequel est généralement réalisée la liaison du voile de roue avec la jante.

La réalisation d'un voile de roue à partir d'un flan de tôle unique, homogène, a pour inconvénient majeur de ne pas distribuer notamment, les épaisseurs comme on le désirerait. Il n'est pas possible d'avoir des propriétés physiques et mécaniques associées aux zones par exemple, les plus sollicitées ou encore, des amincissements dans des zones de moindres contraintes mécaniques. Lorsqu'on analyse mécaniquement la roue, il apparaît qu'en fonctionnement, la zone la plus sollicitée du voile de roue est la partie centrale, la zone la moins sollicitée dudit voile étant le bord tombé.

Les caractéristiques d'emploi critiques qui imposent les dimensions structurelles des roues sont principalement :

- la fatigue qui intervient préférentiellement dans la partie centrale au niveau de l'assemblage par boulons de la roue sur le moyeu, la partie centrale étant soumise, au cours des virages effectués par le véhicule, à un couple de flexion rotative ;
- la rigidité, dans les mêmes conditions.

BNSDOCID: <FR__2756220A1_I_>

La destruction de la roue se fait en général, au niveau du plan de boulonnage de la liaison roue-moyeu sous la forme de fissurations de fatigue entre les trous des boulons.

La destruction se fait donc dans la partie centrale qui subit le couple rotatif maximum car ledit couple s'exerce sur une largeur et une hauteur d'encastrement réduite dans la zone d'assemblage de la roue sur le moyeu.

A titre indicatif, le rapport du diamètre du boulonnage au diamètre de roulement est en moyenne de l'ordre de 0,2 pour des roues de véhicule léger à moteur.

La vulnérabilité en fatigue est accentuée par les trous eux-mêmes, dont les rives sont autant de zone d'amorce de fissuration.

Pour avoir la meilleure résistance propre à la fatigue, le niveau de résistance du métal étant donné, l'épaisseur de la tôle du voile est déterminée de façon à répondre aux contraintes maximum de fatigue. Celles-ci n'influent que sur environ un quart à un tiers de la surface du voile. L'épaisseur de la tôle est alors surabondante sur les parties restantes vis-à-vis des contraintes subies.

Le respect des contraintes techniques conduit à la recherche d'aciers de plus en plus résistants qui doivent néanmoins rester très formables, d'une part pour assurer les caractéristiques mécaniques de la partie centrale, et, d'autre part pour assurer la mise en forme du voile qui est fortement embouti.

Le but de l'invention est d'assurer un allégement de la roue par la réalisation d'un caisson de rigidité, dans les zones du voile les plus sollicitées.

L'invention a pour objet une roue pour véhicule terrestre à moteur dans laquelle le voile est composé de deux coquilles juxtaposées formant au moins un corps creux de rigidité situé au moins au niveau de la partie centrale.

Les autres caractéristiques de l'invention sont :

- les coquilles sont soudées ;
- le corps creux de rigidité forme un caisson ;
- chacun des trous de fixation de la roue forme un tube qui traverse le corps creux formant caisson ;
- les trous de fixation tubulaires sont formés et centrés par pression à froid d'un poinçon conique ;

BNSDOCID: <FR__2756220A1_I_>

- la soudure utilisée est choisie parmi : une soudure à l'arc MIG, une soudure LASER, une soudure électrique par accostage formage des deux coquilles, une soudure par points.

La description qui suit et les figures annexées, le tout donné à titre d'exemple non limitatif, fera bien comprendre l'invention.

La figure 1 est une vue, en coupe, d'une roue de véhicule terrestre à moteur selon l'invention.

Les figure 2A et 2B sont deux vues en coupe de deux fixations de la roue sur un moyeu, la coupe passant par l'axe du boulon.

L'invention concerne une roue 1 pour véhicule terrestre à moteur comportant, comme représenté sur la figure 1, un voile 2 de roue et une jante 3 sensiblement cylindrique. Le voile 2 de roue est constitué d'une partie centrale 4 sensiblement plane comportant une portée 5 qui sert à centrer et à fixer la roue 1 sur un moyeu d'un essieu, une montée 6 intérieure sensiblement conique, reliée à une autre partie conique inversée 7, la partie conique inversée 7 se terminant par un bord tombé 9. Le bord tombé 9 est destiné à la liaison du voile 2 avec la jante 3. Selon l'invention, le voile 2 est constitué d'au moins deux coquilles 10, 11 juxtaposées et assemblées pour constituer au moins un corps creux 12 dans la ou les zones de la roue les plus sollicitées mécaniquement.

Une coquille dite centrale 10, située côté moyeu du véhicule, est formée par emboutissage après perçage, d'une part, du passage 14 de moyeu de l'essieu et, d'autre part, des trous 15 pour boulons de fixation. L'emboutissage assure des formes de manière à réaliser :

- des bossages destinés à l'assemblage des coquilles,
- des trous 15 à bord tombé pour le passage des boulons de fixation.

Le perçage pour le passage 14 du moyeu comporte un bord tombé d'un diamètre intérieur d'environ 60 mm. Le bord tombé permet la jonction par soudure 16 des deux coquilles entre elles. Les coquilles soudées entre elles forment un corps creux 12, caisson qui assure, en plus de la rigidité, un moyen de centrage et de pré-positionnement de la roue 1. La forme en caisson du corps creux 12 facilite la présentation et le centrage de la roue sur le moyeu.

La coquille 11 qui est un voile complet, disposée côté extérieur du véhicule comporte, de préférence, les mêmes formes embouties que la coquille centrale 10, en complément de ses formes habituelles nécessaires à la liaison du voile avec la jante 3.

BNSDOCID: <FR__2756220A1_I_>

Les deux coquilles 10, 11, sont assemblées et soudées entre elles, la soudure 16 étant choisi parmi :

- une soudure à l'arc MIG par l'intérieur des trous de boulonnage et du passage du moyeu,
- une soudure LASER,
- une soudure électrique par accostage formage des deux coquilles, ce qui nécessite un ébavurage ultérieur des alésages fonctionnels,
- une soudure périphérique par points.

La soudure 16 travaille en service, en cisaillement, ce qui est favorable.

La constitution d'un corps creux 12 offre une bien meilleure inertie en flexion. La rigidité minimale en flexion est conservée alors que le niveau en contrainte en flexion est réduit, ce qui permet de réduire l'épaisseur de la tôle pour la réalisation du voile, le gain en masse portant sur la totalité des surfaces.

L'épaisseur de la tôle pour la réalisation du voile, qui est habituellement de 4 mm environ, peut être réduit à environ 2,5 mm ce qui allège la masse de l'ensemble du voile de 20 à 25%.

De manière avantageuse, les trous 15, à bord tombé, soudés en vis-à-vis, forment chacun un tube qui traverse le corps creux 12 formant caisson. Dans le tube, peut être encastré un boulon à tête creuse. La portée des boulons de fixation de la roue est obtenue par pression à froid d'un poinçon conique, ce qui assure le minimum de portée de cône, et une géométrie exacte de l'ensemble des cônes entre eux.

D'autre part, la forme sensiblement tubulaire des trous 15 de fixation assure une plus grande surface de contact du boulon sur le voile, ce qui permet de minimiser la pression d'application dudit boulon.

Pour cela, le pas de vis du boulon peut être adapté à la nécessité de réduire le couple.

Une légère augmentation du diamètre des trous 15 de fixation de la roue et du boulon de fixation permet, comme représenté sur les figures 2A et 2B, l'emploi de boulon à tête creuse 17 réduisant, la masse des boulons et assurant le montage et le démontage de la roue au moyen d'une clé hexagonale six pans courante. La tête du boulon est, de plus, totalement encastrée dans l'épaisseur du corps creux 12.

La conception de la roue, selon l'invention, permet la suppression des amorces de destruction par fatigue, les parties soumises à

BNSDOCID: <FR__2756220A1_I_>

contraintes maximales ne comportent plus de bords découpés de rive de tôle.

EN&DOCID: <FR___2756220A1_I_>

REVENDICATIONS

1. Roue pour véhicule terrestre à moteur comportant un voile de roue et une jante sensiblement cylindrique, le voile de roue étant constitué, d'une partie centrale sensiblement plane comportant une portée, un passage d'essieu et des trous qui servent à centrer et à fixer la roue sur le moyeu de l'essieu, une montée intérieure sensiblement conique, une autre partie conique inversée, la partie conique inversée se terminant par un bord tombé destiné à la liaison du voile avec la jante, caractérisée en ce que le voile est composé de deux coquilles juxtaposées formant au moins un corps creux de rigidité, situé au moins au niveau de la partie centrale.

2. Roue selon la revendication 1, caractérisée en ce que les coquilles sont soudées entre elles.

3. Roue selon les revendications 1 et 2, caractérisée en ce que le corps creux de rigidité forme un caisson.

4. Roue selon les revendications 1 à 3, caractérisée en ce que chacun des trous de fixation de la roue forme un tube qui traverse le corps creux formant caisson.

5. Roue selon les revendications 1 à 4, caractérisée en ce que les trous de fixation tubulaires sont formés et centrés par pression à froid d'un poinçon conique.

6. Roue selon les revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la soudure utilisée est choisie parmi : une soudure à l'arc MIG, une soudure LASER, une soudure électrique par accostage formage des deux coquilles, une soudure par points.

BNSDOCID: <FR___2756220A1_I_>

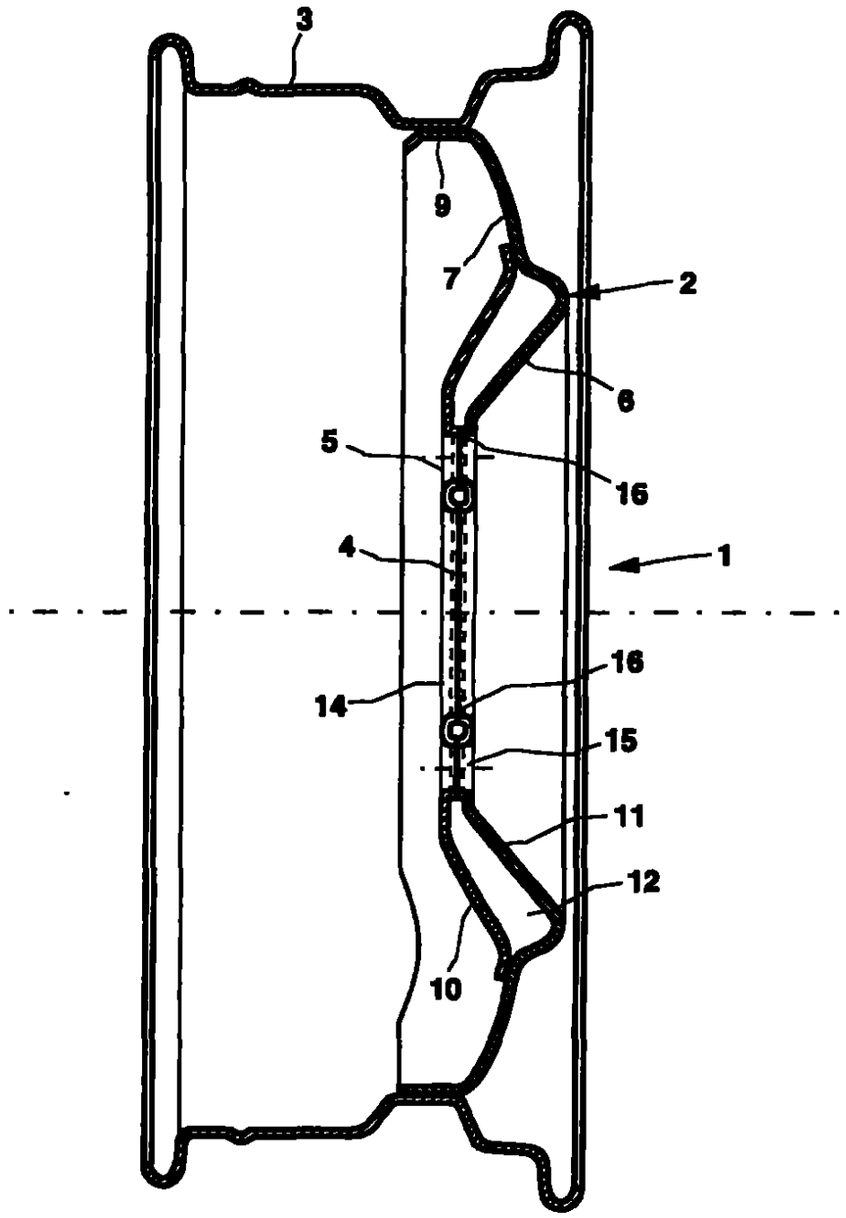


Fig. 1

BNSDOCID: <FR___2756220A1_I_>

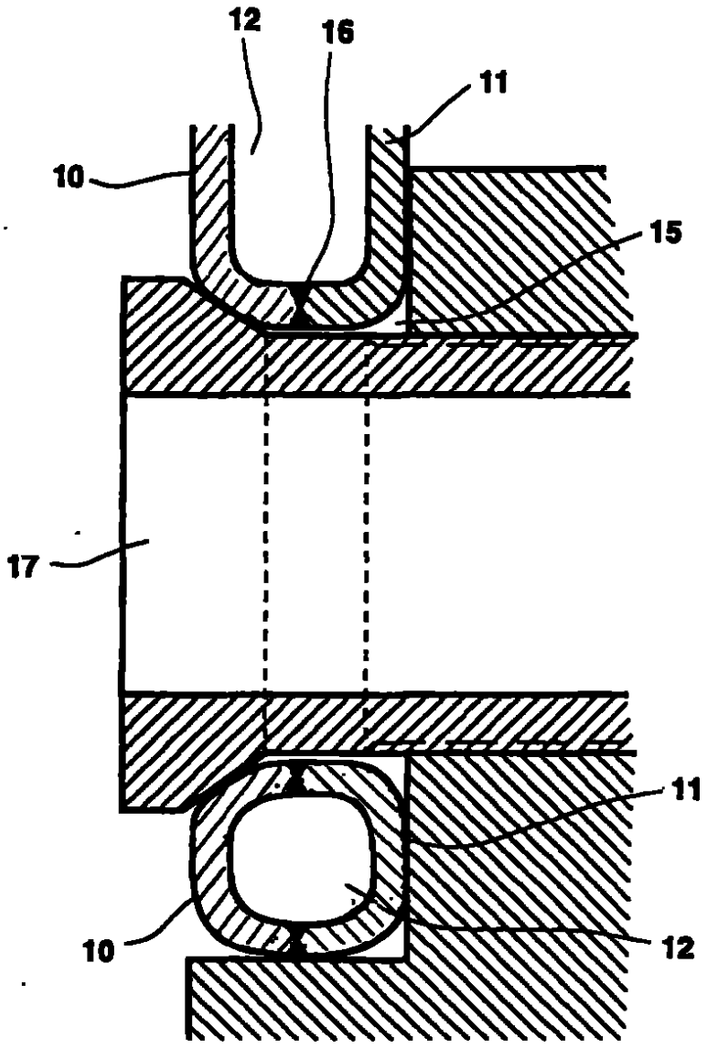


Fig. 2A

BNSDOCID: <FR___2756220A1_I_>

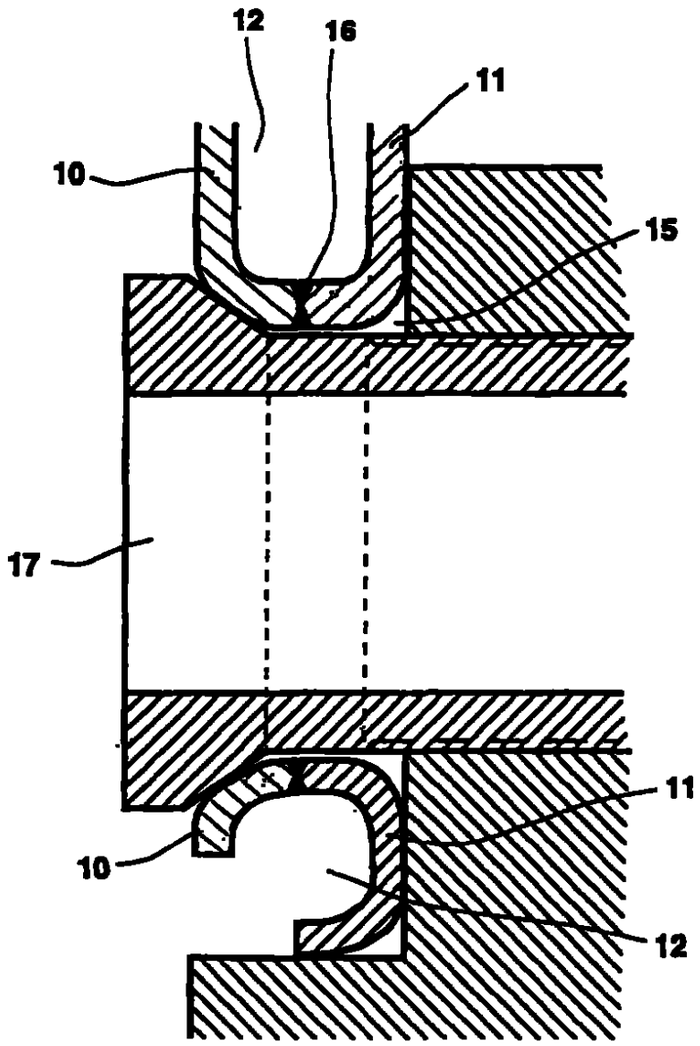


Fig. 2B

EN8DOCID: <FR__2756220A1_I_>

8D

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATI NAL
de la
PR PRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

2756220
N° d'enregistrement national

FA 536380
FR 9614485

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	US 1 389 601 A (SCHOENTAL) * page 1, ligne 96 - page 2, ligne 111; figures *	1,3
A	US 2 092 975 A (HUNT) * revendications; figures *	1
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 008, no. 224 (M-331), 13 octobre 1984 & JP 59 106302 A (TOPY KOGYO KK), 20 juin 1984, * abrégé *	1
A	US 3 726 566 A (BEITH) * colonne 3, ligne 49 - colonne 7, ligne 26; figures *	1
A	FR 2 516 866 A (REYNOLDS INTERNATIONAL)	
A	FR 535 930 A (AUTO-RÄDER-U-FELGENFABRIK)	
A	US 3 767 267 A (CLEMENT)	

DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)

B60B

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
11 août 1997	Vanneste, M

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

1

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)

BNSDOCID: <FR___2756220A1_I_>

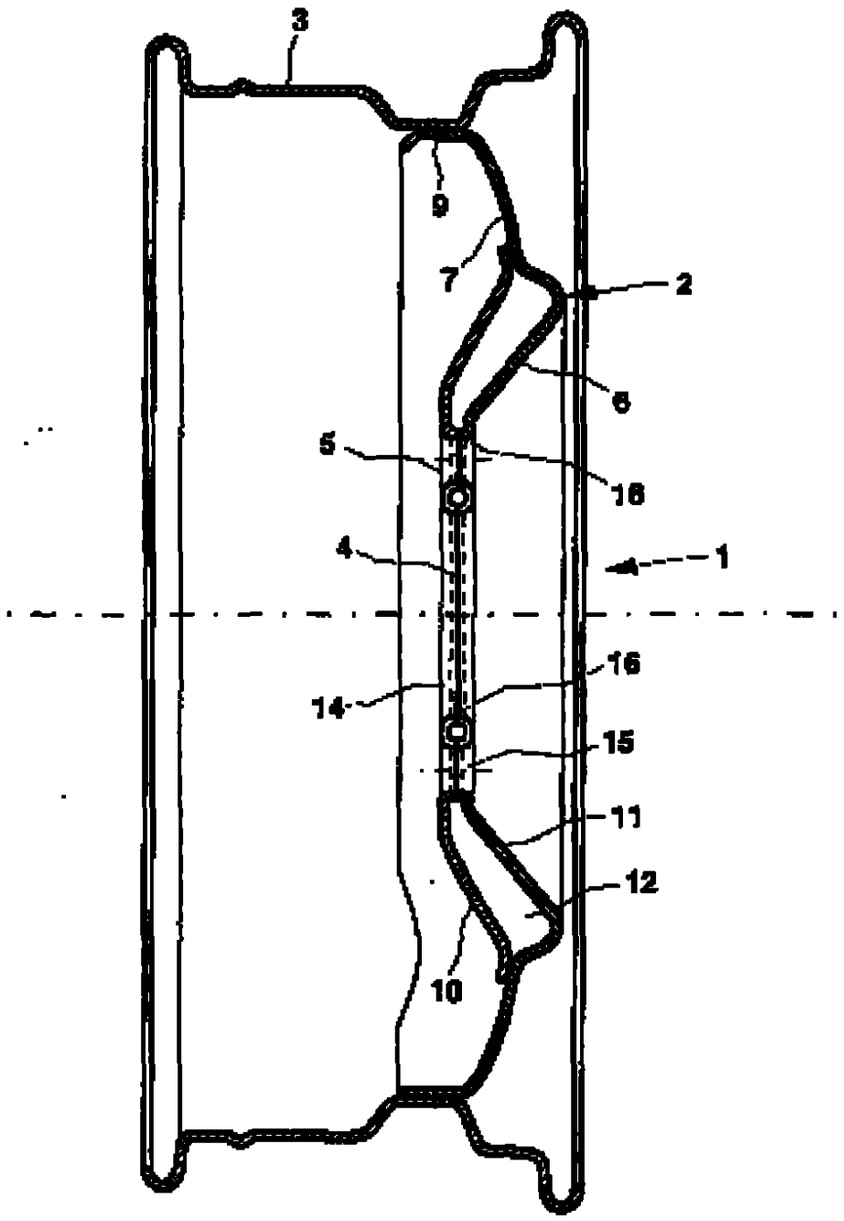


Fig. 1

BNSDOCID: <FR__2756220A1TI_>

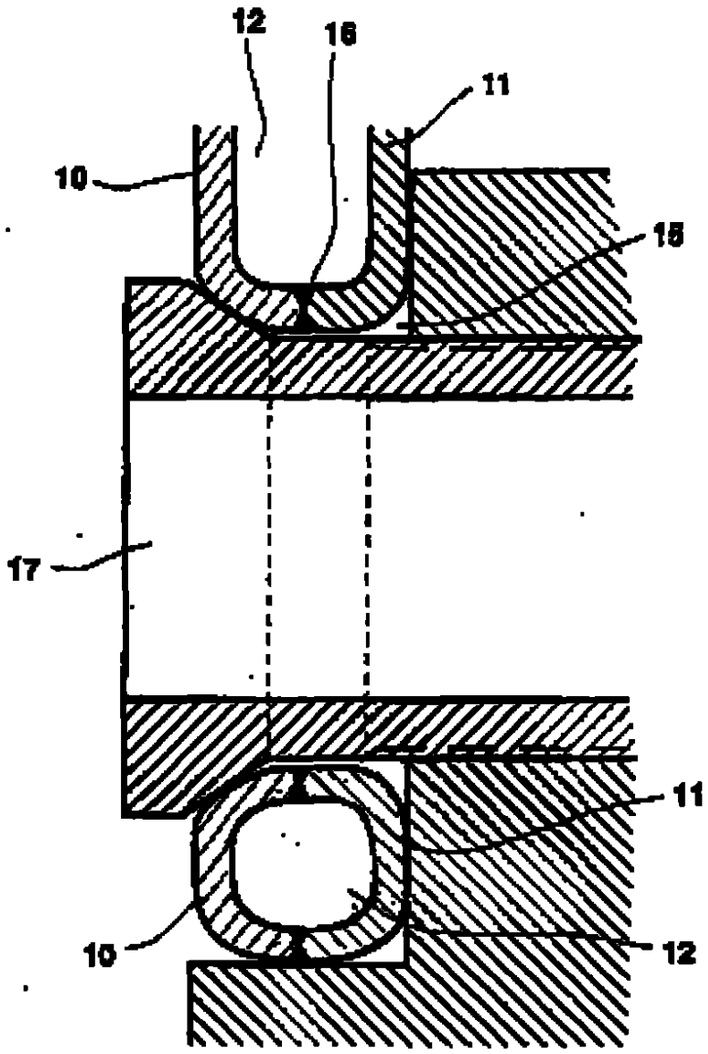


Fig. 2A

BNSDOCID: <FR__2756220A1T1_>

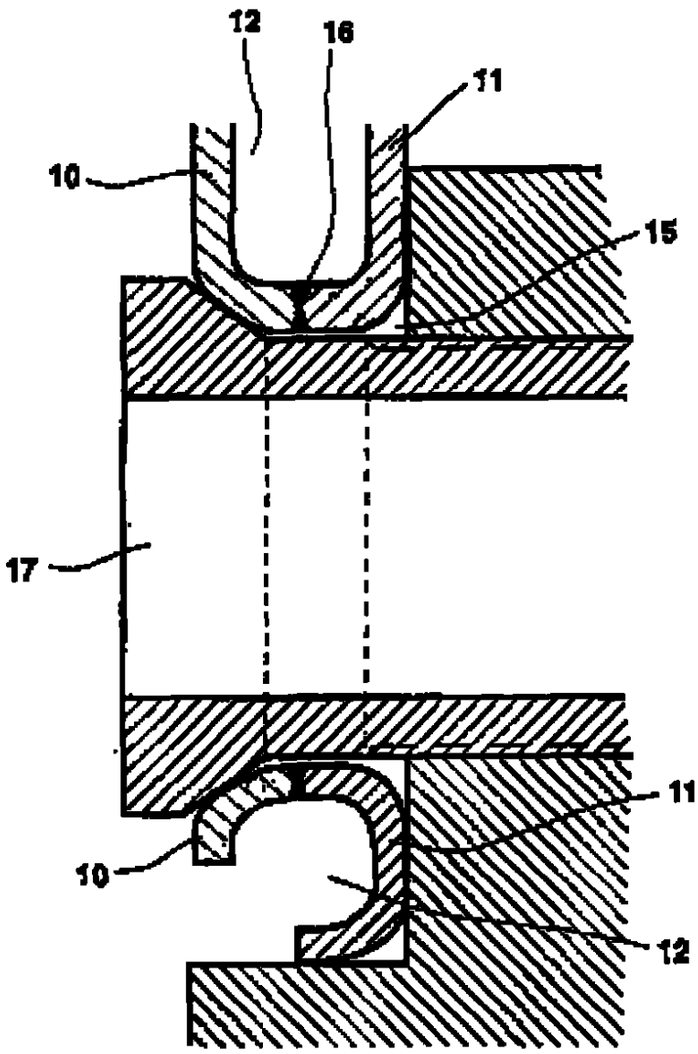


Fig. 2B

BNSDOCID: <FR___2756220A1T1_>

INFORME DE BÚSQUEDA

(19) REPÚBLICA FRANCESA

INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PARIS

(11) **Nº de publicación: 2 756 285**
(solo se debe usar para las solicitudes de reproducción)

(21) **Nº de registro nacional: 96 14309**

(51) Int Cl[6] : C 07 D 401/14, C 07 D 401/12, A 61 K 31/445// (C 07 D 401/14, 239:20, 211:16, 213:59) (C 07 D 401/14, 333:24. 239:20. 211:16)

(12) **SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN** **A1**

(22) **Fecha de presentación:** 22.11.96
(30) **Prioridad:**

(43) **Fecha de puesta a la disposición del público de la solicitud:** 29.05.98 Boletín 98/22.

(56) **Lista de los documentos mencionados en el informe de búsqueda preliminar:** *consultar el final del presente fascículo*

(60) **Referencias a otros documentos nacionales relacionados:**

(71) **Solicitante(s):** *SYNTHELABO SOCIETÉ ANONYME – FR*

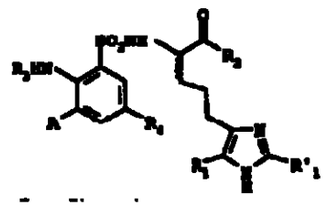
(72) **Inventor(es):** *ALTENBURGER JEAN-MICHEL y LASSALLE GILBERT, MARTÍN VALERIE y GALTIER DANIEL*

(73) **Titular(es):**

(74) **Apoderado(s):**

(54) DERIVADOS DE N-(IMIDAZOLILBUTILO)BENCENOSULFONAMIDA, SU PREPARACIÓN Y APLICACIÓN EN TERAPEUTICA.

(57) Compuestos de fórmula (I)



(I)

R_1 y R'_1 representan cada uno independientemente el uno del otro bien sea un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un grupo (C_1 – C_4) alquilo, R_2 representa bien sea un grupo piperidin-1-ilo o 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo eventualmente sustituido, o un grupo hexahidro-1H-azepin-1-ilo,heptahidroazocin-1-ilo u octahidro-1H-azonin-1-ilo,

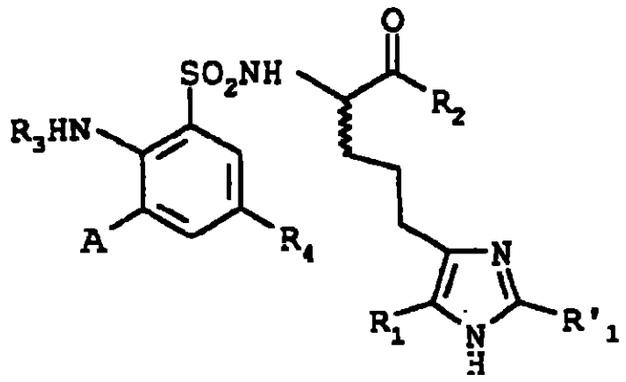
R_3 representa bien sea un grupo (C_1 – C_6) alquilo, alineado o ramificado, $-COR_6$ donde R_6 es un grupo (C_1 – C_4) alquilo, alineado o ramificado, $-(CH_2)_nOCH_3$, $-CH_2O(C_2H_4O)_nCH_3$, $-(CH_2)_nCF_3$, $-(CH_2)_nOH$ (n igual 1 a 4), o un grupo $-SO_2R_6$, $-CONHR_6$, $SO_3N(R_6)_2$ donde R_6 es un grupo (C_1 – C_4) alquilo alineado o ramificado,

R_4 representa bien sea un átomo de hidrógeno o halógeno y A representa bien sea un grupo fenilo, eventualmente sustituido, o un heterociclo elegido entre los grupos piridinilo, tienilo, furilo, pirimidilo y tiazolilo pudiendo dichos grupos ser sustituidos, o un grupo ciclo (C_3 – C_8) alquilo.

Aplicación en terapéutica.

La presente invención tiene por objeto derivados de *N*-(imidazolilbutilo)bencenosulfonamida, su preparación y aplicación en terapéutica

Los compuestos de la invención responden a la fórmula (I)



(I)

en la cual

R_1 y R'_1 representan cada uno independientemente el uno del otro, bien sea un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo (C_1-C_4) alquilo,

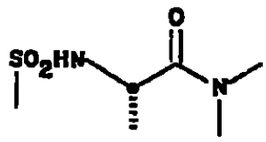
R_2 representa bien sea un grupo piperidin-1-ilo eventualmente sustituido en posición 4 por un grupo (C_1-C_4) alquilo, alineado o ramificado, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4) alquiltio, =CYZ (siendo Y y Z elegidos independientemente el uno del otro entre los átomos de hidrógeno y halógeno y los grupos (C_1-C_4) alquilo el cual puede ser sustituido por uno o varios átomos de halógeno, ciano y siendo –COOR' R' un grupo (C_1-C_4) alquilo, trifluorometilo, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, difluorometileno o (C_3-C_6) cicloalquilo, o un grupo espiro [(C_3-C_6)cicloalcano-1,4'-piperidin]-1-ilo, o un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo eventualmente sustituido en posición 4 por un grupo (C_1-C_4) alquilo alineado o ramificado (eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógenos) o (C_3-C_6)cicloalquilo, o un grupo hexahidro-1*H*-azepin-1-ilo, o un grupo heptahidroazocin-1-ilo, o un grupo octahidro-1*H*-azonin-1-ilo,

R_3 representa bien sea un grupo (C_1-C_5) alquilo alineado o ramificado, o un grupo -COR_5 donde R_5 es un grupo (C_1-C_4) alquilo alineado o ramificado, –$(CH_2)_nOCH_3$, –$CH_2O(C_2H_4O)_nCH_3$, -$(CH_2)_nCF_3$, –$(CH_2)_nOH$ (n igual 1 a 4) o un grupo –SO_2R_6, o un grupo

-$CONHR_6$, o un grupo -$SO_2N(R_6)_2$ donde R_6 es un grupo (C_1-C_4)alquilo alineado o ramificado,

R_4 representa bien sea un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y
A representa bien sea un grupo fenilo eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógenos y los grupos (C_1-C_4)alquilo alineado o ramificado, (C_1-C_4)alcoxi alineado o ramificado, trifluorometilo, trifluorometoxi, formilo, $-CH_2OR_{10}$, $-CH_2OCOR_{10}$, $-CH_2OCONR_{10}R_{11}$, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10}R_{11}$, nitro, $NR_{10}R_{11}$, $-NHCOR_{10}$, y $-NH(CH_2)_qOR_{10}$ con R_{10} y R_{11} siendo cada uno independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo (C_1-C_4) alquilo alineado o ramificado y q comprendido entre 0 y 6, o un heterociclo elegido entre los grupos piridinilo, tienilo, furilo, pirimidilo y tiazolilo pudiendo dichos grupos ser sustituidos como anteriormente, o un grupo ciclo (C_5-C_8) alquilo.

La configuración preferencial de la parte ácido aminado central



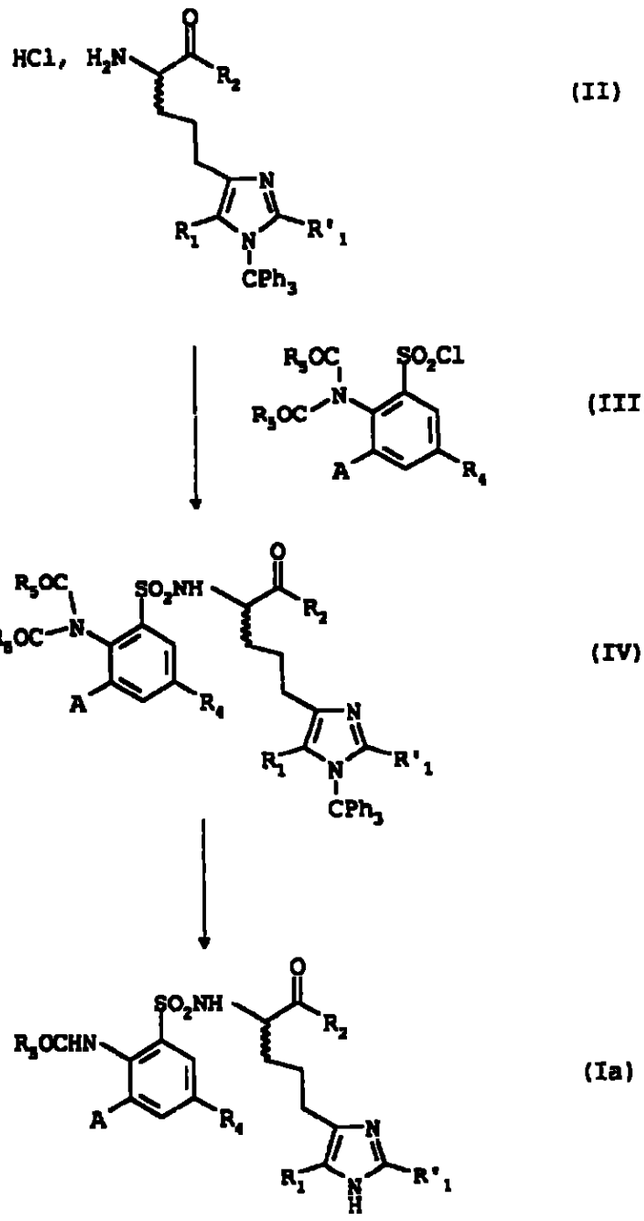
es [*S*]

Los compuestos de la invención pueden existir bajo la forma de racematos o enantiómeros puros o una mezcla de enantiómeros. También pueden existir bajo la forma de ácido o base libres o de sales de adición farmacéuticamente aceptables.
Todas esas formas hacen parte de la invención.

En los siguientes esquemas, el grupo $-CPh_3$ representa el grupo trifenilmetilo.

Según la invención, los compuestos de fórmula (Ia) en la cual R_3 representa un grupo $-COR_5$ (C_1-C_4) alquilo alineado o ramificado o un grupo $-(CH_2)_nCF_3$ (n igual 1 a 4), pueden ser sintetizados según el esquema 1

Esquema 1



Se hace reaccionar un compuesto de fórmula (I) en la cual R_1 y R'_1 representan cada uno bien sea un átomo de hidrogeno, o un grupo (C_1-C_4) y R_2 es tal como definido anteriormente con un compuesto de fórmula (III) en la cual A representa un grupo fenilo eventualmente sustituido como anteriormente, o un heterociclo elegido entre los grupos piridinilo, tienilo, furilo, pirimidilo y tiazolilo, pudiendo dichos grupos ser sustituidos como anteriormente y R_4 y R_5 son tales como definidos anteriormente, en un disolvente aprótico como el diclorometano en presencia de una base como la trietilamina y se obtiene un compuesto de

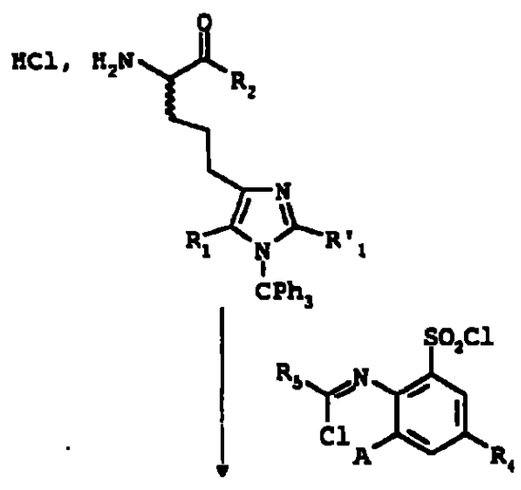
fórmula (IV) la cual se trata con una mezcla ácido acético : etanol, ácido acético : agua, o ácido acético : tetrahidrofurano : agua a la temperatura de reflujo.

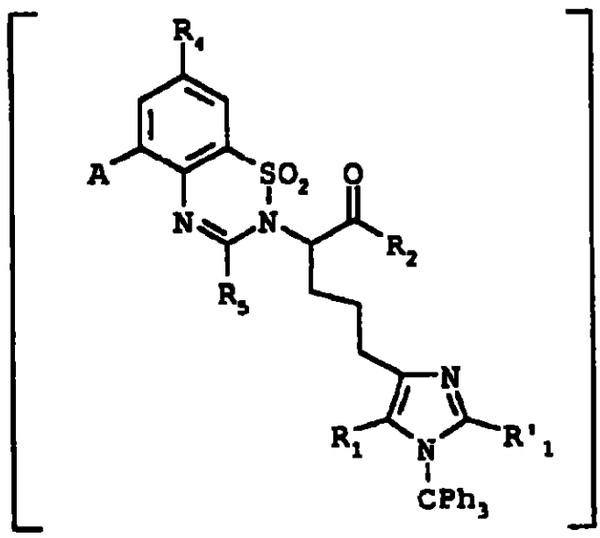
En una variante de la invención ilustrada por el esquema 2, para preparar los compuesto de fórmula (Ia) en la cual R_5 es un grupo (C_1-C_4) alquilo alineado o ramificado, $-(CH_2)_nOCH_3$, $-CH_2O(C_2H_4O)_nCH_3$, $-(CH_2)_n CF_3$ o $-(CH_2)_nOH$ (n igual 1 a 4), se puede hacer reaccionar un compuesto de formula (II) con un compuesto de fórmula (IV) en la cual A representa bien sea un grupo fenilo sustituido como anteriormente, o un heterociclo elegido entre los grupos piridinilo, tienilo, furilo, pirimidilo y tiazolilo, pudiendo dichos grupos ser sustituidos como anteriormente, o un grupo ciclo (C_5-C_8) alquilo, y R_4 y R_5 son tales como definidos anteriormente, en un disolvente aprótico tal como el diclorometano en presencia de una base como la trietilamina y se obtiene un compuesto de fórmula (VI) el cual se trata con una mezcla ácido acético : etanol, ácido acético : agua o ácido acético : tetrahidrofurano : agua a la temperatura de reflujo.

En una variante según la invención, también se puede utilizar el procedimiento ilustrado en el esquema 3.

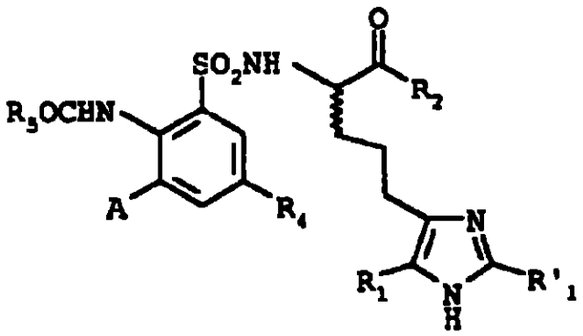
Se hace reaccionar un compuesto de fórmula (VII) en la cual R_1 y R'_1 representan cada uno bien sea un átomo de hidrógeno, o un grupo (C_1-C_4)alquilo y R_2, R_4 y R_5 son tales como definidos anteriormente con un compuesto de fórmula (VIII) en la cual R representa un grupo (C_1-C_4) alquilo y A es tal como definido anteriormente,

Esquema 2



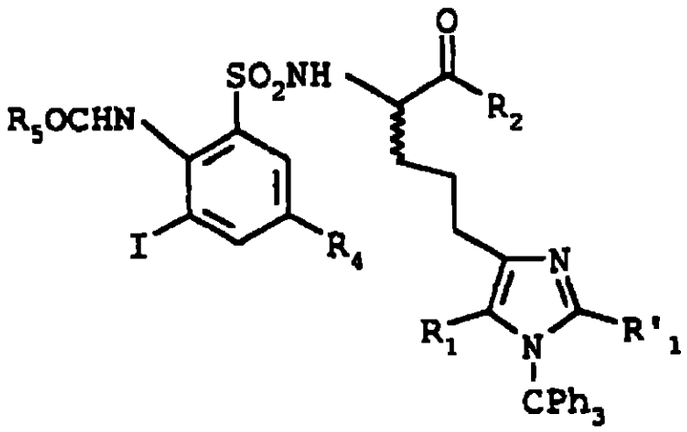


(VI)

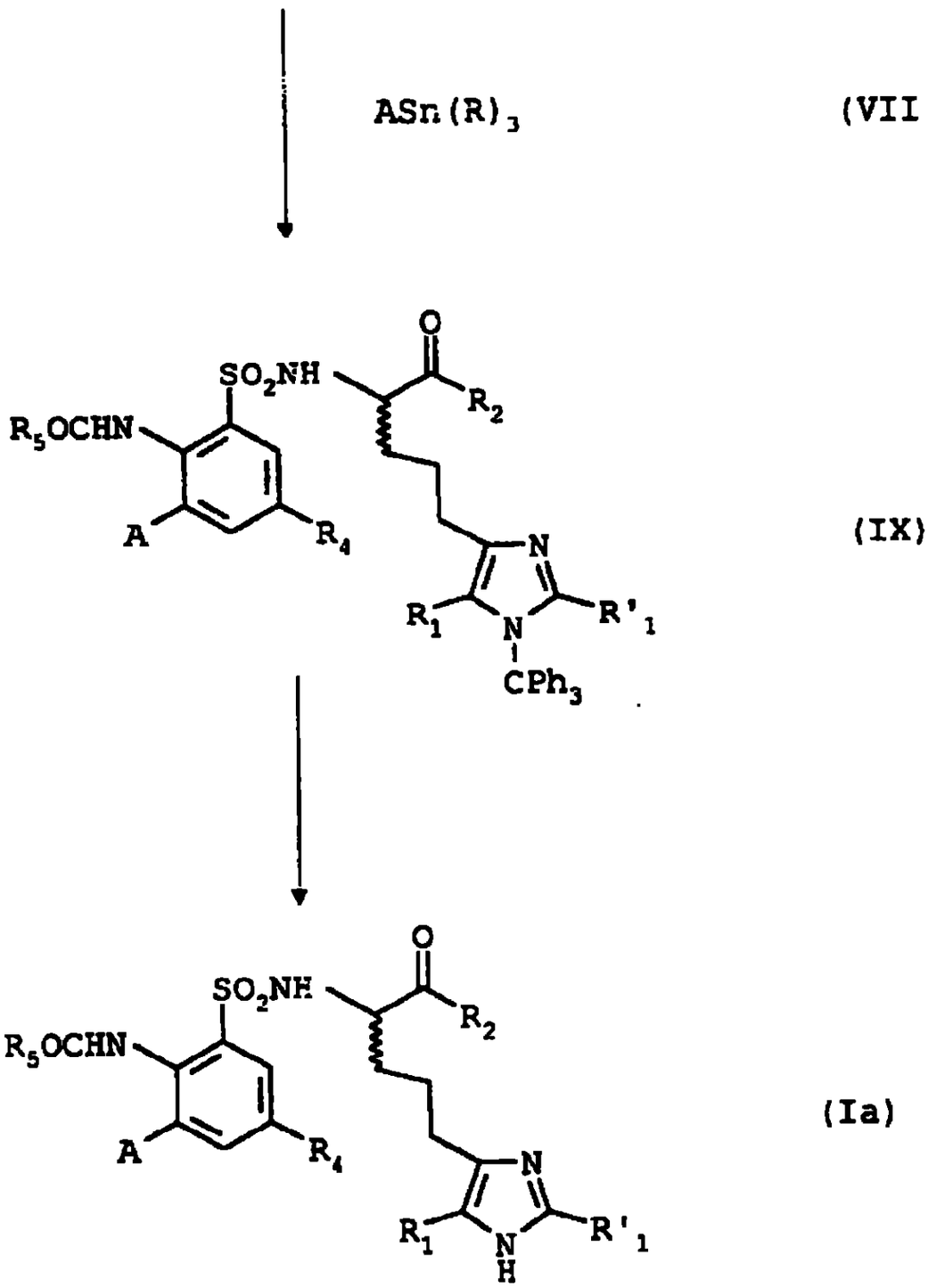


(Ia)

Esquema 3



(VII)



en un disolvente como el dimetilformamida en presencia de un catalizador tal como el tetrakis (trifenilfosfino) paladio (O) para formar un compuesto de fórmula (IV) el cual se calienta a la temperatura de reflujo en medio ácido, por ejemplo en una mezcla ácido acético : agua. Si se desea obtener un compuesto de fórmula (Ia) en la cual R_4 es un átomo de hidrógeno, entonces se puede

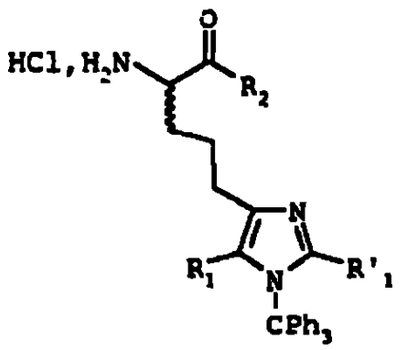
someter a una hidrogenólisis el compuesto de fórmula (Ia) en la cual R_4 es un átomo de halógeno.

Cuando se desea un compuesto de fórmula (Ia) en la cual R_1 y/o R'_1 representan un átomo de halógeno, entonces se trata el compuesto de fórmula (Ia) correspondiente en la cual R_1 y/o R'_1 representan un átomo de hidrógeno con un agente de halogenación como por ejemplo el *N*-bromosuccinimida o el *N*-clorosuccinimida en un disolvente como e dimetilformamida.

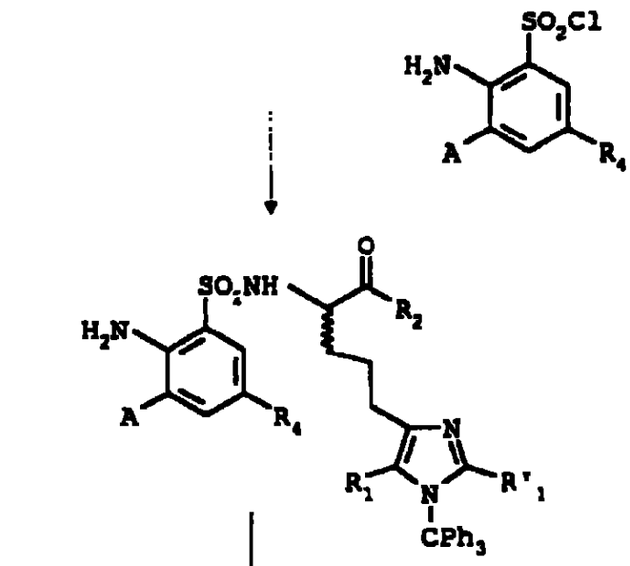
De manera alterna, para preparar los compuestos de formula (Ib) en la cual R_3 representa bien sea un grupo $-COR_6$ o un grupo $-SO_2R_6$, o un grupo $-CONHR_6$, o un grupo $-SO_2N(R_6)_2$, donde R_5 es un grupo (C_1-C_4)alquilo alineado o ramificado, $-(CH_2)_nOCH_3$, $-CH_2O(C_2H_4O)_nCH_3$, $-(CH_2)_nCF_3$, $-(CH_2)_nOP$, P grupo protector (n igual 1 a 4) y R_6 es tal como definido anteriormente, se utiliza el procedimiento ilustrado en el esquema 4.

Se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (X) en la cual A y R_4 son tales y como definidos anteriormente y se obtiene un compuesto de fórmula (XI) que se hace reaccionar con cloruro de ácido de fórmula R_6COCl o un cloruro de sulfamoil de fórmula R_6NCO o un cloruro de sulfonil de fórmula R_6SO_2Cl o un cloruro de sulfamoil de fórmula $(R_6)_2NSO_2Cl$ y se obtiene un compuesto de fórmula (XII), el cual se trata con una mezcla ácido acético : etanol, ácido acético : agua o ácido acético : tetrahidrofurano : agua a la temperatura de reflujo.

Esquema 4

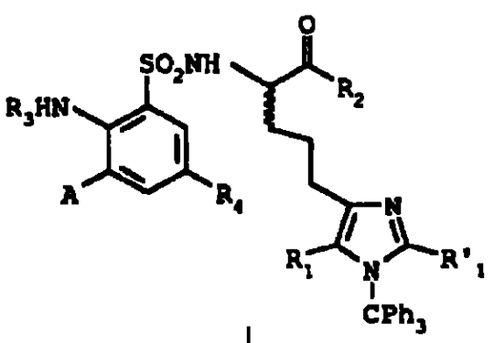


(II)

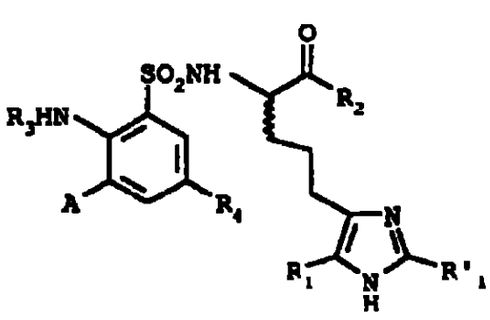


(X)

(XI)



(XII)



(Ib)

Cuando se desea obtener un compuesto de fórmula (Ib) en la cual R_1 y/o R'_1 representan un átomo de halógeno, entonces se trata el compuesto de fórmula (Ib) correspondiente en la cual R_1 y/o R'_1 representan un átomo de hidrógeno con un agente de □imetilforma como por ejemplo el *N*-bromosuccinimida o el *N*-clorosuccinimida en un disolvente como el □imetilformamida.

Si se desea obtener un compuesto de fórmula (Ib) en la cual R_4 es un átomo de hidrógeno, entonces se somete a hidrogenólisis el compuesto de fórmula (Ib) correspondiente en la cual R_4 es un átomo de halógeno.

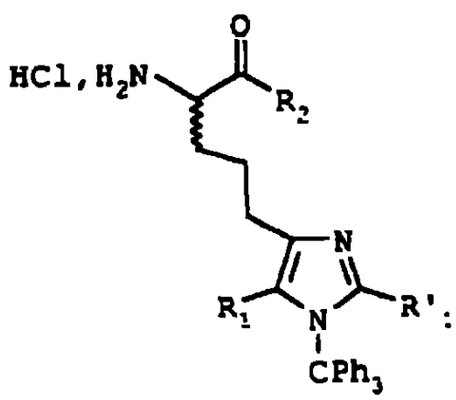
Para preparar los compuestos de formula (Ic) en la cual R_{12} corresponde a R_3 cuando R_3 representa un grupo (C_1-C_5) alquilo alineado o ramificado se utiliza el procedimiento ilustrado en el esquema 5.

Se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (XIV) en la cual R_{12} representa un grupo (C_1-C_5) alineado o ramificado y A y R_4 son tales como definidos anteriormente y se obtiene un compuesto de fórmula (XV), el cual se trata por una mezcla ácido acético : etanol, ácido acético : agua o ácido acético : □imetilformamida : agua a la temperatura de reflujo.

Cuando se desea obtener un compuesto de fórmula (Ic) en la cual R_1 y/o R'_1 representan un átomo de halógeno, entonces se trata el compuesto de fórmula (Ic) correspondiente en la cual R_1 y/o R'_1 representan un átomo de hidrógeno con un agente de □imetilforma como por ejemplo el *N*-bromosuccinimida o el *N*-clorosuccinimida en un disolvente tal como el □imetilformamida.

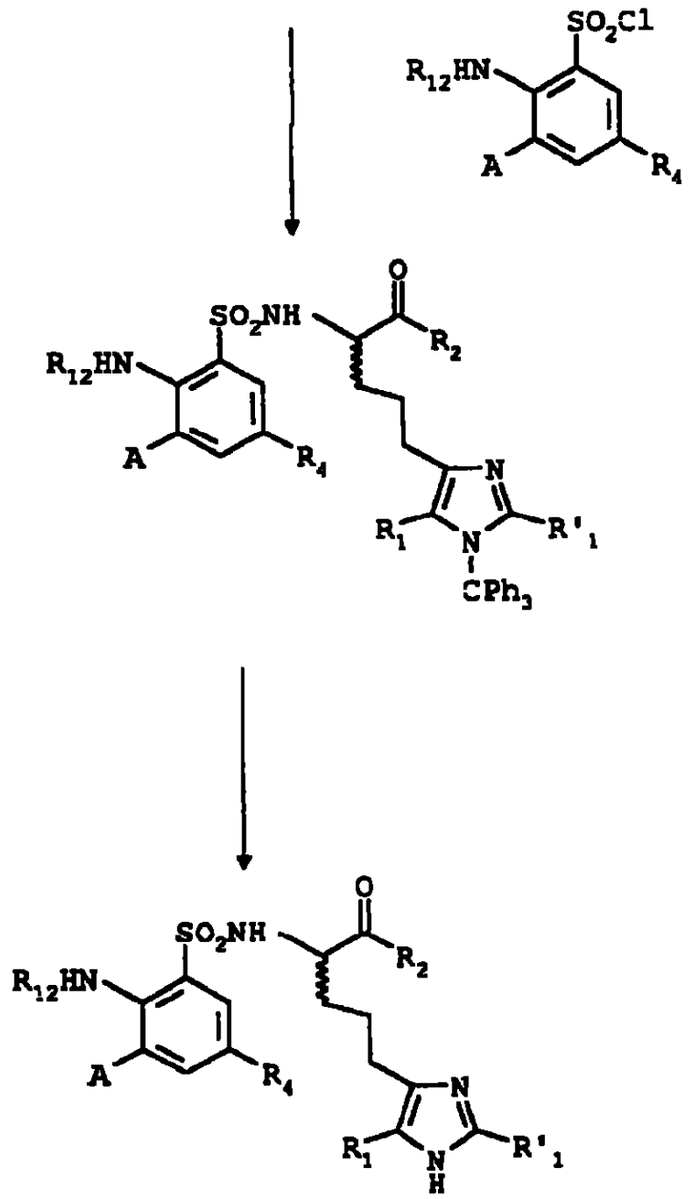
Si se desea obtener un compuesto de fórmula (Ic) en la cual R_4 es un átomo de hidrógeno, entonces se somete a hidrogenólisis el compuesto de fórmula (Ic) correspondiente en la cual R_4 es un átomo de halógeno.

Esquema 5



(II)

10



(XIV)

(XV)

(Ic)

Los compuestos de inicio son disponibles en el comercio o descritos en la literatura o se pueden preparar según métodos descritos en la misma o conocidos por cualquier persona versada en la materia.

5

Así, los compuestos de fórmula (II) se preparan según un método análogo a aquél descrito en la solicitud de patente europea EP 0643047.

Algunos compuestos de fórmula (III) se describen en la solicitud de patente europea EP 0718307.

10 Los compuestos de fórmula (VII) se preparan según un método análogo a aquél descrito en la solicitud de patente europea EP 0718307.

Los compuestos de fórmula (X) y (XIV) se describen en la solicitud de patente europea EP 0713865

La preparación de 5-etil-1*H*-imidazol se realiza según el método descrito por Horne D.A., (1994), Heterocicios, 39, n°1, 139.

La preparación de la 4-ciclopropilpiridina la describe Eisch J.J., (1974), J. Org. Chem. 39, n° 21, 5110.

La 4-difluorometilenopiperidina se prepara según un método análogo a aquel descrito por Schmidt W. y coll., (1995), Liebigs Ann., 1319-1326.

Los siguientes ejemplos 1 a 8 ilustran la preparación de algunos compuestos de fórmula (II); los ejemplos 9 a 18 ilustran la preparación de algunos compuestos de fórmula (I) según la invención.

Los microanálisis y los espectros IR y RMN confirman la estructura de los compuestos obtenidos.

Los números de los compuestos ejemplificados se refieren a aquellos de la tabla dada más adelante, la cual ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

Las relaciones entre paréntesis representan la relación (ácido : base).

Ejemplo 1

Clorhidrato de (*S*)-5-etil-α-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina (1:1)

1.1. 5-etil-4-yodo-1*H*-imidazol

A una solución de 8.6 g (89 mmoles) de 5-etil-1*H*-imidazol en 600 ml de una solución acuosa de sosa 2 *N* bajo agitación, se agrega gota a 0° C en 3 horas 22.7 g (89 mmoles) de yodo en solución en 800 ml de cloroformo. Se sigue agitando durante 4 horas a esta temperatura, luego se evapora el cloroformo bajo presión reducida. Se enfría la fase acuosa a 0° C, se neutraliza con la ayuda de una solución acuosa de ácido clorhídrico 12 N y se extra con 3 veces 1 l de acetato de etilo. Se reúne las fases orgánicas, se lava las mismas sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla metanol:diclorometano (1.5:98.5).

Se obtiene 10.5 g de producto bajo la forma de polvo blanco

Rendimiento = 53%

Punto de fusión = 155° C

1.2. 5-etil-4-yodo-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-imidazol

A una solución de 4.8 g (21.6 mmoles) de 5-etil-4yodo-1*H*-imidazol en 25 ml de dimetilformamida anhidro bajo agitación, se agrega en pequeñas cantidades a 0° C bajo nitrógeno 0.91 g (22.7 mmoles) de hidruro de sodio al 60% en aceite. Se sigue agitando durante 0.5 hora a 0° C y se agrega 4.35 g (22.7 mmoles) de cloruro de 4-(metilfenil)sulfonilo. Se mantiene la agitación durante 1 hora a 0° C, se deja regresar la temperatura de la mezcla a la tempera ambienta, se sigue agitando durante 1 hora y se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 400 ml de acetato de etilo y se lava sucesivamente con 100 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 0.5 n, 100 ml de agua y 100 ml de una solución saturada en cloruro de sodio. Finalmente, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

Se obtiene 6.1 g de producto bajo la forma de un sólido blanco después de precipitación en una mezcla acetato de etilo : pentano.

Rendimiento = 75%

Punto de fusión = 95° C

1.3. (*S*)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-[5-etil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-imidazol-4-il]pent-4-inoato de metilo

1.3.1. (*S*)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]pent-4-inoato de metilo

a) ácido (*S*)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]pent-4-inoico

En una matraz de 250 ml bajo atmósfera de nitrógeno, se introduce 11.5 g (77 mmoles) de clorhidrato de ácido (*S*)-2-aminopent-4-inoico, 100 ml de dioxono, 50 ml de agua y 80 ml de sosa 2 N. a esta solución, se agrega 17.9 g (82 mmoles) de *tert*-butildicarbonato y se agita durante 3 horas a temperatura ambiental. Se agrega 200 ml de acetato de etilo y se acidifica a un pH 2 mediante la adición de una solución de ácido clorhídrico 2 N. Se separa las fases y se extrae la fase acuosa con 50 ml de acetato de etilo. Se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en seco.

Se obtiene 18.7 g de producto bajo la forma de un aceite incoloro, el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

b) (*S*)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]pent-4-inoato de metilo

En una matraz de 250 ml, bajo atmósfera de nitrógeno, se agrega 13 g (154 mmoles) de hidrógenocarbonato de sodio a una solución de 18.78 g (77 mmoles) de ácido (*S*)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]aminopent-4-inoico en 150 ml de dimetilformamida. Se agrega 20 ml (318 mmoles) de yoduro de metilo y se agita la mezcla durante 18 horas a temperatura ambiental. Se vierte la mezcla sobre agua y se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua, luego se seca sobre sulfato de magnesio. Se evapora en seco.

Se obtiene 15.85 de producto bajo la forma de un aceite amarillo que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

1.3.2. (*S*)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-[5-etil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-imidazol-4-il]pent-4-inoato de metilo

Se calienta durante 8 horas a 50° C bajo argón una mezcla de 9.87 g (26.3 mmoles) de 5 etil-4-yodo-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-imidazol, 8.94 g (39.4 mmoles) de (*S*)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]pent-4-inoato de metilo, 0.25 g (1.3 mmoles) de yoduro de cobre, 10.84 ml (105 mmoles) de dietilamina y 0.92 g (1.3 mmoles) de diclorobis(trifenilfosfina)paladio en 26 ml de dimetilformamida. Se concentra el medio de reacción bajo presión reducida, se retoma el residuo obtenido en 300 ml de acetato de etilo y se lava sucesivamente con 3 veces 100 ml de agua y 100 ml de una solución saturada

en cloruro de sodio. Finalmente, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla acetato de etilo : hexano (3 : 7).

Se obtiene 11 g de producto bajo la forma de un aceite viscoso

Rendimiento = 88%

1.4. (*S*)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-[5-etil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-imidazol-4-il]pentanoato de metilo

Se hidrogena durante 10 horas a la temperatura ambiental bajo una presión de 0.35 Mpa (50 psi) una mezcla de 13.5 g (28.4 mmoles) de (*S*)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-[5-etil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-imidazol-4-il]pent-4-inoato de metilo en presencia de 1.8 g de paladio sobre carbón al 10% en 50 ml de metanol. Se filtra el medio de reacción sobre celita y se concentra el filtrado bajo presión reducida se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano : acetato de etilo (7 : 3).

Se obtiene 10.5 g de producto bajo la forma de un aceite viscoso.

Rendimiento = 77%

1.5 (*S*)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-[5-etil-1*H*-imidazol-4-il]pentanoato de metilo

Se agita a la temperatura ambiental durante 4 horas una mezcla de 10.4 g (21.6 mmoles) de (*S*)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-[5-etil-1-[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-imidazol-4-il]pentanoato de metilo con 8.79 g (65.2 mmoles) de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol en 150 ml de metanol. Se concentra el medio de reacción bajo presión reducida, se retoma el residuo con 100 ml de éter y se lava con 450 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 0.7 N. Se separa las fases, se ajusta el pH de la fase acuosa en 8-9 con una solución de hidrógenocarbonato de sodio y se extrae con 2 veces 500 ml de acetato de etilo. Se reúne las fases orgánicas, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

Se obtiene 8.79 g de compuesto bajo la forma de un aceite viscoso utilizado tal cual en la siguiente etapa.

Rendimiento = 88%

1.6 (*S*)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-[5-etil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]pentanoato de metilo

A una solución de 5.95 g (18.3 mmoles) de (*S*)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-(5-etil-1*H*-imidazol-4-il]pentanoato de metilo 70 ml de diclorometano, se agrega sucesivamente a 0° C 2.9 ml (20.3 mmoles) de trietilamina con 5.77 g (20.7 mmoles) de cloruro de trifenilmetilo. Se deja regresar la temperatura de la mezcla a la temperatura ambiental, se sigue agitando durante 18 horas a esta temperatura, luego se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 300 ml de acetato de etilo y se lava sucesivamente con 200 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 0.1 N, 200 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y 100 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol (99 : 1).

Se obtiene 9.4 g de producto bajo la forma de un aceite viscoso.

Rendimiento = 90.6%

1.7 ácido (*S*)-α-[[(1,1dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-etil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-pentanóico

A 9.4 g (16.6 mmoles) de (*S*)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-[5-etil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]pentanoato de metilo en una mezcla de 48 ml de metanol con 16 ml de agua bajo agitación a 0° C, se agrega 0.83 g (19.8 mmoles) de hidróxido de litio monohidrato. Se deja regresar la temperatura de la mezcla a la temperatura ambiental y se sigue agitando a esta temperatura durante 4 horas. Se evapora bajo presión reducida y se acidifica la fase acuosa a un pH 2 a 0° C con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N antes de extraer con 2 veces 300 ml de diclorometano. Se reúne las fases orgánicas, se lava con 100 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. Se tritura el residuo en éter, se filtra y se seca bajo presión reducida.

Se obtiene 8.87 g de producto bajo la forma de un polvo blanco.

Rendimiento = 96.7%

Punto de fusión = 141 ° C

1.8. (*S*)-1-[1[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-[5-etil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]butil] carbamato de 1,1-dimetiletilo

1.8.1 clorhidrato de 4-etilpiperidina

a) 4-etilpiperidina-1carboxilato de 1,1-dimetiletilo.

Se hidrogena durante 4 horas a 50° C, bajo una atmósfera de 0.42 Mpa (60 psi), 20 g (190 mmoles) de 4-etenilpiridina en presencia de 2 g de óxido de platino (IV), se filtra el medio de reacción sobre celita yu se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 150 ml de agua, se ajusta el pH a 8 con una solución saturada acuosa de carbonato de sodio y se agrega gota por gota 44 g (190 mmoles) de dicarbonato de bis-(1,1-dimetiletilo) en solución en 100 ml de tetrahidrofurano. Se deja regresar la temperatura del medio de reacción a la temperatura ambiental y se mantiene la agitación durante 18 horas a esta temperatura. Se evapora bajo presión reducida y se extrae la fase acuosa con 2 veces 300 ml de acetato de etilo. Se reúne las fases orgánicas y se lava con 100 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bao presión reducida. Se purifica el residuo así obtenido mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano : acetato de etilo (9 :1) .

Se obtiene 13.8 g de producto bajo la forma de un aceite.

Rendimiento = 34%

b) clorhidrato de 4-etilpiperidina

Se trata con una corriente de gas clorhídrico durante 1 hora a 0° C una solución de 13.8 g (64.8 mmoles) de 4-etilpiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en 200 ml de éter. Se deja regresar la temperatura de la mezcla a la temperatura ambiental, se sigue agitando a esta temperatura durante 18 horas y se concentra bajo presión reducida. Se tritura el residuo así obtenido en el éter, se filtra y se seca bajo presión reducida.

Se obtiene 6.62 g de producto bajo la forma de un polvo blanco que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

Rendimiento = 70%

Punto de fusión = 138° C

1.8.2 (*S*)-[1[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-[5-etil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]butil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

A una mezcla de 0,6 g de (1,08 mmoles) de ácido (*S*)-α-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino-5-etil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-pentanoico con 0.18 g (1.2 mmoles) de clorhidrato de 4-etilpiperidina en 8 ml de diclorometano, se agrega sucesivamente a 0° C y agitando, 0.37 g (2.9 mmoles) de diisopropiletilamina y 0.46 g (1.2 mmoles) de hexafluorofosfato de [(benzotriazol-1-il)oxi]tris(dimetilamino)fosfonio. Se deja regresar a temperatura de la mezcla a la temperatura ambiental, se sigue agitando a esta temperatura durante 18 horas y se concentra el medio reacción bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 100 ml de acetato de etilo, se lava sucesivamente con 80 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, 50 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla metanol : diclorometano (2 : 98).

Se obtiene 0.7 g de producto bajo la forma de un aceite viscoso.

Rendimiento = 98%

1.9 clorhidrato de (*S*)-5-etil-α-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina (1 : 1)

Se trata con una corriente de gas clorhídrico, durante 15 minutos a 0° C, una solución de 0.7 g (1.07 mmoles) de (*S*)-[1-[(4-etilpiperidin-1-il]carbonil]-4-[5-etil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]butil]carbamato de 1,1-dimetiletilo en 50 ml de benceno. Se deja regresar la temperatura de la mezcla a la temperatura ambiental, se sigue agitando a esta temperatura durante 1.5 hora y se concentra bajo presión reducida. Se tritura el residuo así obtenido en éter, se filtra y se seca bajo presión reducida.

Se obtiene 0.61 g de producto bajo la forma de un polvo blanco que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

Rendimiento = 97%

Ejemplo 2

clorhidrato de (*S*)-5-metil-α-[[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina (1 : 1)

2.1. (*S*)-[4-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-[[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil]butil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

2.2.1. ácido (*S*)-α-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-pentanóico

Se prepara según el método descrito en el ejemplo 1.7

2.2.2. (*S*)-[4-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-[[4-trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil]butil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

A una mezcla de 1.08 g (2 mmoles) de ácido (*S*)-α-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-pentanóico, 0.306 g (2 mmoles) de 4-(trifluorometil)piperidina con 1.04 ml (6 mmoles) de diisopropiletilamina en 25 ml de diclorometano, se agrega en pequeñas cantidades a 0° C bajo argón y agitando, 0.834 g (2.2 mmoles) de hexafluorofosfato de [(benzotriazol-1-il)oxi]tris(dimetilamino)fosfonio. Se deja regresar la temperatura de la mezcla a la temperatura ambiental, se sigue agitando a esa temperatura durante 18 horas y se concentra el medio de reacción bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 100 ml de acetato de etilo, se lava sucesivamente con 50 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, 50 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla metanol : diclorometano (2 : 98)

Se obtiene 1.2 g de producto bajo la forma de un aceite viscoso.

Rendimiento = 89%

2.2. clorhidrato de (*S*)-5-metil-α-[[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina (1 : 1)

Se trata con una corriente de gas clorhídrico durante 20 minutos a 0° C una solución de 1.2 g (1.78 mmoles) de (*S*)-[4-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-[[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil]butil]carbamato de 1,1-dimetiletil en 100 ml de benceno. Se sigue agitando a esta temperatura durante 1 hora y se

concentra bajo presión reducida. Se tritura el residuo así obtenido en éter, se filtra y se seca bajo presión reducida.

Se obtiene 1.05 g de producto bajo la forma de un polvo blanco que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

Rendimiento = 97%

Punto de fusión = 78° C

Ejemplo 3

clorhidrato de (*S*)-α-[(4-metoxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina (1 : 1)

3.1. clorhidrato de 4-metoxipiperidina

3.1.1. 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una solución de 5.06 g (50 mmoles) de piperidin-4-ol en 50 ml de metanol, se agrega gota por gota a la temperatura ambiental 12 g (55 mmoles) de dicarbonato de bis-1(1,1-dimetiletilo) en solución en 50 ml de metanol. Se deja la mezcla de reacción bajo agitación a esta temperatura durante 2 horas y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo así obtenido mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol (95 : 5).

Se obtiene 9.74 g de producto bajo al forma de un aceite

Rendimiento = 97%

3.1.2. 4-metoxipiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una mezcla de 8 g (39,8 mmoles) de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo con 4.95 ml (79.5 mmoles) de yodometano en solución en 40 ml de dimetilformamida, se agrega en pequeñas porciones a 0° C bajo argón y bajo agitación, 1.59 g (39.8 mmoles) de hidruro de sodio al 60% en aceite y se sigue agitando a esta temperatura durante 2 horas. Se vierte el medio de reacción sobre 100 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con 2 veces 200 ml de acetato de etilo. Se reúne las fases orgánicas, se lava las mismas sucesivamente con 100 ml de agua y 100 ml de una solución saturada en cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla acetato de etilo : ciclohexano (2 : 8).

Se obtiene 7.1 g de producto bajo la forma de un aceite.
Rendimiento = 85%

3.1.3 clorhidrato de 4-metoxipiperidina

Se trata con una corriente de ácido clorhídrico gaseoso durante 30 minutos a 0° C una solución de 7 g (32.5 mmoles) de 4-metoxipiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en 100 ml de tetrahidrofurano. Se deja regresar la temperatura de la mezcla a la temperatura ambiental y se sigue agitando durante 18 horas a esta temperatura. Se concentra bajo presión reducida, se tritura el residuo en el éter, se filtra y se seca bajo presión reducida.
Se obtiene 4.2 g de producto bajo la forma de un polvo blanco que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.
Rendimiento = 86%
Punto de fusión = 132° C

3.2. (*S*)-[1-[(4-metoxipiperidin-1-il)carbonil]-4-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]butil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

A una mezcla de 0.918 g de (1.7 mmoles) de ácido (*S*)-α-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-pentanoico, 0.281 g (1.87 mmoles) de clorhidrato de 4-metoxipiperidina con 0.63 ml (3.57 mmoles) de diisopropiletilamina en 12 ml de diclorometano, se agrega en pequeñas cantidades a 0° C bajo nitrógeno y agitando 0.71 g (1.87 mmoles) de hexafluorofosfato de [(benzotriazol-1-il)oxi]tris(dimetilamino)fosfonio. Se deja regresar la temperatura de la mezcla a la temperatura ambiental, se sigue agitando a esa tempera durante 18 horas y se concentra el medio de reacción bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 100 ml de acetato de etilo, se lava sucesivamente con 50 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 0.5 N, 50 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla metanol : diclorometano (2 : 98)
Se obtiene 1.05 g de producto bajo la forma de un aceite viscoso.
Rendimiento = 97%

3.3. clorhidrato de (*S*)-α-[(4-metoxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina (1 : 1)

Se trata con una corriente de gas clorhídrico durante 20 minutos a 0° C una solución de 1.05 g (1.65 mmoles) de (*S*)-[1-[(4-metoxipiperidin-1-il)carbonil]4-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]butil]carbamato de 1,1-dimetiletilo en 50 ml de benceno. Se deja bajo agitación a esa temperatura durante 30 minutos y se concentra bajo presión reducida. Se tritura el residuo así obtenido en el éter, se filtra y se seca bajo presión reducida.

Se obtiene 0.93 de producto bajo la forma de un polvo blanco que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

Rendimiento = 98%

Punto de fusión = 112° C

Ejemplo 4

clorhidrato de (*S*)-5-metil-α-[(4-metilenopiperidin-1-il)carbonil]-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina (1 : 1)

4.1 clorhidrato de 4-metilenopiperidina

4.1.1 4-metilenopiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una mezcla de 9.81 g (27.5 mmoles) de bromuro de metiltrifenilfosfonio en 60 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agrega a la temperatura ambiental, bajo atmósfera de nitrógeno, 17 ml de una solución 1.6 M de *n*-butillitio en el hexano. Se deja la mezcla durante 4 horas bajo agitación a la temperatura ambiental y se agrega rápidamente una solución de 5 g (25 mmoles) de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se caliente el medio de reacción durante 10 horas a la temperatura de reflujo, se vierte el mismo sobre 400 ml de una solución saturada en cloruro de amonio y se extrae con 2 veces 300 ml de éter. Se reúne las fases orgánicas, se seca las mismas sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla acetato de etilo : *n*-hexano (5 : 95).

Se obtiene 2.8 g de producto bajo la forma de un aceite vítreo.

Rendimiento = 57%

4.1.2. clorhidrato de 4-metilenopiperidina

Se obtiene ese compuesto a partir de 4-metilenopiperidina-1carboxilato de 1,1-dimetiletilo según el método descrito en el ejemplo 3.1.3.

4.2 clorhidrato de (*S*)-5-metil-α-[(4-metilenopiperidin-1-il)carbonil]-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina (1 : 1)

Se hace reaccionar el (*S*)-α-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-pentanóico con clorhidrato de 4-metilenopiperidina según el método descrito en el ejemplo 3.2. y se obtiene el (*S*)-[4-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-[(4-metilenopiperidin-1-il)carbonil]butil]carbamato de 1,1-dimetiletilo, producto amorfo.

Punto de fusión = 85° C

Se trata este producto con una corriente de ácido clorhídrico gaseoso según el método descrito en el ejemplo 3.3.

Se obtiene 0.74 de producto.

Rendimiento = 100%

Punto de fusión = 148° C

Ejemplo 5

clorhidrato de (*S*)-α-[(4-ciclopropilpiperidin-1-il]carbonil]-5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina (1 : 1)

5.1. clorhidrato de 4-ciclopropilpiperidina

5.1.1. 4-ciclopropilpiperidina

Se hidrogena a 50° C en un aparato de Parr bajo una presión de 0.35 Mpa (50 psi) 13 g (109 mmoles) de 4-ciclopropilpiridina en solución en 150 ml de ácido acético en presencia de 0.7 g de óxido de platino (IV). Se filtra el medio de reacción sobre celita y se concentra el filtrado bajo presión reducida.

Se obtiene 12.85 g de producto que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

Rendimiento = 94%

5.1.2. 4-ciclopropilpiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se solubiliza 5 g (40 mmoles) de 4-ciclopropilpiperidina en 40 ml de diclorometano, se enfría la mezcla a 0° C, y se agrega gota por gota 6.98 g (32 mmoles) de dicarbonato de bis-(1,1-dimetiletilo) y 4.85 g (48 moles) de trietilamina. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol (99 :1).

Se obtiene 4 g de producto.
Rendimiento = 44%

5.1.3. clorhidrato de 4-ciclopropilpiperidina

Se trata con una corriente de gas clorhídrico durante 30 minutos a 0° C una solución agitada de 6.5 g (28.8 mmoles) de 4-ciclopropilpiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en 100 ml de benceno. Se deja regresar la temperatura del medio de reacción a la temperatura ambiental, se sigue agitando durante 4 horas a esa temperatura y se concentra bajo presión reducida. Se tritura el residuo así obtenido en el éter, se filtra y se seca bajo presión reducida.
Se obtiene 4.1 g de producto bajo la forma de un polvo blanco que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.
Rendimiento = 88%
Punto de fusión = 186° C

5.2. (*S*)-[1-[(4-ciclopropilpiperidin-1-il)carbonil]-4-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]butil]carbamato de 1,1-dimetiletilo,

se coloca bajo agitación una mezcla de 6 g (11 mmoles) de ácido (*S*)-α-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino-5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-pentanoico, 1.79 g (11 mmoles) de clorhidrato de 4-ciclopropilpireridina con 9.6 ml (55.5 mmoles) de diisopropiletilamina en 100 ml de diclorometano, se agrega en pequeñas cantidades a 0° C bajo argón y agitando, 4.62 g (12.2 mmoles) de hexafluorofosfato de [(benzotriazol-1-il]oxi]tris(dimetilamino)fosfonio. Se deja regresar la temperatura de la mezcla a la temperatura ambiental, se sigue agitando a esa temperatura durante 4 horas y se concentra el medio de reacción bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 300 ml de acetato de etilo, se lava sucesivamente con 100 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, 100 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla metanol : diclorometano (1 : 99).
Se obtiene 5 g de producto.
Rendimiento = 70%

5.3 clorhidrato de (*S*)-α-[(4-ciclopropilpiperidin-1-il]carbonil]-5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina (1 : 1)

Se trata con una corriente de gas clorhídrico durante 30 minutos a 0° C una solución agitada de 5.3 g (8 mmoles) de (*S*)-[1-[(4-ciclopropilpiperidin-1-il]carbonil]-4-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4il]butil]carbamato de 1,1-dimetiletilo en 200 ml de benceno. Se deja regresar la temperatura del medio de reacción a la temperatura ambiental, se sigue agitando durante 3 horas y se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo así obtenido con 2 veces 280 ml de diclorometano y se seca bajo presión reducida.

Se obtiene 4.7 g de producto bajo la forma de un polvo blanco que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

Rendimiento = 100%

Punto de fusión = 124° C

<u>Ejemplo 6</u>

clorhidrato de (*S*)-5-metil-α-[[4-(difluorometileno)piperidin-1-il]carbonil]-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina (1:1)

6.1. clorhidrato de 4-(difluorometileno)piperidina

6.1.1. 4-(difluorometileno)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

A 12 ml (120 mmoles) de difluorobromometano en solución en 80 ml de triglima y mantenidos bajo agitación, se agrega gota por gota a 0° C, bajo atmósfera de argón, 45.6 ml (252 mmoles) de hexametilfósforo triamida en solución 30 ml de triglima. Se deja regresar la temperatura del medio de reacción a la temperatura ambiental, se sigue agitando a esa temperatura durante 30 minutos y se enfría nuevamente a 0° C. Se agrega luego 11.94 g (60 mmoles) de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en solución en 30 ml de triglima, se deja regresar la temperatura de la mezcla a la temperatura ambiental, se agita durante 30 minutos a esa temperatura. Se calienta el medio de reacción durante 2 horas a 80° C, se enfría, se vierte sobre un litro de agua y se extrae con 3 veces 400 ml de pentano. Se lava con agua se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla ciclohexano : acetato de etilo (97 : 3).

Se obtiene 8.5 g de producto

Rendimiento = 61%

6.1.2. clorhidrato de 4-(difluorometileno)piperidina.

Se obtiene este compuesto bajo la forma de un polvo blanco a partir del 4-(difluorometileno)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo según el método descrito en el ejemplo 3.1.3.

Rendimiento = 100%

Punto de fusión = 196° C

6.2 clorhidrato de (*S*)-5-metil-α-[[4-(difluorometileno)-piperidin-1-il]carbonil]-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina (1 : 1)

Se hace reaccionar el (*S*)-α-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-pentanoico con clorhidrato de 4-(difluorometileno)piperidina según el método descrito en el ejemplo 3.2. y se obtiene el (*S*)-[4-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-[[4-(difluorometileno)piperidin-1-il)carbonil]butil]carbamato de 1,1-dimetiletilo bajo la forma de un sólido vítreo.

Rendimiento = 75%

Punto de fusión = 86° C

Se trata este producto con una corriente de ácido clorhídrico gaseoso según el método descrito en el ejemplo 3.3.

Rendimiento = 99%

Punto de fusión = 117° C

<u>Ejemplo 7</u>

clorhidrato de *(S)*-5-metil-α-[(4-(metiltio)piperidin-1il]carbonil]-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina (1 : 1)

7.1 clorhidrato de 4-(metiltio)piperidina

7.1.1. 4-[(metilsulfonil)oxi]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una solución de 13.9 g (69 mmoles) de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo con 5.6 ml (76 mmoles) de trietilamina en 80 ml de diclorometano, se agrega gota por gota, a 0° C, bajo nitrógeno, 5.6 ml (72 mmoles) de cloruro de metanosulfonilo. Se deja el medio de reacción durante 6 horas bajo agitación a esta temperatura y se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 200 ml de acetato de etilo y se lava sucesivamente con 2 veces 100 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N, 100 ml de agua y 100 ml de una solución saturada en cloruro de sodio. Se seca sobre

sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una acetato de etilo.

Se obtiene 16.2 g de producto bajo la forma de cristales blancos

Rendimiento = 95%

Punto de fusión = 93.9° C

7.1.2. 4-(metiltio)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se agita durante 72 horas a la temperatura ambiental una mezcla de 2.47 g (10 mmoles) de 4-[(metilsulfonil)oxi]piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo, 0.71 g (10.1 mmoles) de tiometóxido de sodio con 0.37 g (1 mmol) de yoduro de tetrabutilamonio en 10 ml de tetrahidrofurano, luego se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla *n*-hexano : acetato de etilo (9 : 1).

Se obtiene 1.5 g de producto bajo la forma de un aceite viscoso.

Rendimiento = 63%

7.1.3 clorhidrato de 4-(metiltio)piperidina.

Se obtiene este compuesto a partir del 4-(metiltio)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo según el método descrito en el ejemplo 3.1.3

Rendimiento = 100%

Punto de fusión = 156.5° C

7.2 clorhidrato de (*S*)-5-metil-α[[4-(metiltio)piperidin-1il]carbonil]-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina (1:1)

Se hace reaccionar el (*S*)-α-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-pentanoico con clorhidrato de 4-(metiltio)piperidina según el método descrito en el ejemplo 3.2 y se obtiene el (*S*)-[4-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-[[4-(metiltio)piperidin-1-il]carbonil]butil]carbamato de 1,1-dimetiletilo bajo la forma de un polvo amorfo.

Rendimiento = 93%

Punto de fusión = 101.2° C

Se trata este producto con una corriente de ácido clorhídrico gaseoso según el método descrito en el ejemplo 3.3.

Se obtiene el producto bajo la forma de un polvo amorfo.

Rendimiento = 100%

Punto de fusión = 127.7° C

Ejemplo 8

clorhidrato de *(S)*-5-metil-α-[(4-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina (1:1)

8.1. clorhidrato de 4 metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

8.1.1. 4-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una solución de 4.95 g (25 mmoles) de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro, se agrega a 0° C, bajo nitrógeno, una solución de 18 ml (28.8 mmoles) de metillitio en el éter y se sigue agitando durante 2 horas a esa temperatura. Luego, se agrega gota por gota 3 ml (38 mmoles) de cloruro de metanosulfonilo, se sigue agitando durante 4 horas a 0° C, luego se concentra el medio de reacción bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 200 ml de acetato de etilo y se lava el mismo sucesivamente con 2 veces 100 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,1 N, 100 ml de agua y 100 ml de una solución saturada en cloruro de sodio.

Se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo en 100 ml de tolueno y 15 ml de trietilamina, se calienta durante 18 horas a la temperatura de reflujo y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla *n*-hexano : éter (95 : 5).

Se obtiene 0.9 de producto bajo la forma de un aceite viscoso.

Rendimiento = 18%

8.1.2 Clorhidrato de 4-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

Se obtiene este compuesto a partir del 4-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo según el método descrito en el ejemplo 3.1.3.

Rendimiento = 100%

8.2 clorhidrato de *(S)*-5-metil-α-[(4-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)carbonil]-1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-4-butanamina (1:1)

Se hace reaccionar el (*S*)-α-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino-5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-pentanoico con el clorhidrato de 4-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina según el método descrito en el ejemplo 3.2. y se obtiene el *(S)*-[4-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1H-imidazol-4-il]1-[(4-metil-1,2,3,6-

tetrahidroporidin-1-il)carbonil]butil]carbamato de 1,1-dimetiletilo bajo la forma de un polvo amorfo.

Rendimiento = 90%

Punto de fusión = 90.7° C

Se trata este producto con una corriente de ácido clorhídrico gaseoso según el método descrito en el ejemplo 3.3.

Rendimiento = 100%

Punto de fusión = 118° C

Ejemplo 9 (compuesto n° 45)

clorhidrato de *(S)*-*N*-[3-[[[4-(5-etil-1*H*-imidazol-4-il)-1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]butil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il)propanamida (1:1)

9.1. *(S)*-*N*-[3-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-[5-etil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]butil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]-*N*-(1-oxopropil)propanamida

A una mezcla de 0.435 g (1.25 mmoles) de cloruro de [bis(1-oxopropil)amino][1,1'-bifenil]-3-sulfonilo con de 0.61 g (1.04 mmoles) de clorhidrato de *(S)*-5-etil-α-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina en 8 ml de diclorometano, se agrega gota por gota a 0° C, bajo nitrógeno, 0.48 ml (3.4 mmoles) de trietilamina. Se deja la mezcla bajo agitación durante 4 horas y se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 100 ml de acetato de etilo, se lava sucesivamente con 50 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, 50 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene 0.85 g de producto bajo la forma de un aceite viscoso que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

Rendimiento = 95%

9.2. clorhidrato de *(S)*-*N*-[3-[[[4-(5-etil-1*H*-imidazol-4-il)-1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]butil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]propanamida (1:1)

Se calienta durante 16 horas a la temperatura de reflujo 0.85 g (0.95 mmoles) de *(S)*-*N*-[3-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-[5-etil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]butil]amino] sulfonil] [1,1'-bifenil]-2-il]-*N*-(1-oxopropil)propanamida en solución en una mezcla de 30 ml de ácido acético con 10 ml de agua y se

concentra el medio reacción bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 150 ml de acetato de etilo, se lava sucesivamente con 50 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y con 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla metanol : diclorometano (4 : 96).

Se obtiene 0.44 g de producto bajo la forma de una base, la cual se retoma en 10 ml de una solución de ácido clorhídrico 0.1 N en el isopropanol y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna RP 18 eluyendo con una mezcla acetonitrilo : agua (3 : 7).

Se obtiene después de liofilización 0.42 g de producto bajo la forma de un polvo blanco.

Rendimiento = 69%

Punto de fusión = 132° C

$[\alpha]_D^{20}$ = + 112 ° ; (c = 0.2 ; metanol)

Ejemplo 10 (compuesto n° 35)

clorhidrato de *(S)*-*N*-[3-[[[4-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1-[[4-(trifluorometil) piperidin-1-il)carbonil]butil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il)propanamida (1:1)

10.1 *(S)*-*N*-[3-[[[4-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il)-1-[[4-(trifluorometil) piperidin-1-il)carbonil]butil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]-*N*-(1-oxopropil) propanamida

A una mezcla de 0.65 g (1.72 mmoles) de cloruro de [bis(1-oxopropil]amino][1,1'-bifenilo]-3-sulfonilo con de 1.05 g (1.72 mmoles) de clorhidrato de *(S)*-5-metil-α-[[4-trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil]-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina en 20 ml de diclorometano, se agrega gota por gota a 0° C bajo argón 0.79 ml (5.7 mmoles) de trietilamina. Se deja regresar la temperatura de la mezcla a la temperatura ambiental, se sigue agitando a esa temperatura durante 18 horas y se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 100 ml de acetato de etilo, se lava sucesivamente con 50 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, 50 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía

sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla metanol : diclorometano (2 : 98).

Se obtiene 1.04 g de producto bajo la forma de un aceite viscoso.

Rendimiento = 70%

10.2 clorhidrato de *(S)*-*N*-[3-[[[4-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1-[[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil]butil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]propanamida (1:1)

Se calienta durante 10horas a la temperatura de reflujo 1.02 g (1.1 mmoles) de *(S)*-*N*-[3-[[[4-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il)-1-[[4-trifluorometil)piperidin-1-il]carbonil]butil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]-*N*-(1-oxopropil)propanamida en solución en una mezcla de 25 ml de ácido acético con 25 ml de agua y se concentra el medio de reacción bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 100 ml de acetato de etilo, se lava con 50 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla metanol : diclorometano (5 : 95). Se obtiene 0.42 g de producto bajo la forma de una base que se retoma en 12 ml de una solución de ácido clorhídrico 0.1 N en el isopropanol y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna RP 18 eluyendo con una mezcla acetonitrilo : agua (3 : 7).

Se obtiene después de liofilización 0.33 g de producto.

Rendimiento = 46%

Punto de fusión = 146-150

$[\alpha]_D^{20}$ = + 80 ° (c = 0.2 ; metanol)

Ejemplo 11 (compuesto n° 29)

clorhidrato de *(S)*-*N*-[2-[[[1-[(4-metoxipiperidin-1-il)carbonil]-4-[5-metil-1*H*-imidazol-4-il]butil]amino]sulfonil]-6-tien-2-ilfenil]propanamida (1 : 1)

11.1 (*S*)-1-[2-(3-etil-1,1-dioxo-5-tien-2-il-2*H*-1,2,4-benzotiadiazin-2-il)-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-metoxipiperidina

11.1.1. cloruro de 2-[(1-cloropropilideno)amino]-3-tien-2-ilbencenosulfonilo

A una mezcla de 3.8 g (15 mmoles) de ácido 2-amino-3(tien-2-il)-bencenosulfónico con 4 ml (49.5 mmoles) de piridina en 30 ml de

diclorometano, se agrega gota por gota a 0° C, 2.86 ml (33 mmoles) de cloruro de propionilo. Se deja el medio de reacción bajo agitación durante 5 horas a esta temperatura, luego se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 40 ml de diclorometano, se agrega en pequeñas cantidades 7.8 g (37.5 mmoles) de pentacloruro de fósforo y se deja la mezcla bajo agitación a 0° C durante 1 hora, luego durante 2 horas a la temperatura ambiental. Se agrega al medio de reacción 200 ml de éter, se filtra, se lava el filtrado sucesivamente con 2 veces 200 ml de agua helada y 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre Florisil® eluyendo rápidamente con éter.

Se obtiene 3.18 g de producto después de cristalización en el pentano.

Rendimiento = 61%

Punto de fusión = 74° C

11.1.2.1 (*S*)-1-[2-(3-etil-1,1-dioxo-5-tien-2-il-2*H*-1,2,4-benzotiadiazin-2-il)-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-metoxipiperidina

A una mezcla de 0.42 g (1.2 mmoles) de cloruro de 2-[(1-cloropropilideno)amino]-3-tien-2-ilbencenosulfonilo con 0.69 g (1.2 mmoles) de clorhidrato de (*S*)-α-[(4-metoxipiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina en 15 ml de diclorometano se agrega gota por gota a 0° C, 0.55 ml (3.96 mmoles) de trietilamina. Se deja regresar la temperatura de la mezcla a la temperatura ambiental, se sigue agitando a esa temperatura durante 18 horas y se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 100 ml de acetato de etilo, se lava sucesivamente con 50 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, 50 ml de una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio y 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

Se obtiene 1.07 g de producto bajo la forma de un aceite viscoso que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

Rendimiento = 100%

11.2. clorhidrato de (*S*)-*N*-[2-[[1-[(4-metoxipiperidin-1-il)carbonil]-4-[5-metil-1*H*-imidazol-4-il)butil]amino]sulfonil]-6-tien-2-ilfenil]propanamida (1:1)

Se calienta durante 6 horas a la temperatura de reflujo 1.07 g (1.2 mmoles) de (*S*)-1-[2-(3-etil-1,1-dioxo-5-tien-2-il-2*H*-1,2,4-benzotiadiazin-2-il)-5-[5-metil-1(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-metoxipiperidina en solución en una mezcla de 50 ml de ácido acético con 50 ml de agua y se concentra el medio de reacción bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 150 ml de acetato de etilo, se lava sucesivamente con 50 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla metanol : diclorometano (5 : 95).

Se obtiene 0.43 g de producto bajo la forma de una base que se retoma en 12 ml de una solución de ácido clorhídrico 0.1 N en el isopropanol y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna RP 18 eluyendo con una mezcla acetonitrilo : agua (3 : 7).

Se obtiene después de liofilización 0.34 g de producto bajo la forma de un polvo blanco.

Rendimiento = 45%

Punto de fusión = 126° C

$[\alpha]_D^{20}$ = + 87 ° (c = 0.2 ; metanol)

Ejemplo 12 (compuesto n° 31)

clorhidrato de (*S*)-*N*-[2-[[[4-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1-[(4-metilenopipridin-1-il)carbonil]butil]amino]sulfonil]-6-tienil-2-ilfenil] propanamida (1 :1)

Se prepara este compuesto según el meto descrito en el ejemplo 11 a partir del clorhidrato de (*S*)-5-metil-α-[(4-metilenopiperidin-1-il)carbonil]-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina y del cloruro de 2-[(1-cloropropilideno)amino]-3-tien-2-ilbencenosulfonilo.

Punto de fusión = 115-120° C

$[\alpha]_D^{20}$ = + 54 ° (c = 0.2 ; metanol)

Ejemplo 13 (compuesto n° 41)

clorhidrato de (*S*)-*N*-[2-[[[1-[(4-ciclopropilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il) butil]amino]sulfonil]-6-tienil-2-ilfenil] propanamida (1 :1)

13.1 (*S*)-4-ciclopropil-1-[2-(3-etil-1,1-dioxo-5-tien-2-il-2*H*-1,2,4-benzotiadiazin-2-il)-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4il]-1-oxopentil]piperidina

A una mezcla de 0.38 g (1.1 mmoles) de cloruro de 2-[(1-cloropropilideno)amino]-3-tien-2-ilbencenosulfonilo con 0.64 g (1.1 mmoles) de clorhidrato de (*S*)-α-[(4-ciclopropilpiperidin-1-il)carbonil]-5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina en 20 ml de diclorometano, se agrega gota por gota a 0° C, 0.5 ml (3.63 mmoles) de trietilamina. Se deja regresar la temperatura de la mezcla a la temperatura ambiental, se sigue agitando durante 2 horas a esta temperatura y se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 100 ml de acetato de etilo, se lava sucesivamente con 50 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, 50 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene 1.1. g de producto bajo la forma de un aceite viscoso que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

Rendimiento = 100%

13.2. clorhidrato de (*S*)-*N*-[2-[[1(4-cicloporpilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)butil]amino]sulfonil]-6-tienil-2-ilfenil] propanamida (1 :1)

Se calienta durante 4 horas a la temperatura de reflujo 1.1. g (1.1 mmoles) de (*S*)-4-ciclopropil-1-[2-(3-etil-1,1-dioxo-5-tien-2-il-2*H*-1,2,4-benzotiadiazin-2-il)-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]piperidina en solución en una mezcla de 25 ml de ácido acético con 25 ml de agua y se concentra en medio de reacción bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 150 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla metanol : diclorometano (2 : 98 a 8 : 92). Se obtiene 0.528 g de producto bajo la forma de una base.

Rendimiento = 80%

Se retoma 0.528 g de base en 10 ml de una solución de ácido clorhídrico 0,1 N en el isopropanol y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna RP 18 eluyendo con una mezcla acetonitrilo : agua (3:7).

Se obtiene después de liofilización 0.27 g de producto bajo la forma de un polvo blanco.

Rendimiento = 39%

Punto de fusión = 108-119° C

$[\alpha]_D^{20}$ = + +98 ° (c = 0.2 ; metanol)

Ejemplo 14 (compuesto n° 19)

clorhidrato de (*S*)-*N*-[3'-(etilamino)-3-[[[-1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)butil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]propanamida (2 :1)

14.1. (*S*)-1-[2-[7-bromo-3-etil-5-(3-nitrofenil)-1,1-dioxo-2*H*-1,2,4-benzotiadiazin-2-il)-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina

14.1.1. cloruro de 5-bromo-2-[(1-cloropropilideno)amino]-3'-nitro[1,1'-bifenilo]-3-sulfonilo

a) sal de piridina del ácido 5-bromo-3'-nitro-2-[(1-oxopropil)amino][1,1'-bifenilo]-3-sulfónico

A una solución de 3.15 g (8.45 mmoles) de ácido 2-amino-5-bromo-3'-nitro[1,1'-bifenilo]-3-sulfónico con 2.4 ml (29.6 mmoles) de piridina en 10 ml de diclorometano se agrega gota por gota a 0° C, bajo atmósfera de nitrógeno, 1.62 ml (18.6 mmoles) de cloruro de propionilo. Se deja regresar a temperatura de la mezcla a la temperatura ambiental y se sigue agitando durante 18 horas. Se concentra el medio de reacción bajo presión reducida.

Se utiliza el residuo tal cual en la siguiente etapa.

b) cloruro de 5-bromo-2-[(1-cloropropilideno)amino]-3'-nitro[1,1'-bifenilo]-3-sulfonilo. Se disuelve el residuo obtenido anteriormente en 20 ml de diclorometano y se agrega a 0° C bajo atmósfera de nitrógeno, 4.6 g (21.2 mmoles) de pentacloruro de fósforo. Se deja regresar la temperatura d ela mezcla la tempera ambiental y se mantiene bajo agitación durante 5 horas a esta temperatura. Se concentra el medio de reacción bajo presión reducida, se retoma el residuo con 150 ml de éter y se filtra sobre vidrio sinterizado. Se lava el filtrado con 2 veces 100 ml de agua, luego con 100 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida.

Se obtiene 3 g de producto bajo la forma de un aceite vítreo que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

Rendimiento = 77%

14.1.2. (*S*)-1-[2-[7-bromo-3-etil-5-(3-nitrofenil)-1,1-dioxo-2*H*-1,2,4-benzotiadiazin-2-il)-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina

A una mezcla de 0.53 g (1.15 mmoles) de cloruro de 5-bromo-2-[(1-cloropropilideno)amino]-3'-nitro[1,1'-bifenilo]-3-sulfonilo con 0.58 g (1.02 mmoles) de clorhidrato de (*S*)-α-[(4-etilpiperidin-1-il]carbonil]-5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina en 5 ml de diclorometano, se agrega gota por gota a 0° C, 0.42 ml (3.5 mmoles) de trietilamina. Se deja regresar la temperatura de la mezcla a la temperatura ambiental, se sigue agitando durante 18 horas a esta temperatura y se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 100 ml de acetato de etilo, se lava sucesivamente con 50 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, 50 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.
Se obtiene 1 g de producto bajo la forma de un aceite viscoso que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.
Rendimiento = 100%

14.2 (*S*)-*N*-[5-bromo-3-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(5-metil-1*H*-imidazol-4il)butil]amino]sulfonil]-3'-nitro]1,1'-bifenil]-2-il]propanamida

Se calienta durante 8 horas a la temperatura de reflujo 1 g (1 mmol) de (*S*)-1-[2-[7-bromo-3-etil-5-(3-nitrofenil)-1,1-dioxo-2*H*-1,2,4-benzotiadiazin-2-il]-5-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]-1-oxopentil]-4-etilpiperidina en solución en una mezcla de 30 ml de ácido acético con 20 ml de agua y se concentra el medio de reacción bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 100 ml de acetato de etilo, se lava con 50 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla metanol : diclorometano (5 : 95).
Se obtiene 0.42 g de producto bajo la forma de un sólido blanco.
Rendimiento = 60%
Punto de fusión = 215 ° C

14.3 (*S*)-*N*-[3'-amino-3-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il]butil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]propanamida

Se hidrogeno durante 10 horas a la temperatura ambiental a 0.35 MPa (50 psi), 0.4 g (0.56 mmoles) de (*S*)-*N*-[5-bromo-3-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)butil]amino]sulfonil]-3'-nitro[1,1'-bifenil]2-il]propanamida en 20 ml de etanol en presencia de 0.1 g de paladio sobre carbón al 10%. Se filtra el medio de reacción sobre celita y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 100 ml de acetato de etilo, se lava con 50 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

Se obtiene 0.33 g de producto bajo la forma de un sólido blanco.

Rendimiento = 100%

Punto de fusión = 160° C

14.4 clorhidrato de (*S*)-*N*-[3'-(etilamino)-3-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)butil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]propanamida (2 :1)

A 0.33 g (0.56 mmoles) de (*S*)-*N*-[3'-amino-3-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il]butil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]propanamida en 10 ml de etanol, se agrega 0.043 ml (0.78 mmoles) de acetaldehído con 70 mg de paladio sobre carbón al 10% y se agita la mezcla durante 8 horas a la temperatura ambiental bajo una presión de 0.35 MPa (50 psi). Se filtra el medio de reacción sobre celita, se agrega al filtrado 4 ml de una solución de ácido clorhídrico 0.1 N en el isopropanol y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna RP 18 eluyendo con una mezcla acetonitrilo : agua (3:7).

Se obtiene 0.2 g de producto después de liofilización 0.2 g de producto bajo la forma de un polvo blanco.

Rendimiento = 53%

Punto de fusión = 163° C

$[\alpha]_D^{20}$ = + 130 ° (c = 0.2 ; metanol)

Ejemplo 15 (compuesto n° 26)

clorhidrato de (*S*)-*N*-[3-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il]butil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]-2-(2-metoxi)acetamida (1:1)

15.1 (*S*)-2-amino-*N*-[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]butil]-4-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]butil][1,1'-bifenil]-3-sulfonamida

A una mezcla de 0,5 g (0.87 mmoles) de clorhidrato de (*S*)-5-etil-α-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina con 0.281 g (1.05 mmoles) de cloruro de 2-amino[1,1'-bifenilo]-3-sulfonilo en solución en 10 ml de diclorometano, se agrega gota por gota a 0° C bajo atmósfera de argón 0.365 ml (2.61 mmoles) de trietilamina. Se deja la mezcla bajo agitación durante 1 hora a esta temperatura, luego se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 50 ml de acetato de etilo, se lava sucesivamente con 20 ml de una solución de ácido clorhídrico 1 N, 20 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y 20 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, luego se seca sobre sulfato de magnesio. Finalmente, se filtra y se concentra en seco. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla metanol : diclorometano (1:99 luego 3:97).

Se obtiene 0.53 g de producto bajo la forma de un sólido blanco.

Rendimiento = 79%

15.2 clorhidrato de (*S*)-*N*-[3-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)butil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]-2-(2-metoxi)acetamida (1:1)

A 1 g (1.3 mmoles) de (*S*)-2-amino-*N*-[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]butil][1,1'-bifenil]-3-sulfonamida en solución en 10 ml de dimetilacetamida, se agrega a temperatura ambiental bajo argón, 2 g (13 mmoles) de cloruro de 2-(2-metoxi-etoxi)acetilo. Se deja el medio de reacción bajo agitación a esta temperatura durante 0.5 hora, luego se enfría con un baño de hielo. Se agrega 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N y se recupera la fase orgánica. Se lava la misma sucesivamente con 50 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, luego se concentra al vacío. Se retoma el residuo con una mezcla ácido acético : agua : tetrahidrofurano (2:1:1), se calienta la mezcla durante 3 horas a 80° C y se concentra al vacío. Se retoma el residuo con 100 ml de acetato de etilo, se lava sucesivamente con 100 ml de una solución de ácido clorhídrico 1 N, 500 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, luego se seca sobre sulfato de magnesio. Finalmente, se filtra y se concentra al vacío. Se purifica el residuo

mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol (98:2 y luego 90:10).

Se obtiene 0.54 g de producto bajo la forma de una base.

Se prepara el clorhidrato en 10 ml de una solución de ácido clorhídrico 0.1 N en el isopropanol.

Se obtiene después de liofilización 0.57 g de producto.

Rendimiento = 64.6%

Punto de fusión = 98° C

$[\alpha]_D^{20}$ = + 55.5 ° (c = 0.2 ; metanol)

Ejemplo 16 (compuesto n° 27)

clorhidrato de (*S*)-*N*-[2-ciclopentil-6-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)butil]amino]sulfonil]fenil]-*N'*-etilurea (1 :1)

16.1 (*S*)-2-amino-3-ciclopentil-*N*-[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]butil]bencenosulfonamida

A una solución de 0.70 g (2.7 mmoles) de cloruro de 2-amino-3-ciclopentilbencenosulfonilo con 1.54 g (2.7 mmoles) de clorhidrato de (*S*)-5-etil-α-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina en 6 ml de diclorometano, se agrega gota por gota a 0° C, 0.95 ml (6.75 mmoles) de trietilamina. Se deja el medio de reacción bajo agitación durante 5 horas a esta temperatura, luego se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo en 100 ml de acetato de etilo, se lava sucesivamente con 50 ml de una solución de ácido clorhídrico 1 N, 50 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol (98 : 2).

Se obtiene 1.8 g de producto bajo la forma de un aceite viscoso.

Rendimiento = 88%

16.2 (*S*)-*N*-[2-ciclopentil-6-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il)butil]amino]sulfonil]-fenil]-*N'*-etilurea.

Se calienta durante 38 horas a 50° C una solución de 0.75 g (1 mmol) de (*S*)-2-amino-3-ciclopentil-*N*-[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-[5-metil-1-(trifenilmetil)-

1*H*-imidazol-4-il]butil]bencenosulfonamida con 0.32 ml (4 mmoles) de isocianato de etilo en el dimetilformamida, luego se concentra el medio de concentración bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla metanol : diclorometano (2 : 98).

Se obtiene 0.53 g de producto bajo la forma de un sólido blanco

Rendimiento = 65%

Punto de Fusión = 115 ° C

16.3 clorhidrato de (*S*)-*N*-[2-ciclopentil-6-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)butil]amino]sulfonil]fenil]-*N'*-etilurea (1:1)

Se agita durante 40 horas a la temperatura ambiental bajo una presión de 0.35 MPa (50 psi) una mezcla de 0.53 g (0.64 mmoles) de (*S*)-*N*-[2-ciclopentil-6-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-[5-metil-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il)butil]amino]sulfonil]fenil]-*N'*-etilurea con 0.2 g de paladio sobre carbón al 10% en 8 ml de una solución de ácido clorhídrico 0.1 N en el isopropanol. Se filtra la mezcla sobre celita y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna RP 18 eluyendo con una mezcla acetonitrilo : agua (4 : 6).

Se obtiene después de liofilización 0.30 g de producto

Rendimiento = 77%

Punto de fusión = 147° C

$[\alpha]_D^{20}$ = + 86 ° (c = 0.2 ; metanol)

Ejemplo 17(compuesto n° 48)

clorhidrato de (*S*)-*N*-[3-[[[4-(5-cloro-1*H*-imidazol-4-il)-1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]butil]amino]sulfonil]-[1,1'-bifenil]-2-il] propanamida (1 :1)

17.1 (*S*)-*N*-[3-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(1*H*-imidazol-4-il)butil] amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]propanamida

17.1.1 cloruro de 2-[(1-cloropropilideno)amino][1,1'-bifenilo]-3-sulfonilo

Se prepara según el método descrito en el ejemplo 8.8.1. a partir del ácido 2-amino[1,1'-bifenilo]-3-sulfónico.

Se obtiene el producto bajo la forma de un aceite viscoso que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

17.1.2 (*S*)-*N*-[3-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(1*H*-imidazol-4-il)butil] amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]propanamida

A una mezcla de 1.8 g (5.3 mmoles) de cloruro de 2-[(1-cloropropilideno)amino]-[1,1'-bifenilo]-3-sulfonilo con 2.7 g (4.8 mmoles) de clorhidrato de (*S*)-α-[(4-etilpiperidin-1-il]carbonil]-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina en 30 ml de diclorometano, se agrega gota por gota a 0° C bajo nitrógeno, 2.2 ml (15.84 mmoles) de trietilamina se deja regresar la temperatura de la mezcla a la temperatura ambiental, se sigue agitando durante 18 horas a esta temperatura y se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 150 ml de acetato de etilo, se lava sucesivamente con 100 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, 50 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

Se retoma el residuo con una mezcla de 60 ml de ácido acético y 40 ml de agua y se calienta la mezcla durante 6 horas a la temperatura del reflujo, luego se concentra el medio de reacción bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 200 ml de acetato de etilo, se lava sucesivamente con 50 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla metanol : diclorometano (5:95).

Se obtiene 2.2 g de producto bajo la forma de un aceite viscoso.

Rendimiento = 81%

17.2 clorhidrato de (*S*)-*N*-[3-[[[4-[(5-cloro-1*H*-imidazol-4-il)-1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]butil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]propanamida (1:1)

Se agita durante 5 horas a 0° C una solución de 0.56 g (1 mmol) de (*S*)-*N*-[3-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(1*H*-imidazol-4-il)butil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il] propanamida con 0.116 g (1.1 mmoles) de *N*-cloro-succinimida en 2 ml de dimetilformamida, luego se concentra el medio de reacción bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla metanol : diclorometano (2 : 98).

Se obtiene 0.30 g de producto bajo la forma de una base.

Rendimiento = 50%

Se retoma la base con 15 ml de una solución ácido clorhídrico 0.1 N en el isopropanol y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo así obtenido sobre columna RP 18 eluyendo con una mezcla acetonitrilo : agua (6:4).

Se obtiene después de liofilización 0.30 g de producto.

Rendimiento = 94%

Punto de fusión = 100° C

$[\alpha]_D^{20}$ = + 102 ° (c = 0.2 ; metanol)

Ejemplo 18 (compuesto n° 21)

clorhidrato de (*S*)-*N*-[2-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)butil] amino]sulfonil]-6-piperidin-2-ilfenil]propanamida (2:1)

18.1 (*S*)-*N*-[4-bromo-2-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il)butil]amino]sulfonil]-6-yodofenil] propanamida

A una solución de 2.28 g (4 mmoles) de clorhidrato de (*S*)-5-metil-α-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-butanamina en 25 ml de diclorometano, se agrega sucesivamente a 0° C 2.24 g (4.4 mmoles) de cloruro de 2-[bis(1-oxopropil)amino]-5-bromo-3-yodobencenosulfonilo, luego gota por gota 1.84 ml (13.2 mmoles) de trietilamina. Se deja la mezcla bajo agitación durante 6 horas a esta temperatura y se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 200 ml de acetato de etilo, se lava sucesivamente con 100 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, 100 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y 100 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se retoma el residuo en 150 ml de tetrahidrofurano, se deja pasar una corriente de amoniaco gaseoso a 0° C durante 2 horas y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol (98 : 2).

Se obtiene 2.64 g de producto bajo la forma de un aceite vítreo.

Rendimiento = 70%

18.2 (*S*)-*N*-[4-bromo-2-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il)butil]amino]sulfonil]-6-piridin-2-ilfenil]propanamida

Se calienta a 80° C bajo argón durante 5 horas una mezcla de 1.9 g (2 mmoles) de (*S*)-*N*-[4-bromo-2-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il]butil]amino]sulfonil]-6-yodofenil] propanamida, 0.883 g (2.4 mmoles) de 2-(tributilestanil)piridina, 0.1 g (0.17 mmole) de bis(dibencilidenoacetona)paladio, (0), 0.033 g (1.17 mmoles) de yoduro de cobre y 0.98 g (0.34 mmoles) de trifenilarsina en 4 ml de dimetilformamida. Se retoma el medio reacción en 150 ml de acetato de etilo, se lava con 2 veces 100 ml de una solución acuosa de amoniaco al 10%, luego con 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano : metanol (98:2).

Se obtiene 1.15 g de producto bajo la forma de un aceite viscoso.

Rendimiento = 64%

18.3 (*S*)-*N*-[4-bromo-2-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-[5-metil-1*H*-imidazol-4-il)butil]amino]sulfonil]-6-piridin-2-ilfenil] propanamida

Se calienta durante 1 hora a la temperatura de reflujo 1.14 g (1.26 mmoles) de (*S*)-*N*-[4-bromo-2-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-[5-metil-1-(trifenilmetil)-1*H*-imidazol-4-il)butil]amino]sulfonil]-6-piridin-2-ilfenil] propanamida en una mezcla de 30 ml de ácido acético con 15 ml de agua. Se concentra el medio de reacción bajo presión reducida y se retoma el residuo en 150 ml de acetato de etilo. Se lava sucesivamente con 50 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla metanol : diclorometano (5 : 95).

Se obtiene 0.66 g de producto bajo la forma de un aceite vítreo

Rendimiento = 79.5%

18.4 clorhidrato de (*S*)-*N*-[2-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)butil] amino]sulfonil]-6-piridin-2-ilfenil]propanamida (2 : 1)

Se calienta durante 3 horas a la temperatura de reflujo una mezcla de 0.65 g (0.98 mmoles) de (*S*)-*N*-[4-bromo-2-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(5-metil-1*H*-imidazol-4-il)butil]amino]sulfonil]-6-piridin-2-ilfenil] propanamida, 1.24 g (20 mmoles) de formiato de amonio con 0.065 g de paladio sobre carbono en 10 ml de metanol que contiene 0.2 ml de ácido acético, luego se concentra el medio de reacción bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 100 ml de acetato de etilo, se lava sucesivamente con 50 ml de una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla metanol : diclorometano (5 : 95).

Se obtiene 0.55 g de base bajo la forma de un aceite viscoso.

Rendimiento = 96%

Se retoma la base con 25 ml de una solución de ácido clorhídrico 0.1 N en el isopropanol y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo así obtenido sobre columna RP 18 eluyendo con una mezcla acetonitrilo : agua (6 : 4).

Se obtiene 0.44 g de producto.

Rendimiento = 68%

Punto de fusión = 138 – 144° C

$[\alpha]_D^{20}$ = + 121 ° (c = 0.2 ; metanol)

Leyenda de la tabla:

En la columna "Sal",

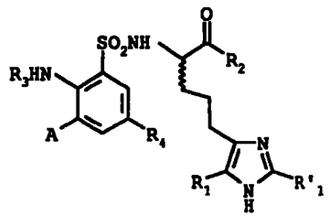
"HCl" corresponde a un clorhidrato y la relación entre paréntesis es la relación (ácido : base),

en la columna "$[\alpha]_D^{20}$ °

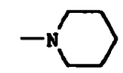
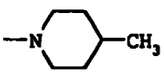
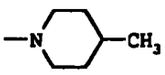
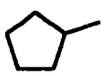
---

c = 0.2 ; metanol salvo para el compuesto 1 (c = 0.22 ; metanol), para el compuesto 5 (c = 0.265 ; metanol) y para el compuesto 11 (c = 0.25 ; metanol)

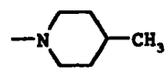
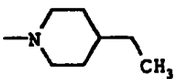
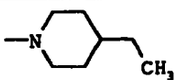
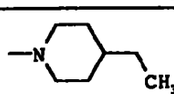
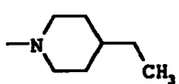
Tabla



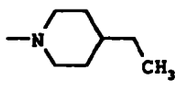
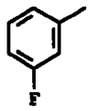
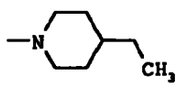
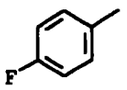
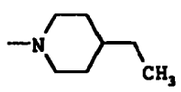
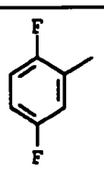
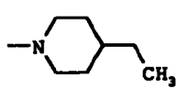
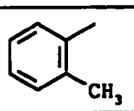
(I)

N°	R_1	R'_1	R_2	R_3	R_4	A	Sal	Punto de fusión (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
1	$-CH_3$	-H		$-COCH_2O(CH_2)_2OCH_3$	-H		HCl (1 1)	118-122	+ 76
2	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	160-164	+ 109
3	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	122	+ 91

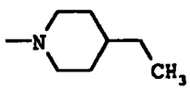
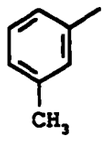
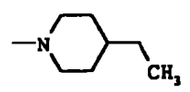
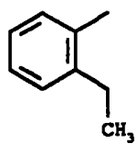
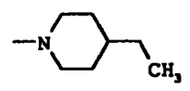
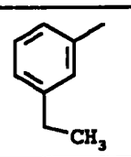
2766285

N°	R_1	R_1	R_2	R_3	R_4	A	Sal	Punto de fusión (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
4	$-CH_3$	-H		$-COCH_2O(CH_2)_2OCH_3$	-H		HCl (1 1)	114,7	+ 79 5
5	$-CH_3$	-H		$-COCH_3$	-H		HCl (1 1)	138	+ 114,3
6	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	144	+ 105,5
7	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_2OH$	-H		HCl (1 1)	150	+ 68
8	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	132	+ 105

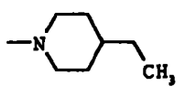
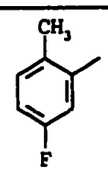
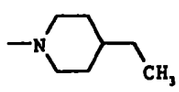
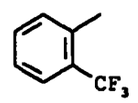
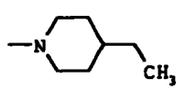
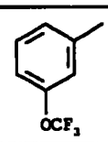
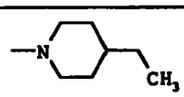
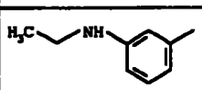
2756285

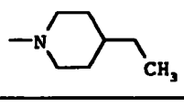
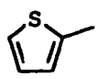
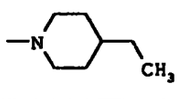
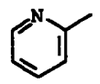
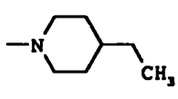
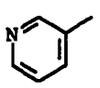
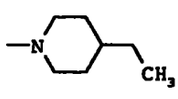
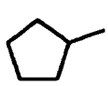
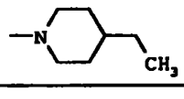
N°	R_1	R_1	R_2	R_3	R_4	A	Sal	Punto de fusión (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
9	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	130	+ 113
10	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	144	+ 105
11	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	128	+ 99
12	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	136	+ 118

2756285

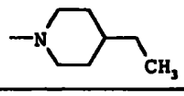
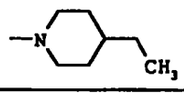
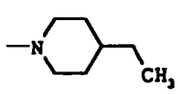
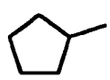
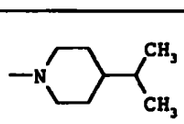
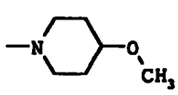
N°	R_1	R'_1	R_2	R_3	R_4	A	Sal	Punto de fusión (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
13	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	132	+ 94
14	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	142	+ 121
15	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	128	+ 116

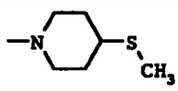
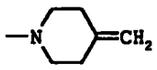
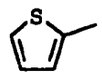
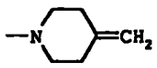
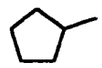
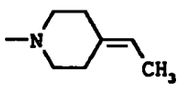
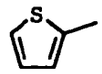
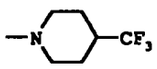
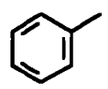
2756285

N°	R_1	R'_1	R_2	R_3	R_4	A	Sal	Punto de fusión (°C)	$[\alpha]_D^{20}$
16	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	140	+ 130
17	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	126	+ 66
18	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	126	+ 107
19	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (2 1)	163	+ 130

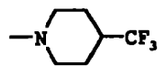
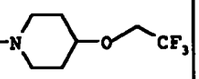
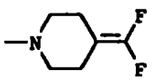
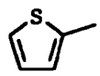
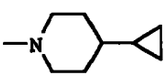
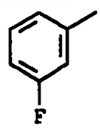
N°	R_1	R'_1	R_2	R_3	R_4	A	Sal	Punto de fusión (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
20	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	128	+ 114
21	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (2 1)	142-144	+ 121
22	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (2 1)	146	+ 135
23	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	124	+ 89
24	$-CH_3$	-H		$-COCH(CH_3)_2$	-H		HCl (1 1)	132	+ 95

2756285

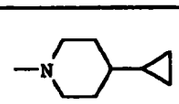
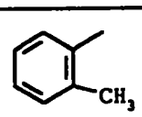
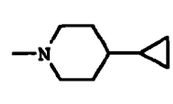
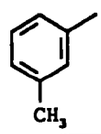
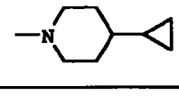
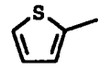
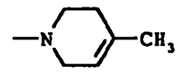
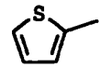
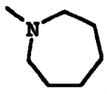
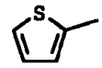
N°	R_1	R'_1	R_2	R_3	R_4	A	Sal	Punto de fusión (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
25	$-CH_3$	-H		$-COCH_2OCH_3$	-H		HCl (1 1)	106	+ 101
26	$-CH_3$	-H		$-COCH_2O(CH_2)_2OCH_3$	-H		HCl (1 1)	98	+ 55 5
27	$-CH_3$	-H		$-CONHCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	147	+ 86
28	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	114-120	+ 96
29	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	126	+ 87

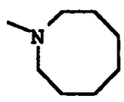
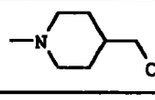
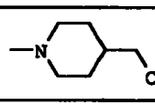
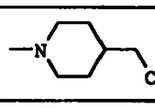
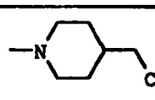
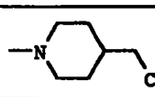
N°	R_1	R'_1	R_2	R_3	R_4	A	Sal	Punto de fusión (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
30	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	140	+ 149
31	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	115-120	+ 54
32	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	145	+ 71
33	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	98	+ 127
34	$-CH_3$	-H		$-COCH_3$	-H		HCl (1 1)	154	+ 90

2766286

N°	R_1	R_1	R_2	R_3	R_4	A	Sal	Punto de fusión (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
35	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	146-150	+ 80
36	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	121	+ 105
37	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	102	+ 136
38	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	148	+ 101 5

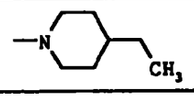
2769285

N°	R_1	R'_1	R_2	R_3	R_4	A	Sal	Punto de fusión (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (d)
39	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	140	+ 108
40	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	133	+ 122
41	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	108-110	+ 98
42	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	140	+ 93
43	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	84-90	+ 53

Nº	R_1	R'_1	R_2	R_3	R_4	A	Sal	Punto de fusión (ºC)	$[\alpha]_D^{20}$ (º)
44	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	118-124	+ 49
45	$-CH_2CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	132	+ 112
46	$-CH_2CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	120	+ 88
47	$-CH_3$	$-CH_3$		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	142	+ 78
48	-Cl	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	100	+ 102
49	-Cl	-Cl		$-COCH_2CH_2$	-H		HCl (1 1)	105	+ 97

2756285

145

N°	R_1	R_1	R_2	R_3	R_4	A	Sal	Punto de fusión (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
50	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-F		HCl (1 1)	145	+ 112

55

2755295

Los compuestos de la invención fueron objeto de estudios farmacológicos los cuales evidenciaron sus propiedades antitrombóticas y su interés como sustancias con actividad terapéutica.

1. Determinación de las constantes de inhibición (Ki) con respecto a la trombina

Sobre una microplaca de 96 pozos, se coloca en cada pozo 25 µl de una solución de compuesto que se quiere probar (se estudia siete concentraciones), 50 µl de una solución de sustrato cromógeno (se estudia 2 concentraciones ; S2238 Chromogénix™) en solución en un tapón Tris con un pH 7.5 (Tris 50 mM, NaCl 100 mM y BSA 0.1%) y finalmente 25 µl de una solución de trombina a 300 U/ml. Se sigue la liberación de 4-nitroanilina a 405 nm con la ayuda de un lector de placas.

Se determina el K_i con el método de Dixon.

Los compuestos de la invención son inhibidores de la trombina y su K_i está comprendido entre 0.001 y 100 µM.

2. Coagulación del plasma de rata con la trombina humana *ex vivo*

Se trata ratas machos CD con un peso de 150 a 200 g con el compuesto que se quiere probar o con el vehículo, por vía i.v, oral o subcutánea. Luego, se anestesia los animales con Nembutal™ (60 mg/kg ; 0.1 ml/kg), se saca la sangre sobre citrato trisódico al 3.8% (1 vol. / 9 vol. de sangre) a la altura del seno retro-orbital y se prepara el plasma mediante centrifugación a 3.600 g durante 15 minutos a la temperatura ambiental. Luego, se incuba a 37° C, 200 µl de plasma con 200 µl de una solución de trombina humana, siendo la concentración final en trombina humana de 0.75 unidades NIH/ml y se apunta el tiempo de coagulación. El efecto anticoagulante se expresa por la dosis que aumenta el tiempo de coagulación del 100%.

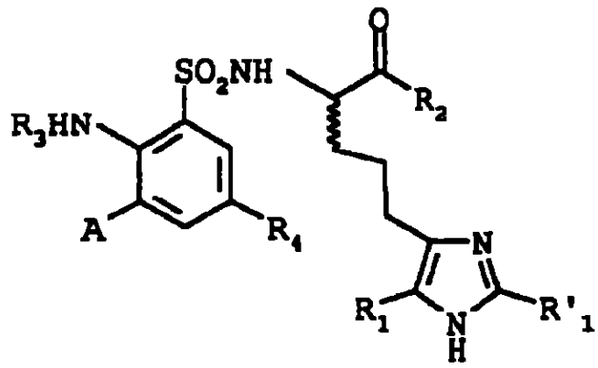
Inhiben la coagulación del plasma de rata con dosis de 0.01 a 5 mg/kg i.v. También, son activos por la vía oral y subcutánea.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en todas las indicaciones clínicas relacionadas con la trombosis o en aquellas en las cuales se podría producir complicaciones trombóticas.

A este efecto, pueden ser presentados bajo cualquier forma apropiada para la administración oral, parenteral o intravenosa, tales como comprimidos, grageas, cápsulas, suspensiones o soluciones bebibles o inyectables, etc. en asociación con excipientes convenientes. Todas esas formas están dosificadas para permitir una administración de 1 a 1.000 mg por día y por paciente, en una o varias dosis.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



(I)

en la cual

R_1 y R'_1 representan cada uno independientemente el uno del otro, bien sea un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo (C_1-C_4) alquilo,

R_2 representa bien sea un grupo piperidin-1-ilo eventualmente sustituido en posición 4 por un grupo (C_1-C_4) alquilo, alineado o ramificado, (C_1-C_4) alcoxi, (C_1-C_4) alquiltio, =CYZ (siendo Y y Z elegidos independientemente el uno del otro entre los átomos de hidrógeno y halógeno y los grupos (C_1-C_4) alquilo el cual puede ser sustituido por uno o varios átomos de halógeno, ciano y siendo –COOR' R' un grupo (C_1-C_4) alquilo, trifluorometilo, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, difluorometileno o (C_3-C_6) cicloalquilo, o un grupo espiro [(C_3-C_6)cicloalcano-1,4'-piperidin]-1-ilo, o un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo eventualmente sustituido en posición 4 por un grupo (C_1-C_4) alquilo alineado o ramificado (eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógenos) o (C_3-C_6)cicloalquilo, o un grupo hexahidro-1*H*-asepin-1-ilo, o un grupo heptahidroazocin-1-ilo, o un grupo octahidro-1*H*-azonin-1-ilo,

R_3 representa bien sea un grupo (C_1-C_5) alquilo alineado o ramificado, o un grupo -COR_5 donde R_5 es un grupo (C_1-C_4) alquilo alineado o ramificado, –$(CH_2)_nOCH_3$, –$CH_2O(C_2H_4O)_nCH_3$, -$(CH_2)_nCF_3$, –$(CH_2)_nOH$ (n igual 1 a 4) o un grupo –SO_2R_6, o un grupo

-$CONHR_6$, o un grupo -$SO_2N(R_6)_2$ donde R_6 es un grupo (C_1-C_4)alquilo alineado o ramificado

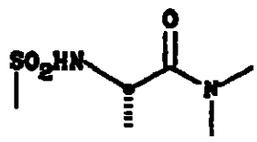
R_4 representa bien sea un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y

A representa bien sea un grupo fenilo eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógenos y los grupos (C_1-C_4)alquilo alineado o ramificado, (C_1-C_4)alcoxi alineado o ramificado,

trifluorometilo, formilo, $-CH_2OR_{10}$, $-CH_2OCOR_{10}$, $-CH_2OCONR_{10}R_{11}$, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10}R_{11}$, nitro, $NR_{10}R_{11}$, $-NHCOR_{10}$, y $-NH(CH_2)_qOR_{10}$ con R_{10} y R_{11} siendo cada uno independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo (C_1-C_4) alquilo alineado o ramificado y q comprendido entre 0 y 6, o un heterociclo elegido entre los grupos piridinilo, tienilo, furilo, pirimidilo y tiazolilo pudiendo dichos grupos ser sustituidos como anteriormente, o un grupo ciclo (C_5-C_8) alquilo, bajo la forma de racematos o enantiómeros o de mezclas de enantiómeros, bajo la forma de ácido o base libres o de sales de adición farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos según la reivindicación 1 caracterizados en que la configuración preferencial de la parte ácido aminado central

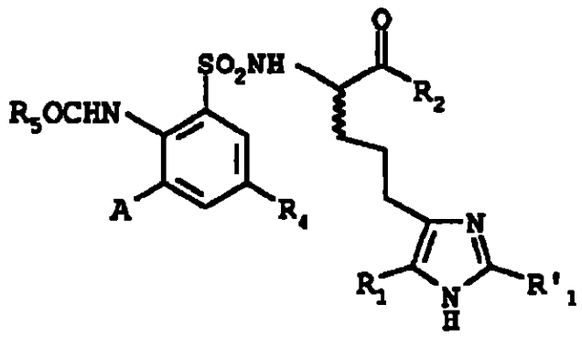
3.



es [*S*]

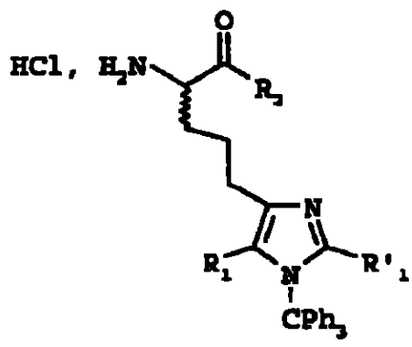
4. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (Ia)

5.



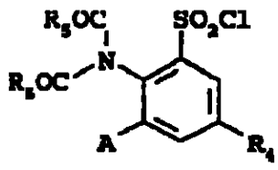
(Ia)

según la reivindicación 1 en la cual R_1, R'_1, R_2, R_4 y A son tales como definidos en la reivindicación 1 y R_5 es un grupo (C_1-C_4) alquilo alineado o ramificado o un grupo $-(CH_2)_nCF_3$, (n igual 1 a 4), procedimiento que se caracteriza en que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



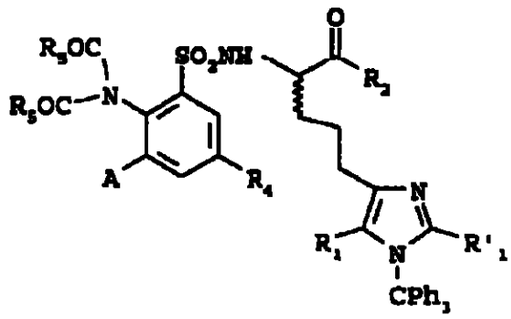
(II)

en la cual R_1 y R'_1 representan cada uno bien sea un átomo de hidrógeno o un grupo (C_1-C_4) alquilo con un compuesto de fórmula (III)



(III)

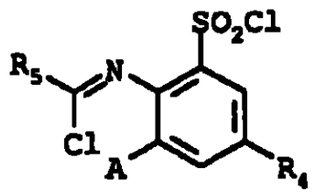
en la cual R_4 y A son tales como definidos en la reivindicación 1 y R_5 es un grupo (C_1-C_4) alquilo alineado o ramificado o un grupo -$(CH_2)_nCF_3$, (n igual 1 a 4) y se obtiene un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

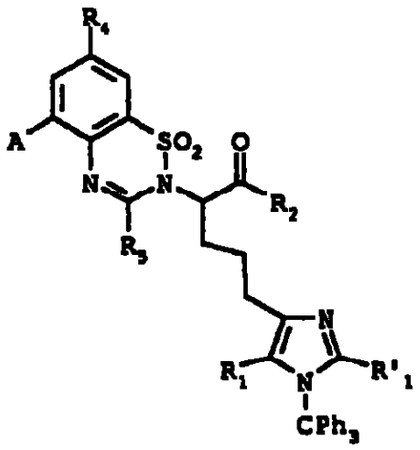
que se trata en medio ácido.

4. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (Ia) en la cual R_5 es un grupo (C_1-C_4) alquilo alineado o ramificado, –$(CH_2)_nOCH_3$, –$CH_2O(C_2H_4O)_nCH_3$, -$(CH_2)_nCF_3$, o –$(CH_2)_nOH$ (n igual 1 a 4), procedimiento que se caracteriza en que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (V)



(V)

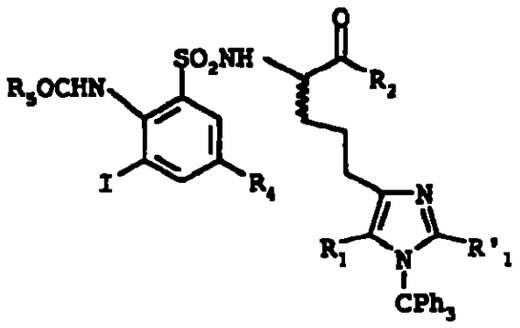
en la cual A, R_4 y R_5 son tales como definidos en la reivindicación 1 y se obtiene un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

que se trata en medio ácido.

5. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (Ia) que se caracteriza en que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (VII)

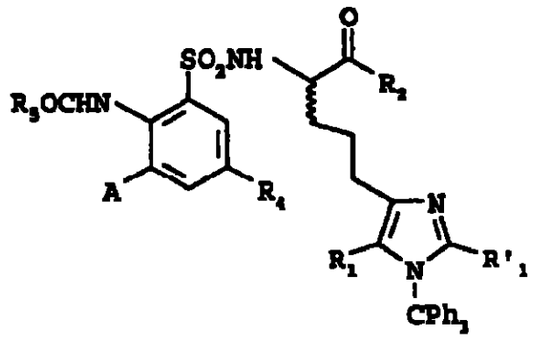


(VII)

en la cual R_1, R'_1, R_2, R_4 y R_5 son tales como definidos en la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula (VIII)

$ASn(R)_3$ (VIII)

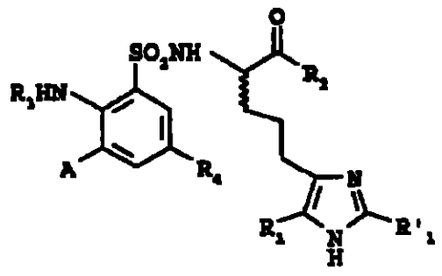
en la cual R representa un grupo (C_1-C_4) alquilo y A es tal como definido en la reivindicación 1, para formar un compuesto de fórmula (IX)



(IX)

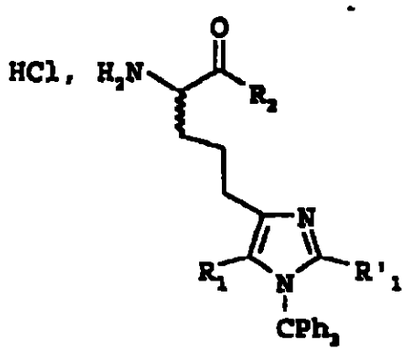
que se calienta a la temperatura de reflujo en medio ácido.

6. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (Ib)



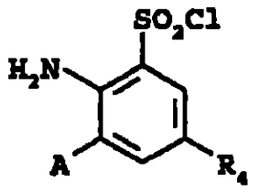
(Ib)

en la cual R_1, R'_1, R_2, R_4 y A son tales como definidos en la reivindicación 1 y R_3 representa bien sea un grupo $-COR_5$ donde R_5 es un grupo (C_1-C_4) alquilo alineado o ramificado, $-(CH_2)_nOCH_3$, $-CH_2O(C_2H_4O)_nCH_3$, $-(CH_2)_nCF_3$, $-(CH_2)_nOP$ (P grupo protector) (n igual 1 a 4), o un grupo $-SO_2R_6$, o un grupo $-CONHR_6$, o un grupo $-SO_2N(R_6)_2$ donde R_6 es un grupo (C_1-C_4) alquilo alineado o ramificado, procedimiento caracterizado en que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II)



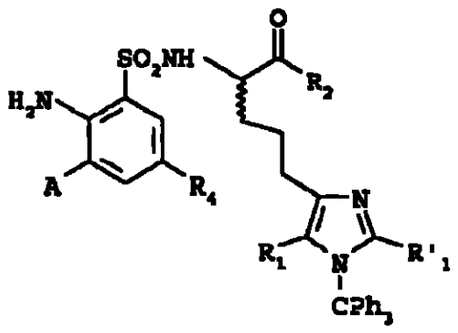
(II)

en la cual R_1 y R'_1 representan cada uno bien sea un átomo de hidrógeno o un grupo (C_1-C_4) alquilo con un compuesto de fórmula (X)



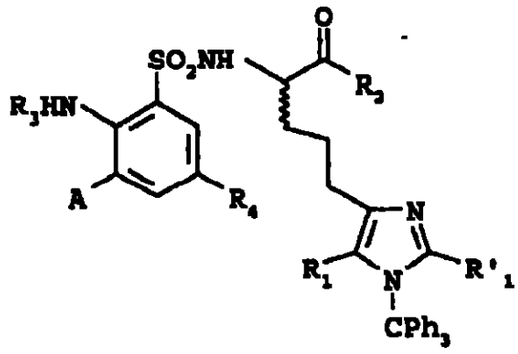
(X)

en la cual A y R_4 son tales como definidos en la reivindicación 1 y se obtiene un compuesto de fórmula (XI)



(XI)

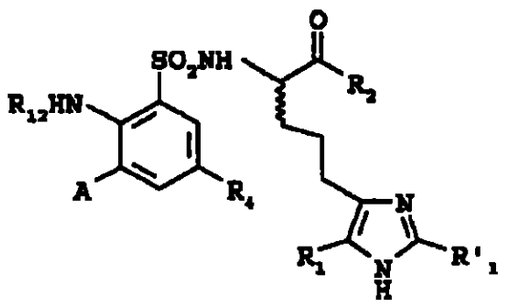
que se hace reaccionar con un cloruro de ácido de fórmula R_5COCl o un alquilisocianato de fórmula R_6NCO o un cloruro de sulfonilo de fórmula R_6SO_2Cl o un cloruro de sulfamoilo de fórmula $(R_6)_2NSO_2Cl$ y se obtiene un compuesto de fórmula (XII)



(XII)

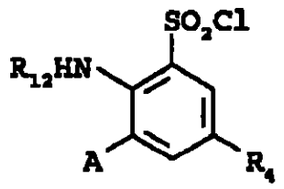
que se trata en medio ácido.

7. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (Ic)



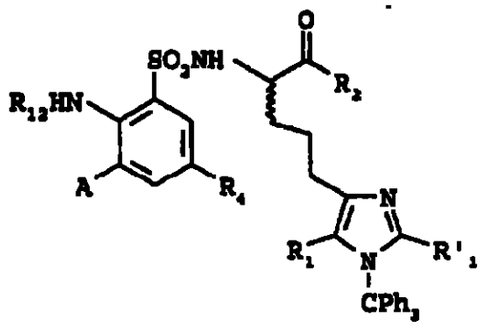
(Ic)

en la cual R_{12} representa un grupo (C_1-C_5) alquilo alineado o ramificado, procedimiento que se caracteriza en que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (XIV)



(XIV)

en la cual R_{12} representa un grupo (C_1-C_5) alquilo alineado o ramificado y A y R_4 son tales como definidos en la reivindicación 1 y se obtiene un compuesto de fórmula (XV)



(XV)

que se trata en medio ácido.

8. Medicamento que se caracteriza en que contiene un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2.

9. Composición farmacéutica que se caracteriza en que contiene un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en asociación con cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable.

Sanofi-Synthelabo
C-Sansy L037fd
1573

RAPPORT DE RECHERCHE

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 756 285**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **96 14309**

(51) Int Cl⁶ : C 07 D 401/14, C 07 D 401/12, A 61 K 31/445 // (C 07 D 401/14, 239:20, 211:16, 213:59) (C 07 D 401/14, 333:24, 239:20, 211:16)

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) Date de dépôt : 22.11.96.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : 29.05.98 Bulletin 98/22.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : *SYNTHELABO SOCIETE ANONYME* — FR.

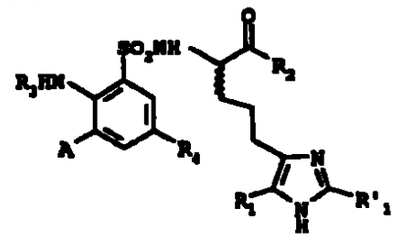
(72) Inventeur(s) : ALTENBURGER JEAN MICHEL, LASSALLE GILBERT, MARTIN VALERIE et GALTIER DANIEL.

(73) Titulaire(s) : .

(74) Mandataire :

(54) DERIVES DE N-(IMIDAZOLYLBUTYLE)BENZENESULFONAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

(57) Composés de formule (I):



(I)

R_1 et R'_1 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre soit un atome d'hydrogène ou d'halogène, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle. R_2 représente soit un groupe pipéridin-1-yle ou 1, 2, 3, 6-tétrahydropyridin-1-yle éventuellement substitués, soit un groupe hexahydro-1H-azépin-1-yle, heptahydroazocin-1-yle ou octahydro-1H-azonin-1-yle.

R_3 représente soit un groupe (C_1-C_5) alkyle droit ou ramifié, $-COR_5$ où R_5 est un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié, $-(CH_2)_nOCH_3$, $-CH_2O(C_2H_4O)_nCH_3$, $-(CH_2)_nCF_3$, $-(CH_2)_nOH$ (n égal 1 à 4), soit un groupe $-SO_2R_5$, $-CONHR_5$, $-SO_2N(R_5)_2$ où R_5 est un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié,

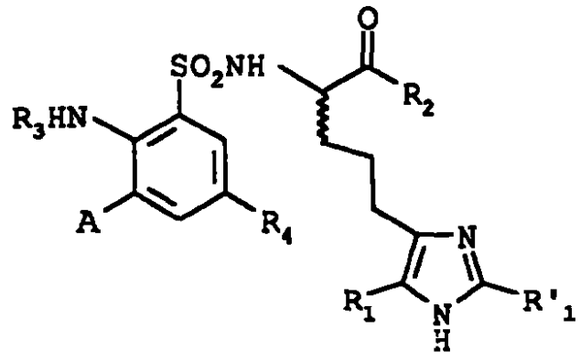
R_4 représente soit un atome d'hydrogène ou d'halogène et A représente soit un groupe phényle éventuellement substitué, soit un hétérocycle choisi parmi les groupes pyridinyle, thiényle, furyle, pyrimidyle et thiazolyle lesdits groupes pouvant être substitués, soit un groupe cyclo (C_3-C_6) alkyle.

Application en thérapeutique.

FR 2 756 285 - A1

La présente invention a pour objet des dérivés de *N*-(imidazolylbutyle)benzènesulfonamide, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule (I)



(I)

dans laquelle

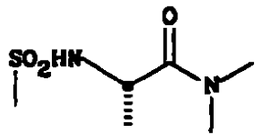
R_1 et R'_1 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre, soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit un groupe (C_1-C_4)alkyle,

R_2 représente soit un groupe pipéridin-1-yle éventuellement substitué en position 4 par un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié, (C_1-C_4)alcoxy, (C_1-C_4)alkylthio, =CYZ (Y et Z étant choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les atomes d'hydrogène et d'halogène et les groupes (C_1-C_4)alkyle qui peut être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, cyano et -COOR' R' étant un groupe (C_1-C_4)alkyle), trifluorométhyle, 2-fluoroéthoxy, 2,2,2-trifluoroéthoxy, difluorométhylène ou (C_3-C_6)cycloalkyle, soit un groupe spiro[(C_3-C_6)cycloalkane-1,4'-pipéridin]-1-yle, soit un groupe 1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yle éventuellement substitué en position 4 par un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène) ou (C_3-C_6)cycloalkyle, soit un groupe hexahydro-1*H*-azépin-1-yle, soit un groupe heptahydroazocin-1-yle, soit un groupe octahydro-1*H*-azonin-1-yle,

R_3 représente soit un groupe (C_1-C_5)alkyle droit ou ramifié, soit un groupe $-COR_5$ où R_5 est un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié, $-(CH_2)_nOCH_3$, $-CH_2O(C_2H_4O)_nCH_3$, $-(CH_2)_nCF_3$, $-(CH_2)_nOH$ (n égal 1 à 4), soit un groupe $-SO_2R_6$, soit un groupe $-CONHR_6$, soit un groupe $-SO_2N(R_6)_2$ où R_6 est un groupe

(C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié,
R_4 représente soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène et
A représente soit un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié, (C_1-C_4)alcoxy droit ou ramifié, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, formyle, $-CH_2OR_{10}$, $-CH_2OCOR_{10}$, $-CH_2OCONR_{10}R_{11}$, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10}R_{11}$, nitro, $NR_{10}R_{11}$, $-NHCOR_{10}$, et $-NH(CH_2)_qOR_{10}$ avec R_{10} et R_{11} étant chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié et q compris entre 0 et 6, soit un hétérocycle choisi parmi les groupes pyridinyle, thiényle, furyle, pyrimidyle et thiazolyle les dits groupes pouvant être substitués comme ci-dessus, soit un groupe cyclo(C_5-C_8)alkyle.

La configuration préférentielle de la partie acide aminé centrale



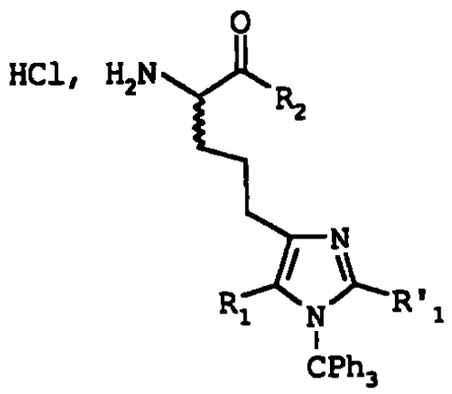
est [*S*].

Les composés de l'invention peuvent exister sous forme de racémates ou d'énantiomères purs ou de mélange d'énantiomères. Ils peuvent également exister sous forme d'acide ou de base libres ou de sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.
Toutes ces formes font partie de l'invention.

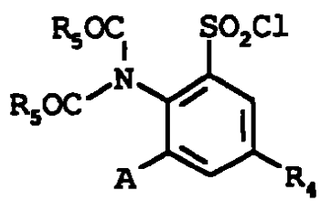
Dans les schémas qui suivent, le groupe $-CPh_3$ représente le groupe triphénylméthyle.

Selon l'invention les composés de formule (Ia) dans laquelle R_3 représente un groupe $-COR_5$ où R_5 est un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié ou un groupe $-(CH_2)_nCF_3$ (n égal 1 à 4), peuvent être synthétisés selon le schéma 1.

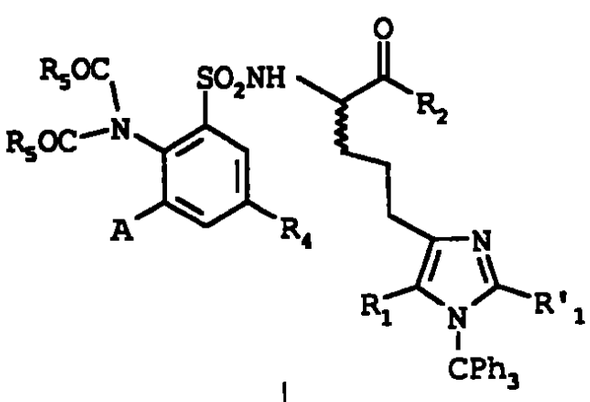
Schéma 1



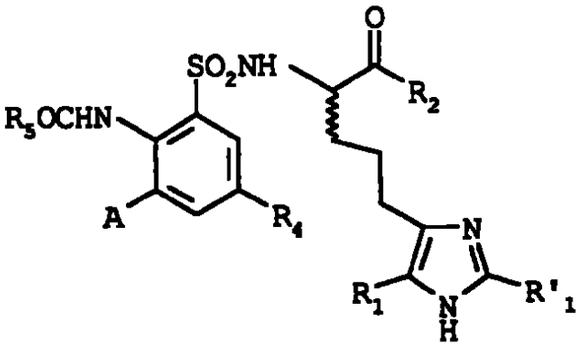
(II)



(III)



(IV)



(Ia)

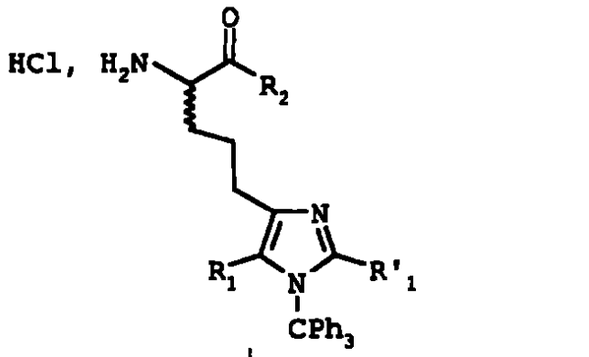
BNSDOCID <FR 2756285A1 (>

On fait réagir un composé de formule (II) dans laquelle R_1 et R'_1 représentent chacun soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4)alkyle et R_2 est tel que défini précédemment avec un composé de formule (III) dans laquelle A représente soit un groupe phényle éventuellement substitué comme ci-dessus, soit un hétérocycle choisi parmi les groupes pyridinyle, thiényle, furyle, pyrimidyle et thiazolyle, les dits groupes pouvant être substitués comme ci-dessus et R_4 et R_5 sont tels que définis précédemment, dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane en présence d'une base comme la triéthylamine et on obtient un composé de formule (IV) que l'on traite par un mélange acide acétique:éthanol, acide acétique:eau ou acide acétique:tétrahydrofurane:eau à la température de reflux.

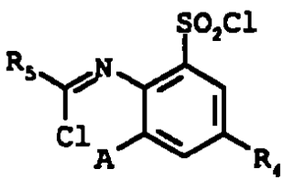
Dans une variante de l'invention illustrée par le schéma 2, pour préparer les composés de formule (Ia) dans laquelle R_5 est un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié, $-(CH_2)_nOCH_3$, $-CH_2O(C_2H_4O)_nCH_3$, $-(CH_2)_nCF_3$ ou $-(CH_2)_nOH$ (n égal 1 à 4), on peut faire réagir un composé de formule (II) avec un composé de formule (V) dans laquelle A représente soit un groupe phényle substitué comme ci-dessus, soit un hétérocycle choisi parmi les groupes pyridinyle, thiényle, furyle, pyrimidyle et thiazolyle, les dits groupes pouvant être substitués comme ci-dessus, soit un groupe cyclo(C_5-C_8)alkyle, et R_4 et R_5 sont tels que définis précédemment, dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane en présence d'une base comme la triéthylamine et on obtient un composé de formule (VI) que l'on traite par un mélange acide acétique:éthanol, acide acétique:eau ou acide acétique:tétrahydrofurane:eau à la température de reflux.

Dans une variante selon l'invention on peut également utiliser le procédé illustré dans le schéma 3.
On fait réagir un composé de formule (VII) dans laquelle R_1 et R'_1 représentent chacun soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4)alkyle et R_2, R_4 et R_5 sont tels que définis précédemment avec un composé de formule (VIII) dans laquelle R représente un groupe (C_1-C_4)alkyle et A est tel que défini

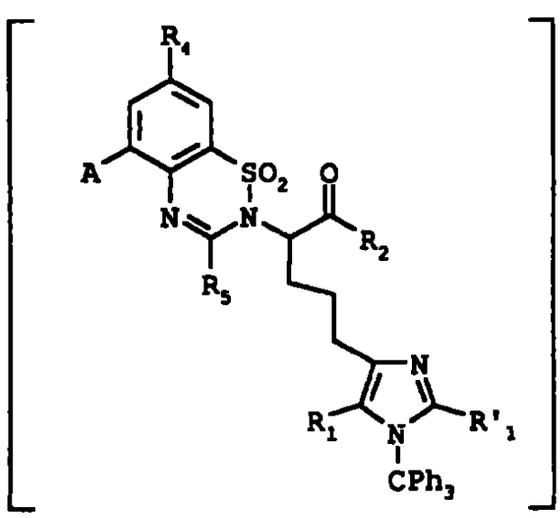
Schéma 2



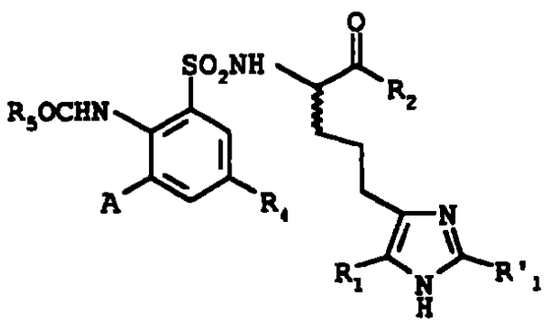
(II)



(V)



(VI)



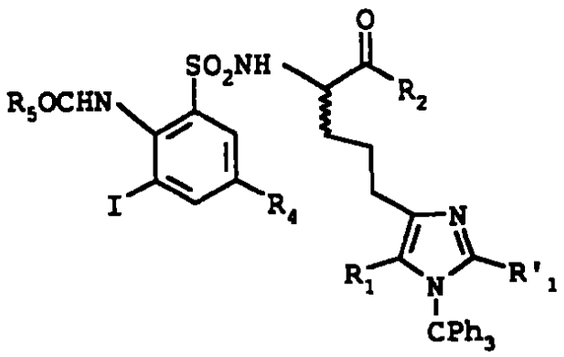
(Ia)

BNSDOCID <FR 2756285A1 I >

160

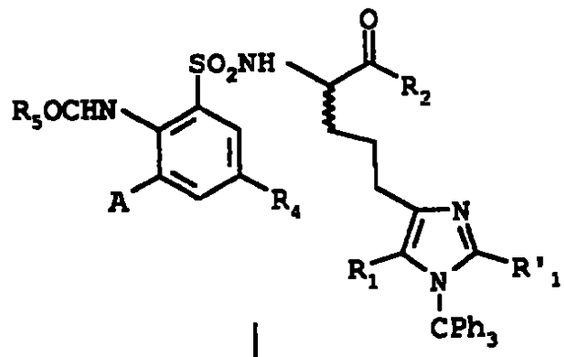
160

Schéma 3

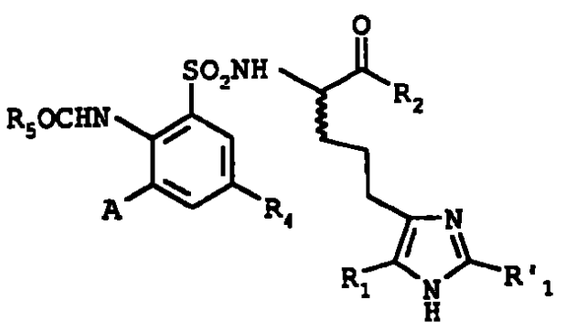


(VII)

$ASn(R)_3$ (VIII)



(IX)



(Ia)

BNSDOCID <FR 2756285A1 I >

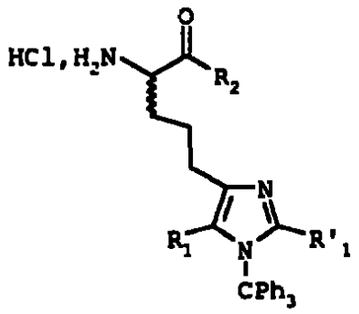
précédemment, dans un solvant comme le diméthylformamide en présence d'un catalyseur comme le tétrakis(triphénylphosphine)palladium (0) pour former un composé de formule (IX) que l'on chauffe à la température de reflux en milieu acide, par exemple dans un mélange acide acétique:eau. Si l'on souhaite obtenir un composé de formule (Ia) dans laquelle R_4 est un atome d'hydrogène, alors on peut soumettre le composé de formule (Ia) correspondant dans laquelle R_4 est un atome d'halogène à une hydrogénolyse.

Lorsqu'on désire obtenir un composé de formule (Ia) dans laquelle R_1 et/ou R'_1 représentent un atome d'halogène, alors on traite le composé de formule (Ia) correspondant dans laquelle R_1 et/ou R'_1 représentent un atome d'hydrogène par un agent d'halogénation comme par exemple le *N*-bromosuccinimide ou le *N*-chlorosuccinimide dans un solvant tel que le diméthylformamide.

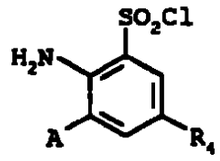
Alternativement, pour préparer les composés de formule (Ib) dans laquelle R_3 représente soit un groupe $-COR_5$, soit un groupe $-SO_2R_6$, soit un groupe $-CONHR_6$, soit un groupe $-SO_2N(R_6)_2$, où R_5 est un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié, $-(CH_2)_nOCH_3$, $-CH_2O(C_2H_4O)_nCH_3$, $-(CH_2)_nCF_3$, $-(CH_2)_nOP$, P groupe protecteur (n égal 1 à 4) et R_6 est tel que défini précédemment, on utilise le procédé illustré dans le schéma 4.

On fait réagir un composé de formule (II) avec un composé de formule (X) dans laquelle A et R_4 sont tels que définis précédemment et on obtient un composé de formule (XI) que l'on fait réagir avec un chlorure d'acide de formule R_5COCl ou un alkylisocyanate de formule R_6NCO ou un chlorure de sulfonyle de formule R_6SO_2Cl ou un chlorure de sulfamoyle de formule $(R_6)_2NSO_2Cl$ et on obtient un composé de formule (XII) que l'on traite par un mélange acide acétique:éthanol, acide acétique:eau ou acide acétique:tétrahydrofurane:eau à la température de reflux.

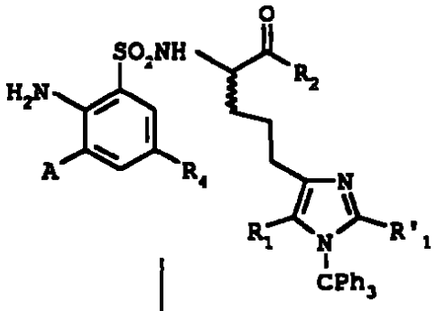
Schéma 4



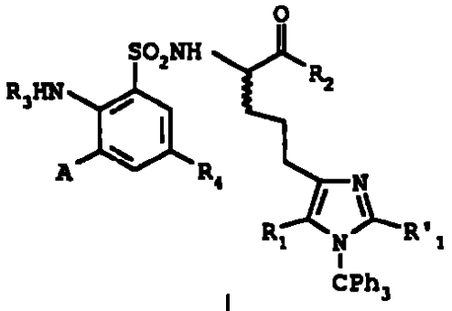
(II)



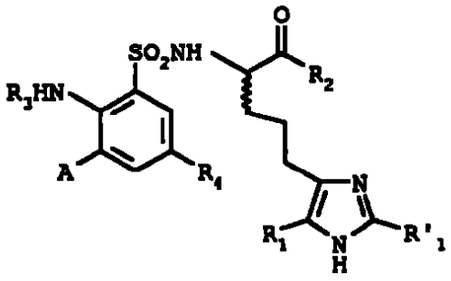
(X)



(XI)



(XII)



(Ib)

BNSDOCID <FR 2756285A1 I >

Lorsqu'on désire obtenir un composé de formule (Ib) dans laquelle R_1 et/ou R'_1 représentent un atome d'halogène, alors on traite le composé de formule (Ib) correspondant dans laquelle R_1 et/ou R'_1 représentent un atome d'hydrogène par un agent d'halogénation comme par exemple le *N*-bromosuccinimide ou le *N*-chlorosuccinimide dans un solvant tel que le diméthylformamide.

Si l'on souhaite obtenir un composé de formule (Ib) dans laquelle R_4 est un atome d'hydrogène, alors on soumet le composé de formule (Ib) correspondant dans laquelle R_4 est un atome d'halogène à une hydrogénolyse.

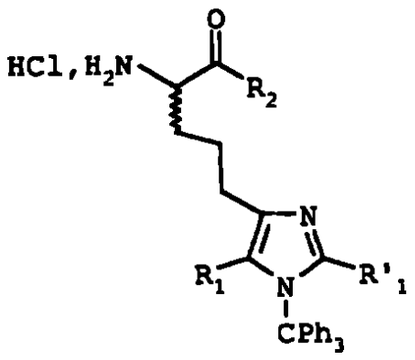
Pour préparer les composés de formule (Ic) dans laquelle R_{12} correspond à R_3 quand R_3 représente un groupe (C_1-C_5)alkyle droit ou ramifié, on utilise le procédé illustré dans le schéma 5.
On fait réagir un composé de formule (II) avec un composé de formule (XIV) dans laquelle R_{12} représente un groupe (C_1-C_5)alkyle droit ou ramifié et A et R_4 sont tels que définis précédemment et on obtient un composé de formule (XV) que l'on traite par un mélange acide acétique:éthanol, acide acétique:eau ou acide acétique:tétrahydrofurane:eau à la température de reflux.

Lorsqu'on désire obtenir un composé de formule (Ic) dans laquelle R_1 et/ou R'_1 représentent un atome d'halogène, alors on traite le composé de formule (Ic) correspondant dans laquelle R_1 et/ou R'_1 représentent un atome d'hydrogène par un agent d'halogènation comme par exemple le *N*-bromosuccinimide ou le *N*-chlorosuccinimide dans un solvant tel que le diméthylformamide.

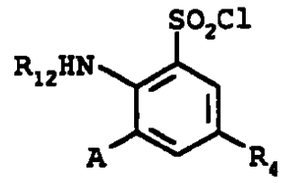
Si l'on souhaite obtenir un composé de formule (Ic) dans laquelle R_4 est un atome d'hydrogène, alors on soumet le composé de formule (Ic) correspondant dans laquelle R_4 est un atome d'halogène à une hydrogénolyse.

BNSDOCID <FR 2756285A1 I >

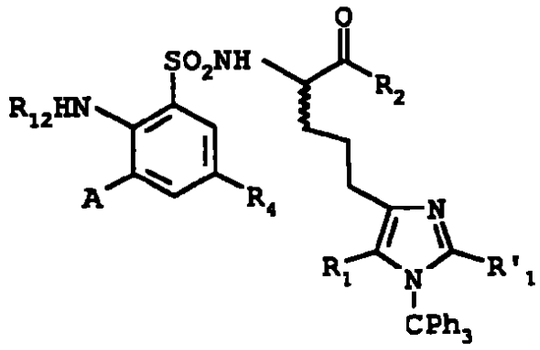
Schéma 5



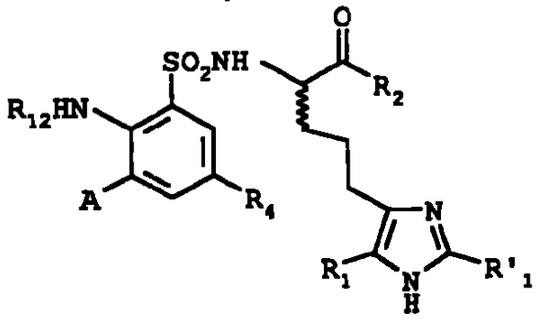
(II)



(XIV)



(XV)



(Ic)

Les composés de départ sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature ou peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier.

Ainsi les composés de formule (II) sont préparés selon une méthode analogue à celle décrite dans la demande de brevet européen EP 0643047.
Certains composés de formule (III) sont décrits dans la demande de brevet européen EP 0718307.
Les composés de formule (VII) sont préparés selon une méthode analogue à celle décrite dans la demande de brevet européen EP 0718307.
Les composés de formule (X) et (XIV) sont décrits dans la demande de brevet européen EP 0713865.
La préparation du 5-éthyl-1*H*-imidazole est réalisée selon la méthode décrite par Horne D. A., (1994), Heterocycles, 39, n°1, 139.
La préparation de la 4-cyclopropylpyridine est décrite par Eisch J. J., (1974), J. Org. Chem. 39, n° 21, 5110.
La 4-difluorométhylènepipéridine est préparée selon une méthode analogue à celle décrite par Schmidt W. et coll., (1995), Liebigs Ann., 1319-1326.

Les exemples 1 à 8 qui suivent illustrent la préparation de quelques composés de formule (II) ; les exemples 9 à 18 illustrent la préparation de quelques composés de formule (I) selon l'invention.

Les microanalyses et les spectres IR et RMN confirment la structure des composés obtenus.
Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux du tableau donné plus loin qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.
Les rapports entre parenthèses représentent le rapport (acide:base).

BNSDOCID <FR . 2756285A1 | >

Exemple 1

chlorhydrate de (*S*)-5-éthyl-α-[(4-éthylpipéridin-1-yl) carbonyl]-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-butanamine (1:1)

1.1. 5-éthyl-4-iodo-1*H*-imidazole

A une solution de 8,6 g (89 mmoles) de 5-éthyl-1*H*-imidazole dans 600 ml d'une solution aqueuse de soude 2 N sous agitation, on ajoute goutte à goutte à 0 °C en 3 heures 22,7 g (89 mmoles) d'iode en solution dans 800 ml de chloroforme. On poursuit l'agitation pendant 4 heures à cette température puis on évapore le chloroforme sous pression réduite. On refroidit la phase aqueuse à 0 °C, on neutralise à l'aide d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 12 N et on extrait par 3 fois 1 l d'acétate d'éthyle. On rassemble les phases organiques, on les lave avec 100 ml d'une solution saturée en chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange méthanol:dichlorométhane (1,5:98,5). On obtient 10,5 g de produit sous forme de poudre blanche.

Rendement = 53 %

Point de fusion = 155 °C

1.2. 5-éthyl-4-iodo-1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1*H*-imidazole

A une solution de 4,8 g (21,6 mmoles) de 5-éthyl-4-iodo-1*H*-imidazole dans 25 ml de diméthylformamide anhydre sous agitation, on ajoute par petites quantités à 0 °C sous azote 0,91 g (22,7 mmoles) d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile. On poursuit l'agitation pendant 0,5 heure à 0 °C et on ajoute 4,35 g (22,7 mmoles) de chlorure de 4-(méthylphényl)sulfonyle. On maintient l'agitation pendant une heure à 0 °C, on laisse remonter la température du mélange à la température ambiante, on poursuit l'agitation pendant une heure puis on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu par 400 ml d'acétate d'éthyle et on lave successivement par 100 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,5 N, 100 ml d'eau et 100 ml d'une solution saturée en chlorure de

BNSDOCID <FR 2756285A1 I >

sodium. Finalement on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite.
On obtient 6,1 g de produit sous forme d'un solide blanc après précipitation dans un mélange acétate d'éthyle:pentane
Rendement = 75 %
Point de fusion = 95 °C

1.3. (*S*)-2-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-[5-éthyl-1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1*H*-imidazol-4-yl]pent-4-ynoate de méthyle

1.3.1. (*S*)-2-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]pent-4-ynoate de méthyle

a) acide (*S*)-2-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]pent-4-ynoïque

Dans un ballon de 250 ml sous atmosphère d'azote, on introduit 11,5 g (77 mmoles) de chlorhydrate d'acide (*S*)-2-aminopent-4-ynoïque, 100 ml de dioxane, 50 ml d'eau et 80 ml de soude 2 N. A cette solution on ajoute 17,9 g (82 mmoles) de *tert*-butyldicarbonate et on agite pendant 3 heures à la température ambiante. On ajoute 200 ml d'acétate d'éthyle et on acidifie à pH 2 par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 2 N. On sépare les phases et on extrait la phase aqueuse par 50 ml d'acétate d'éthyle. On sèche sur sulfate de magnésium et on évapore à sec.
On obtient 18,78 g de produit sous forme d'une huile incolore que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

b) (*S*)-2-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]pent-4-ynoate de méthyle

Dans un ballon de 250 ml, sous atmosphère d'azote, on ajoute 13 g (154 mmoles) d'hydrogénocarbonate de sodium à une solution de 18,78 g (77 mmoles) d'acide (*S*)-2-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]aminopent-4-ynoïque dans 150 ml de diméthylformamide. On ajoute 20 ml (318 mmoles) d'iodure de méthyle et on agite le mélange pendant 18 heures à la température ambiante. On verse le mélange sur de l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau puis on la sèche sur sulfate de magnésium. On évapore à sec.

BNSDOCID <FR 2756285A1 I >

On obtient 15,85 g de produit sous forme d'une huile jaune que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

1.3.2. (*S*)-2-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-[5-éthyl-1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1*H*-imidazol-4-yl]pent-4-ynoate de méthyle

On chauffe pendant 8 heures à 50 °C sous argon un mélange de 9,87 g (26,3 mmoles) de 5-éthyl-4-iodo-1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1*H*-imidazole, 8,94 g (39,4 mmoles) de (*S*)-2-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]pent-4-ynoate de méthyle, 0,25 g (1,3 mmoles) de iodure de cuivre, 10,84 ml (105 mmoles) de diéthylamine et 0,92 g (1,3 mmoles) de dichlorobis(triphénylphosphine)palladium dans 26 ml de diméthylformamide. On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite, on reprend le résidu obtenu dans 300 ml d'acétate d'éthyle et on lave successivement par 3 fois 100 ml d'eau et 100 ml d'une solution saturée en chlorure de sodium. Finalement on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle:hexane (3:7).
On obtient 11 g de produit scus forme d'une huile visqueuse.
Rendement = 88 %

1.4. (*S*)-2-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-[5-éthyl-1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1*H*-imidazol-4-yl]pentanoate de méthyle

On hydrogène pendant 10 heures à la température ambiante sous une pression de 0,35 MPa (50 psi) un mélange de 13,5 g (28,4 mmoles) de (*S*)-2-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-[5-éthyl-1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1*H*-imidazol-4-yl]pent-4-ynoate de méthyle en présence de 1,8 g de palladium sur charbon à 10 % dans 50 ml de méthanol. On filtre le milieu réactionnel sur célite et on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane:acétate d'éthyle (7:3).
On obtient 10,5 g de produit sous forme d'une huile

visqueuse.
Rendement = 77 %

1.5. (*S*)-2-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-(5-éthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pentanoate de méthyle

On agite à la température ambiante pendant 4 heures un mélange de 10,4 g (21,6 mmoles) de (*S*)-2-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-[5-éthyl-1-[(4-méthylphényl)sulfonyl]-1*H*-imidazol-4-yl]pentanoate de méthyle et 8,79 g (65,2 mmoles) d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 150 ml de méthanol. On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite, on reprend le résidu par 100 ml d'éther et on lave avec 450 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,7 N. On sépare les phases, on ajuste le pH de la phase aqueuse à 8-9 avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium et on extrait par 2 fois 500 ml d'acétate d'éthyle. On rassemble les phases organiques, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite.
On obtient 8,79 g de composé sous forme d'une huile visqueuse utilisée telle quelle dans l'étape suivante.
Rendement = 88 %

1.6. (*S*)-2-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-[5-éthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]pentanoate de méthyle

A une solution de 5,95 g (18,3 mmoles) de (*S*)-2-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-(5-éthyl-1*H*-imidazol-4-yl)pentanoate de méthyle dans 70 ml de dichlorométhane, on ajoute successivement à 0 °C 2,9 ml (20,3 mmoles) de triéthylamine et 5,77 g (20,7 mmoles) de chlorure de triphénylméthyle. On laisse la température du mélange revenir à la température ambiante, on poursuit l'agitation pendant 18 heures à cette température puis on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu par 300 ml d'acétate d'éthyle et on lave successivement par 200 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1 N, 200 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 100 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de

BNSDOCID <FR 2756285A1 | >

magnésium et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol (99:1).
On obtient 9,4 g de produit sous forme d'une huile visqueuse.
Rendement = 90,6 %

1.7. acide (*S*)-α-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-éthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-pentanoïque

A 9,4 g (16,6 mmoles) de (*S*)-2-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-[5-éthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl] pentanoate de méthyle dans un mélange de 48 ml de méthanol et 16 ml d'eau sous agitation à 0 °C, on ajoute 0,83 g (19,8 mmoles) d'hydroxyde de lithium monohydraté. On laisse la température du mélange revenir à la température ambiante et on poursuit l'agitation à cette température pendant 24 heures. On évapore sous pression réduite et on acidifie la phase aqueuse à pH 2 à 0 °C avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N avant d'extraire par 2 fois 300 ml de dichlorométhane. On rassemble les phases organiques, on les lave par 100 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium et on concentre sous pression réduite. On triture le résidu dans l'éther, on filtre et on sèche sous pression réduite.
On obtient 8,87 g de produit sous forme d'une poudre blanche.
Rendement = 96,7 %
Point de fusion = 141 °C

1.8. (*S*)-[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-[5-éthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]butyl] carbamate de 1,1-diméthyléthyle

1.8.1. chlorhydrate de 4-éthylpipéridine

a) 4-éthylpipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle

On hydrogène pendant 4 heures à 50 °C, sous une atmosphère de 0,42 MPa (60 psi), 20 g (190 mmoles) de 4-éthénylpyridine en présence de 2 g d'oxyde de platine (IV), on filtre le milieu réactionnel sur célite et on concentre le filtrat sous pression réduite. On reprend le résidu dans 150 ml d'eau, on

ajuste le pH à 8 avec une solution saturée aqueuse de carbonate de sodium et on ajoute goutte à goutte 44 g (190 mmoles) de dicarbonate de bis-(1,1-diméthyléthyle) en solution dans 100 ml de tétrahydrofurane. On laisse la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante et on maintient l'agitation pendant 18 heures à cette température. On évapore sous pression réduite et on extrait la phase aqueuse par 2 fois 300 ml d'acétate d'éthyle. On rassemble les phases organiques et on lave par 100 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu ainsi obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane:acétate d'éthyle (9:1).
On obtient 13,8 g de produit sous forme d'une huile.
Rendement = 34 %

b) chlorhydrate de 4-éthylpipéridine
On traite par un courant de gaz chlorhydrique pendant 1 heure à 0 °C une solution de 13,8 g (64,8 mmoles) de 4-éthylpipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 200 ml d'éther. On laisse revenir la température du mélange à la température ambiante, on poursuit l'agitation à cette température pendant 18 heures et on concentre sous pression réduite. On triture le résidu ainsi obtenu dans l'éther, on filtre et on sèche sous pression réduite.
On obtient 6,62 g de produit sous forme d'une poudre blanche que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.
Rendement = 70 %
Point de fusion = 138 °C

1.8.2. (*S*)-[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-[5-éthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]butyl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle

A un mélange de 0,6 g (1,08 mmoles) d'acide (*S*)-α-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-éthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-pentanoïque et 0,18 g (1,2 mmoles) de chlorhydrate de 4-éthylpipéridine dans 8 ml de dichlorométhane, on ajoute successivement à 0 °C sous azote et en

BNSDOCID <FR 2756285A1 | >

agitant, 0,37 g (2,9 mmoles) de diisopropyléthylamine et 0,46 g (1,2 mmoles) d'hexafluorophosphate de [(benzotriazol-1-yl)oxy]tris(diméthylamino)phosphonium. On laisse la température du mélange revenir à la température ambiante, on poursuit l'agitation à cette température pendant 18 heures et on concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. On reprend le résidu par 100 ml d'acétate d'éthyle, on lave successivement par 80 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N, 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange méthanol:dichlorométhane (2:98).
On obtient 0,7 g de produit sous forme d'une huile visqueuse.
Rendement = 98 %

1.9. chlorhydrate de (*S*)-5-éthyl-α-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-butanamine (1:1)

On traite par un courant de gaz chlorhydrique pendant 15 minutes à 0 °C une solution de 0,7 g (1,07 mmoles) de (*S*)-[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-[5-éthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]butyl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle dans 50 ml de benzène. On laisse revenir la température du mélange à la température ambiante, on poursuit l'agitation à cette température pendant 1,5 heures et on concentre sous pression réduite. On triture le résidu ainsi obtenu dans l'éther, on filtre et on sèche sous pression réduite.
On obtient 0,61 g de produit sous forme d'une poudre blanche que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.
Rendement = 97 %

Exemple 2

chlorhydrate de (*S*)-5-méthyl-α-[[4-(trifluorométhyl)pipéridin-1-yl]carbonyl]-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-butanamine (1:1)

2.1. (*S*)-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-[[4-(trifluorométhyl)pipéridin-1-yl]carbonyl]butyl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle

2.2.1. acide (*S*)-α-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-pentanoïque

On le prépare selon la méthode décrite à l'exemple 1.7.

2.2.2. (*S*)-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-[[4-(trifluorométhyl)pipéridin-1-yl]carbonyl]butyl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle

A un mélange de 1,08 g (2 mmoles) d'acide (*S*)-α-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-pentanoïque, 0,306 g (2 mmoles) de 4-(trifluorométhyl)pipéridine et 1,04 ml (6 mmoles) de diisopropyléthylamine dans 25 ml de dichlorométhane, on ajoute par petites quantités à 0 °C sous argon et en agitant 0,834 g (2,2 mmoles) d'hexafluorophosphate de [(benzotriazol-1-yl)oxy]tris(diméthylamino)phosphonium. On laisse la température du mélange revenir à la température ambiante, on poursuit l'agitation à cette température pendant 18 heures et on concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. On reprend le résidu par 100 ml d'acétate d'éthyle, on lave successivement par 50 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N, 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange méthanol:dichlorométhane (2:98).

On obtient 1,2 g de produit sous forme d'une huile visqueuse.

Rendement = 89 %

BNSDOCID <FR 2756285A1 I >

2.2. chlorhydrate de (*S*)-5-méthyl-α-[[4-(trifluorométhyl) pipéridin-1-yl]carbonyl]-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-butanamine (1:1)

On traite par un courant de gaz chlorhydrique pendant 20 minutes à 0 °C une solution de 1,2 g (1,78 mmoles) de (*S*)-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-[[4-(trifluorométhyl)pipéridin-1-yl]carbonyl]butyl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle dans 100 ml de benzène. On laisse sous agitation à cette température pendant 1 heure et on concentre sous pression réduite. On triture le résidu ainsi obtenu dans l'éther, on filtre et on sèche sous pression réduite.
On obtient 1,05 g de produit sous forme d'une poudre blanche que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.
Rendement = 97 %
Point de fusion = 78 °C

Exemple 3

chlorhydrate de (*S*)-α-[(4-méthoxypipéridin-1-yl)carbonyl]-5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-butanamine (1:1)

3.1. chlorhydrate de 4-méthoxypipéridine

3.1.1. 4-hydroxypipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle

A une solution de 5,06 g (50 mmoles) de pipéridin-4-ol dans 50 ml de méthanol, on ajoute goutte à goutte à la température ambiante 12 g (55 mmoles) de dicarbonate de bis-(1,1-diméthyléthyle) en solution dans 50 ml de méthanol. On laisse le milieu réactionnel sous agitation à cette température pendant 2 heures et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu ainsi obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol (95:5).
On obtient 9,74 g de produit sous forme d'une huile.
Rendement = 97 %

3.1.2. 4-méthoxypipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle

A un mélange de 8 g (39,8 mmoles) de 4-hydroxypipéridine-1-

carboxylate de 1,1-diméthyléthyle et de 4,95 ml (79,5 mmoles) de iodométhane en solution dans 40 ml de diméthylformamide, on ajoute par petites portions à 0 °C sous argon et sous agitation 1,59 g (39,8 mmoles) d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile et on poursuit l'agitation à cette température pendant 2 heures. On verse le milieu réactionnel sur 100 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et on extrait par 2 fois 200 ml d'acétate d'éthyle. On rassemble les phases organiques, on lave successivement par 100 ml d'eau et 100 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle:cyclohexane (2:8).
On obtient 7,1 g de produit sous forme d'une huile.
Rendement = 85 %

3.1.3. chlorhydrate de 4-méthoxypipéridine
On traite par un courant d'acide chlorhydrique gazeux pendant 30 minutes à 0 °C une solution de 7 g (32,5 mmoles) de 4-méthoxypipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 100 ml de tétrahydrofurane. On laisse la température du mélange revenir à la température ambiante et on poursuit l'agitation pendant 18 heures à cette température. On concentre sous pression réduite, on triture le résidu dans l'éther, on filtre et on sèche sous pression réduite.
On obtient 4,2 g de produit sous forme d'une poudre blanche que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.
Rendement = 86 %
Point de fusion = 132 °C

3.2. (*S*)-[1-[(4-méthoxypipéridin-1-yl)carbonyl]-4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]butyl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle

A un mélange de 0,918 g (1,7 mmoles) d'acide (*S*)-α-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-pentanoïque, 0,281 g (1,87 mmoles) de chlorhydrate de 4-méthoxypipéridine et 0,63 ml (3,57 mmoles) de diisopropyléthylamine dans 12 ml de dichlorométhane, on

BNSDOCID <FR 2756285A1 I >

ajoute par petites quantités à 0 °C sous azote et en agitant 0,71 g (1,87 mmoles) d'hexafluorophosphate de [(benzotriazol-1-yl)oxy]tris(diméthylamino)phosphonium. On laisse la température du mélange revenir à la température ambiante, on poursuit l'agitation à cette température pendant 18 heures et on concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. On reprend le résidu par 100 ml d'acétate d'éthyle, on lave successivement par 50 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,5 N, 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange méthanol:dichlorométhane (2:98).
On obtient 1,05 g de produit sous forme d'une huile visqueuse.
Rendement = 97 %

3.3. chlorhydrate de (*S*)-α-[(4-méthoxypipéridin-1-yl) carbonyl]-5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-butanamine (1:1)

On traite par un courant de gaz chlorhydrique pendant 20 minutes à 0 °C une solution de 1,05 g (1,65 mmoles) de (*S*)-[1-[(4-méthoxypipéridin-1-yl)carbonyl]-4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]butyl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle dans 50 ml de benzène. On laisse sous agitation à cette température pendant 30 minutes et on concentre sous pression réduite. On triture le résidu ainsi obtenu dans l'éther, on filtre et on sèche sous pression réduite.
On obtient 0,93 g de produit sous forme d'une poudre blanche que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.
Rendement = 98 %
Point de fusion = 112 °C

BNSDOCID <FR 2756285A1 | >

Exemple 4

chlorhydrate de (*S*)-5-méthyl-α-[(4-méthylènepipéridin-1-yl)carbonyl]-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-butanamine (1:1)

4.1. chlorhydrate de 4-méthylènepipéridine

4.1.1. 4-méthylènepipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle

A un mélange de 9,81 g (27,5 mmoles) de bromure de méthyltriphénylphosphonium dans 60 ml de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute à la température ambiante, sous atmosphère d'azote, 17 ml d'une solution 1,6 M de *n*-butyllithium dans l'hexane. On laisse le mélange pendant 4 heures sous agitation à la température ambiante et on ajoute rapidement une solution de 5 g (25 mmoles) de 4-oxopipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre. On chauffe le milieu réactionnel pendant 10 heures à la température de reflux, on le verse sur 400 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et on extrait par 2 fois 300 ml d'éther. On rassemble les phases organiques, on les sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange acétate d'éthyle: *n*-hexane (5:95).
On obtient 2,8 g de produit sous forme d'une huile vitreuse.
Rendement = 57 %

4.1.2. chlorhydrate de 4-méthylènepipéridine

On obtient ce composé à partir du 4-méthylènepipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle selon la méthode décrite dans l'exemple 3.1.3.

4.2. chlorhydrate de (*S*)-5-méthyl-α-[(4-méthylènepipéridin-1-yl)carbonyl]-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-butanamine (1:1)

On fait réagir le (*S*)-α-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-pentanoïque avec du chlorhydrate de 4-méthylènepipéridine selon la

BNSDOCID <FR 2756285A1 | >

méthode décrite dans l'exemple 3.2 et on obtient le (*S*)-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-[(4-méthylènepipéridin-1-yl)carbonyl]butyl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle, produit amorphe

Point de fusion = 85 °C

On traite ce produit par un courant d'acide chlorhydrique gazeux selon la méthode décrite dans l'exemple 3.3.

On obtient 0,74 g de produit.

Rendement = 100 %

Point de fusion = 148 °C

Exemple 5

chlorhydrate de (*S*)-α-[(4-cyclopropylpipéridin-1-yl) carbonyl]-5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-butanamine (1:1)

5.1. chlorhydrate de 4-cyclopropylpipéridine

5.1.1. 4-cyclopropylpipéridine

On hydrogène à 50 °C dans un appareil de Parr sous une pression de 0,35 MPa (50 psi) 13 g (109 mmoles) de 4-cyclopropylpyridine en solution dans 150 ml d'acide acétique en présence de 0,7 g d'oxyde de platine (IV). On filtre le milieu réactionnel sur célite et on concentre le filtrat sous pression réduite.

On obtient 12,85 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

Rendement = 94 %

5.1.2. 4-cyclopropylpipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle

On solubilise 5 g (40 mmoles) de 4-cyclopropylpipéridine dans 40 ml de dichlorométhane, on refroidit le mélange à 0 °C et on ajoute goutte à goutte 6,98 g (32 mmoles) de dicarbonate de bis-(1,1-diméthyléthyle) et 4,85 g (48 mmoles) de triéthylamine. On concentre le mileu réactionnel et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol (99:1).

On obtient 4 g de produit.

Rendement = 44 %

5.1.3. chlorhydrate de 4-cyclopropylpipéridine

On traite par un courant de gaz chlorhydrique pendant 30 minutes à 0 °C une solution agitée de 6,5 g (28,8 mmoles) de 4-cyclopropylpipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 100 ml de benzène. On laisse la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante, on maintient l'agitation pendant 4 heures à cette température et on concentre sous pression réduite. On triture le résidu ainsi obtenu dans l'éther, on filtre et on sèche sous pression réduite.

On obtient 4,1 g de produit sous forme d'une poudre blanche que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

Rendement = 88 %

Point de fusion = 186 °C

5.2. (*S*)-[1-[(4-cyclopropylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]butyl] carbamate de 1,1-diméthyléthyle

On place sous agitation un mélange de 6 g (11 mmoles) d'acide (*S*)-α-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-pentanoïque, 1,79 g (11 mmoles) de chlorhydrate de 4-cyclopropylpipéridine et 9,6 ml (55,5 mmoles) de diisopropyléthylamine dans 100 ml de dichlorométhane, on ajoute par petites quantités à 0 °C sous argon et en agitant 4,62 g (12,2 mmoles) d'hexafluorophosphate de [(benzotriazol-1-yl)oxy]tris(diméthylamino)phosphonium. On laisse la température du mélange revenir à la température ambiante, on poursuit l'agitation à cette température pendant 4 heures et on concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. On reprend le résidu par 300 ml d'acétate d'éthyle, on lave successivement par 100 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N, 100 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 100 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange méthanol:dichlorométhane

BNSDOCID <FR 2756285A1 | >

(1:99).
On obtient 5 g de produit.
Rendement = 70 %

5.3. chlorhydrate de (*S*)-α-[(4-cyclopropylpipéridin-1-yl) carbonyl]-5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-butanamine (1:1)

On traite par un courant de gaz chlorhydrique pendant 30 minutes à 0 °C une solution agitée de 5,3 g (8 mmoles) de (*S*)-[1-[(4-cyclopropylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]butyl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle dans 200 ml de benzène. On laisse la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante, on maintient l'agitation pendant 3 heures et on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu ainsi obtenu dans deux fois 280 ml de dichlorométhane et on sèche sous pression réduite.
On obtient 4,7 g de produit sous forme d'une poudre blanche que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.
Rendement = 100 %
Point de fusion = 124 °C

Exemple 6

chlorhydrate de (S)-5-méthyl-α-[[4-(difluorométhylène)pipéridin-1-yl]carbonyl]-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-butanamine (1:1)

6.1. chlorhydrate de 4-(difluorométhylène)pipéridine

6.1.1. 4-(difluorométhylène)pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle

A 12 ml (120 mmoles) de difluorobromométhane en solution dans 180 ml de triglyme et maintenus sous agitation, on ajoute goutte à goutte à 0 °C, sous atmosphère d'argon, 45,6 ml (252 mmoles) d'hexaméthylphosphorous triamide en solution dans 30 ml de triglyme. On laisse la température du milieu réactionnel revenir à la température ambiante, on maintient l'agitation pendant 30 minutes à cette température et on refr idit à nouveau à 0 °C. On ajoute alors 11,94 g (60 mmoles) de 4-oxopipéridine-1-carboxylate de

BNSDOCID <FR 2756285A1 | >

1,1-diméthyléthyle en solution dans 30 ml de triglyme, on laisse la température du mélange revenir à la température ambiante et on agite pendant 30 minutes à cette température. On chauffe le milieu réactionnel pendant 2 heures à 80 °C, on le refroidit, on le verse sur 1 litre d'eau et on l'extrait par 3 fois 400 ml de pentane. On lave à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane:acétate d'éthyle (97:3).
On obtient 8,5 g de produit.
Rendement = 61 %

6.1.2. chlorhydrate de 4-(difluorométhylène)pipéridine
On obtient ce composé sous forme de poudre blanche à partir du 4-(difluorométhylène)pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle selon la méthode décrite dans l'exemple 3.1.3.
Rendement = 100 %
Point de fusion = 196 °C

6.2. chlorhydrate de (S)-5-méthyl-α-[[4-(difluorométhylène)-pipéridin-1-yl]carbonyl]-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazole-4-butanamine (1:1)
On fait réagir le (*S*)-α-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-pentanoïque avec du chlorhydrate de 4-(difluorométhylène)pipéridine selon la méthode décrite dans l'exemple 3.2 et on obtient le (S)-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]-1-[[4-(difluorométhylène)pipéridin-1-yl)carbonyl]butyl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle sous forme d'un solide vitreux.
Rendement = 75 %
Point de fusion = 86 °C
On traite ce produit par un courant d'acide chlorhydrique gazeux selon la méthode décrite dans l'exemple 3.3.
On obtient le produit sous forme de poudre blanche.
Rendement = 99 %
Point de fusion = 117 °C

BNSDOCID <FR 2756285A1 | >

Exemple 7

chlorhydrate de (S)-5-méthyl-α-[(4-(méthylthio)pipéridin-1-yl]carbonyl]-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazole-4-butanamine (1:1)

7.1. chlorhydrate de 4-(méthylthio)pipéridine

7.1.1. 4-[(méthylsulfonyl)oxy]pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle

A une solution de 13,9 g (69 mmoles) de 4-hydroxypipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle et de 5,6 ml (76 mmoles) de triéthylamine dans 80 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte, à 0 °C, sous azote, 5,6 ml (72 mmoles) de chlorure de méthanesulfonyle. On laisse le milieu réactionnel pendant 6 heures sous agitation à cette température et on le concentre sous pression réduite. On reprend le résidu par 200 ml d'acétate d'éthyle et on lave successivement par 2 fois 100 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N, 100 ml d'eau et 100 ml d'une solution saturée en chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par de l'acétate d'éthyle.

On obtient 16,2 g de produit sous forme de cristaux blancs.

Rendement = 95 %

Point de fusion = 93,9 °C

7.1.2. 4-(méthylthio)pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle

On agite pendant 72 heures à la température ambiante un mélange de 2,47 g (10 mmoles) de 4-[(méthylsulfonyl)oxy] pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle, 0,71 g (10,1 mmoles) de thiométhoxyde de sodium et 0,37 g (1 mmole) de iodure de tétrabutylammonium dans 10 ml de tétrahydrofurane puis on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange *n*-hexane:acétate d'éthyle (9:1).

On obtient 1,5 g de produit sous forme d'une huile visqueuse.

Rendement = 63 %

7.1.3 chlorhydrate de 4-(méthylthio)pipéridine

On obtient ce composé à partir du 4-(méthylthio)pipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle selon la méthode décrite dans l'exemple 3.1.3.

Rendement = 100 %

Point de fusion = 156,5 °C

7.2. chlorhydrate de (S)-5-méthyl-α-[[4-(méthylthio)pipéridin-1-yl]carbonyl]-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazole-4-butanamine (1:1)

On fait réagir le (*S*)-α-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-pentanoïque avec du chlorhydrate de 4-(méthylthio)pipéridine selon la méthode décrite dans l'exemple 3.2 et on obtient le (S)-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]-1-[[4-(méthylthio)pipéridin-1-yl]carbonyl]butyl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle sous forme d'une poudre amorphe.

Rendement = 93 %

Point de fusion = 101,2 °C

On traite ce produit par un courant d'acide chlorhydrique gazeux selon la méthode décrite dans l'exemple 3.3.

On obtient le produit sous forme de poudre amorphe.

Rendement = 100 %

Point de fusion = 127,7 °C

Exemple 8

chlorhydrate de (S)-5-méthyl-α-[(4-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazole-4-butanamine (1:1)

8.1. chlorhydrate de 4-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridine

8.1.1. 4-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle

A une solution de 4,95 g (25 mmoles) de 4-oxopipéridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 30 ml de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute à 0 °C, sous azote, une solution de 18 ml (28,8 mmoles) de méthyllithium dans l'éther et on poursuit l'agitation pendant 2 heures à cette température. On ajoute alors goutte à goutte 3 ml (38 mmoles) de chlorure de

méthanesulfonyle, on poursuit l'agitation pendant 4 heures à 0 °C puis on concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. On reprend le résidu par 200 ml d'acétate d'éthyle et on le lave successivement par 2 fois 100 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1 N, 100 ml d'eau et 100 ml d'une solution saturée en chlorure de sodium.
On sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu dans 100 ml de toluène et 15 ml de triéthylamine, on chauffe pendant 18 heures à la température de reflux et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange *n*-hexane:éther (95:5). On obtient 0,9 g de produit sous forme d'une huile visqueuse.
Rendement = 18 %

8.1.2. chlorhydrate de 4-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridine
On obtient ce composé à partir du 4-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridine-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle selon la méthode décrite dans l'exemple 3.1.3.
Rendement = 100 %

8.2. chlorhydrate de (S)-5-méthyl-α-[(4-méthyl-1,2,3,6-téthrahydropyridin-1-yl)carbonyl]-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazole-4-butanamine (1:1)

On fait réagir le (*S*)-α-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-pentanoïque avec du chlorhydrate de 4-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridine selon la méthode décrite dans l'exemple 3.2 et on obtient le (S)-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]-1-[(4-méthyl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yl)carbonyl]butyl] carbamate de 1,1-diméthyléthyle sous forme d'une poudre amorphe.
Rendement = 90 %
Point de fusion = 90,7 °C
On traite ce produit par un courant d'acide chlorhydrique gazeux selon la méthode décrite dans l'exemple 3.3.
On obtient le produit sous forme de poudre blanche.
Rendement = 100 %
Point de fusion = 118 °C

BNSDOCID <FR 2756285A1 I >

Exemple 9 (composé n° 45)
chlorhydrate de (*S*)-*N*-[3-[[[4-(5-éthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]butyl]amino]sulfonyl][1,1'-biphényl]-2-yl]propanamide (1:1)

9.1. (*S*)-*N*-[3-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-[5-éthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]butyl]amino]sulfonyl][1,1'-biphényl]-2-yl]-*N*-(1-oxopropyl)propanamide

A un mélange de 0,435 g (1,25 mmoles) de chlorure de [bis(1-oxopropyl)amino][1,1'-biphényle]-3-sulfonyle et de 0,61 g (1,04 mmoles) de chlorhydrate de (*S*)-5-éthyl-α-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-butanamine dans 8 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte à 0 °C sous azote, 0,48 ml (3,4 mmoles) de triéthylamine. On laisse le mélange pendant 4 heures sous agitation et on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu par 100 ml d'acétate d'éthyle, on lave successivement par 50 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N, 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium et on concentre sous pression réduite.
On obtient 0,85 g de produit sous forme d'une huile visqueuse que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.
Rendement = 95 %

9.2. chlorhydrate de (*S*)-*N*-[3-[[[4-(5-éthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]butyl]amino]sulfonyl][1,1'-biphényl]-2-yl]propanamide (1:1)

On chauffe pendant 16 heures à la température de reflux 0,85 g (0,95 mmole) de (*S*)-*N*-[3-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-[5-éthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]butyl]amino]sulfonyl][1,1'-biphényl]-2-yl]-*N*-(1-oxopropyl)propanamide en solution dans un mélange de 30 ml d'acide acétique et 10 ml d'eau et on concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. On reprend le résidu par 150 ml d'acétate d'éthyle, on lave successivement par 50 ml d'une

solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et par 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange méthanol:dichlorométhane (4:96).
On obtient 0,44 g de produit sous forme de base que l'on reprend dans 10 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1 N dans l'isopropanol et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne RP 18 en éluant par un mélange acétonitrile:eau (3:7).
On obtient après lyophilisation 0,42 g de produit sous forme d'une poudre blanche.
Rendement = 69 %
Point de fusion = 132 °C
$[\alpha]_D^{20}$ = + 112 ° ; (c = 0,2 ; méthanol)

Exemple 10 (composé n° 35)
chlorhydrate de (*S*)-*N*-[3-[[[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1-[[4-(trifluorométhyl)pipéridin-1-yl]carbonyl]butyl]amino]sulfonyl][1,1'-biphényl]-2-yl]propanamide (1:1)

10.1. (*S*)-*N*-[3-[[[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-[[4-(trifluorométhyl)pipéridin-1-yl]carbonyl]butyl]amino]sulfonyl][1,1'-biphényl]-2-yl]-*N*-(1-oxopropyl)propanamide

A un mélange de 0,65 g (1,72 mmoles) de chlorure de [bis(1-oxopropyl)amino][1,1'-biphényle]-3-sulfonyle et de 1,05 g (1,72 mmoles) de chlorhydrate de (*S*)-5-méthyl-α-[[4-trifluorométhyl)pipéridin-1-yl]carbonyl]-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-butanamine dans 20 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte à 0 °C sous argon, 0,79 ml (5,7 mmoles) de triéthylamine. On laisse revenir la température du mélange à la température ambiante, on poursuit l'agitation pendant 18 heures à cette température et on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu par 100 ml d'acétate d'éthyle, on lave successivement par 50 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N, 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 50 ml

d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange méthanol:dichlorométhane (2:98).
On obtient 1,04 g de produit sous forme d'une huile visqueuse.
Rendement = 70 %

10.2. chlorhydrate de (*S*)-*N*-[3-[[[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1-[[4-(trifluorométhyl)pipéridin-1-yl]carbonyl]butyl]amino]sulfonyl][1,1'-biphényl]-2-yl]propanamide (1:1)

On chauffe pendant 10 heures à la température de reflux 1,02 g (1,1 mmoles) de (*S*)-*N*-[3-[[[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-[[4-(trifluorométhyl)pipéridin-1-yl]carbonyl]butyl]amino]sulfonyl][1,1'-biphényl]-2-yl]-*N*-(1-oxopropyl)propanamide en solution dans un mélange de 25 ml d'acide acétique et 25 ml d'eau et on concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. On reprend le résidu par 100 ml d'acétate d'éthyle, on lave par 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange méthanol:dichlorométhane (5:95). On obtient 0,42 g de produit sous forme de base que l'on reprend dans 12 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1 N dans l'isopropanol et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne RP 18 en éluant par un mélange acétonitrile:eau (3:7).
On obtient après lyophilisation 0,33 g de produit.
Rendement = 46 %
Point de fusion = 146-150
$[\alpha]_D^{20}$ = + 80 ° (c = 0,2 ; méthanol)

Exemple 11 (composé n° 29)
chlorhydrate de (*S*)-*N*-[2-[[[1-[(4-méthoxypipéridin-1-yl) carbonyl]-4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)butyl]amino]sulfonyl]-6-thién-2-ylphényl]propanamide (1:1)

11.1. (*S*)-1-[2-(3-éthyl-1,1-dioxo-5-thién-2-yl-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl)-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-méthoxypipéridine

11.1.1. chlorure de 2-[(1-chloropropylidène)amino]-3-thién-2-ylbenzènesulfonyle

A un mélange de 3,8 g (15 mmoles) d'acide 2-amino-3-(thién-2-yl)benzènesulfonique et de 4 ml (49,5 mmoles) de pyridine dans 30 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte à 0 °C, 2,86 ml (33 mmoles) de chlorure de propionyle. On laisse le milieu réactionnel sous agitation pendant 5 heures à cette température puis on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu par 40 ml de dichlorométhane, on ajoute par petites quantités 7,8 g (37,5 mmoles) de pentachlorure de phosphore et on laisse le mélange sous agitation pendant 1 heure à 0 °C puis pendant 2 heures à la température ambiante. On ajoute 200 ml d'éther au milieu réactionnel, on filtre, on lave le filtrat successivement avec 2 fois 200 ml d'eau glacée et 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur Florisil® en éluant rapidement par de l'éther.
On obtient 3,18 g de produit après cristallisation dans le pentane.
Rendement = 61 %
Point de fusion = 74 °C

11.1.2. (*S*)-1-[2-(3-éthyl-1,1-dioxo-5-thién-2-yl-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl)-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-méthoxypipéridine

A un mélange de 0,42 g (1,2 mmoles) de chlorure de 2-[(1-chloropropylidène)amino]-3-thién-2-ylbenzènesulfonyle et de

BNSDOCID: <FR__2756285A1_I_>

0,69 g (1,2 mmoles) de chlorhydrate de (*S*)-α-[(4-méthoxypipéridin-1-yl)carbonyl]-5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-butanamine dans 15 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte à 0 °C, 0,55 ml (3,96 mmoles) de triéthylamine. On laisse revenir la température du mélange à la température ambiante, on poursuit l'agitation pendant 18 heures à cette température et on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu par 100 ml d'acétate d'éthyle, on lave successivement par 50 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N, 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite.
On obtient 1,07 g de produit sous forme d'une huile visqueuse que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.
Rendement = 100 %

11.2. chlorhydrate de (*S*)-*N*-[2-[[[1-[(4-méthoxypipéridin-1-yl)carbonyl]-4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)butyl]amino]sulfonyl]-6-thién-2-ylphényl]propanamide (1:1)

On chauffe pendant 6 heures à la température de reflux 1,07 g (1,2 mmoles) de (*S*)-1-[2-(3-éthyl-1,1-dioxo-5-thién-2-yl-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl)-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-méthoxypipéridine en solution dans un mélange de 50 ml d'acide acétique et 50 ml d'eau et on concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. On reprend le résidu par 150 ml d'acétate d'éthyle, on lave successivement par 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange méthanol:dichlorométhane (5:95).
On obtient 0,43 g de produit sous forme de base que l'on reprend dans 12 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1 N dans l'isopropanol et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne RP 18 en éluant par un mélange acétonitrile:eau (3:7).

EMSDOCID: <FR___2756285A1_I_>

On obtient après lyophilisation 0,34 g de produit sous forme d'une poudre blanche.
Rendement = 45 %
Point de fusion = 126 °C
$[\alpha]_D^{20}$ = + 87 °(c = 0,2 ; méthanol))

Exemple 12 (composé n° 31)
chlorhydrate de (*S*)-*N*-[2-[[[4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)-1-[(4-méthylènepipéridin-1-yl)carbonyl]butyl]amino]sulfonyl]-6-thiényl-2-ylphényl]propanamide (1:1)

On prépare ce composé selon la méthode décrite dans l'exemple 11 à partir du chlorhydrate de (*S*)-5-méthyl-α-[(4-méthylènepipéridin-1-yl)carbonyl]-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-butanamine et du chlorure de 2-[(1-chloropropylidène)amino]-3-thién-2-ylbenzènesulfonyle.
Point de fusion = 115-120 °C
$[\alpha]_D^{20}$ = + 54 ° (c = 0,2 ; méthanol)

Exemple 13 (composé n° 41)
chlorhydrate de (*S*)-*N*-[2-[[[1-[(4-cyclopropylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)butyl]amino]sulf nyl]-6-thiényl-2-ylphényl]propanamide (1:1)

13.1. (*S*)-4-cyclopropyl-1-[2-(3-éthyl-1,1-dioxo-5-thién-2-yl-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl)-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl] pipéridine

A un mélange de 0,38 g (1,1 mmoles) de chlorure de 2-[(1-chloropropylidène)amino]-3-thién-2-ylbenzènesulfonyle et de 0,64 g (1,1 mmoles) de chlorhydrate de (*S*)-α-[(4-cyclopropylpipéridin-1-yl)carbonyl]-5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-butanamine dans 20 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte à 0 °C, 0,5 ml (3,63 mmoles) de triéthylamine. On laisse revenir la température du mélange à la température ambiante, on poursuit l'agitation pendant 2 heures à cette température et on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu par 100 ml d'acétate d'éthyle,

BNSDOCID: <FR__2756285A1_I_>

on lave successivement par 50 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N, 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite.
On obtient 1,1 g de produit sous forme d'une huile visqueuse que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.
Rendement = 100 %

13.2. chlorhydrate de (*S*)-*N*-[2-[[[1-[(4-cyclopropylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)butyl]amino]sulfonyl]-6-thiényl-2-ylphényl]propanamide (1:1)

On chauffe pendant 4 heures à la température de reflux 1,1 g (1,1 mmoles) de (*S*)-4-cyclopropyl-1-[2-(3-éthyl-1,1-dioxo-5-thién-2-yl-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl)-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]pipéridine en solution dans un mélange de 25 ml d'acide acétique et 25 ml d'eau et on concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. On reprend le résidu par 150 ml d'acétate d'éthyle, on lave successivement par 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange méthanol:dichlorométhane (2:98 à 8:92). On obtient 0,528 g de produit sous forme de base.
Rendement = 80 %
On reprend 0,528 g de base dans 10 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1 N dans l'isopropanol et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne RP 18 en éluant par un mélange acétonitrile:eau (3:7).
On obtient après lyophilisation 0,27 g de produit sous forme d'une poudre blanche.
Rendement = 39 %
Point de fusion = 108-110 °C
$[\alpha]_D^{20}$ = + 98 °(c = 0,2 ; méthanol)

BNSDOCID: <FR__2756285A1_I_>

Exemple 14 (composé n° 19)
chlorhydrate de (*S*)-*N*-[3'-(éthylamino)-3-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)butyl]amino]sulfonyl][1,1'-biphényl]-2-yl]propanamide (2:1)

14.1. (*S*)-1-[2-[7-bromo-3-éthyl-5-(3-nitrophényl)-1,1-dioxo-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl]-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine

14.1.1. chlorure de 5-bromo-2-[(1-chloropropylidène)amino]-3'-nitro[1,1'-biphényle]-3-sulfonyle

a) sel de pyridine de l'acide 5-bromo-3'-nitro-2-[(1-oxopropyl)amino][1,1'-biphényle]-3-sulfonique

A une solution de 3,15 g (8,45 mmoles) d'acide 2-amino-5-bromo-3'-nitro[1,1'-biphényle]-3-sulfonique et 2,4 ml (29,6 mmoles) de pyridine dans 10 ml de dichlorométhane on ajoute goutte à goutte à 0 °C sous atmosphère d'azote, 1,62 ml (18,6 mmoles) de chlorure de propionyle. On laisse la température du mélange revenir à la température ambiante et on poursuit l'agitation pendant 18 heures. On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite.
On utilise le résidu tel quel dans l'étape suivante.

b) chlorure de 5-bromo-2-[(1-chloropropylidène)amino]-3'-nitro[1,1'-biphényle]-3-sulfonyle

On dissout le résidu obtenu précédemment dans 20 ml de dichlorométhane et on ajoute à 0 °C sous atmosphère d'azote, 4,6 g (21,2 mmoles) de pentachlorure de phosphore. On laisse la température du mélange revenir à la température ambiante et on maintient le mélange pendant 5 heures sous agitation à cette température. On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite, on reprend le résidu par 150 ml d'éther et on filtre sur fritté. On lave le filtrat par 2 fois 100 ml d'eau puis 100 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on le sèche sur sulfate de magnésium et on concentre sous pression réduite.
On obtient 3 g de produit sous forme d'une huile vitreuse que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

BNSDOCID: <FR__2756285A1_I_>

Rendement = 77 %

14.1.2. (*S*)-1-[2-[7-bromo-3-éthyl-5-(3-nitrophényl)-1,1-dioxo-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl]-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine

A un mélange de 0,53 g (1,15 mmoles) de chlorure de 5-bromo-2-[(1-chloropropylidène)amino]-3'-nitro[1,1'-biphényle]-3-sulfonyle et de 0,58 g (1,02 mmoles) de chlorhydrate de (*S*)-α-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-butanamine dans 5 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte à 0 °C, 0,42 ml (3,5 mmoles) de triéthylamine. On laisse revenir la température du mélange à la température ambiante, on poursuit l'agitation pendant 18 heures à cette température et on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu par 100 ml d'acétate d'éthyle, on lave successivement par 50 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N, 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On obtient 1 g de produit sous forme d'une huile visqueuse que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.
Rendement = 100 %

14.2. (*S*)-*N*-[5-bromo-3-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)butyl]amino]sulfonyl]-3'-nitro[1,1'-biphényl]-2-yl]propanamide

On chauffe pendant 8 heures à la température de reflux 1 g (1 mmole) de (*S*)-1-[2-[7-bromo-3-éthyl-5-(3-nitrophényl)-1,1-dioxo-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl]-5-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-1-oxopentyl]-4-éthylpipéridine en solution dans un mélange de 30 ml d'acide acétique et 20 ml d'eau et on concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. On reprend le résidu par 100 ml d'acétate d'éthyle, on lave par 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On purifie le

BNSDOCID: <FR__2756285A1_I_>

résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange méthanol:dichlorométhane (5:95).
On obtient 0,42 g de produit sous forme d'un solide blanc.
Rendement = 60 %
Point de fusion = 215 °C

14.3. (*S*)-*N*-[3'-amino-3-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl) carbonyl]-4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)butyl] amino]sulfonyl][1,1'-biphényl]-2-yl]propanamide

On hydrogène pendant 10 heures à la température ambiante à 0,35 MPa (50 psi), 0,4 g (0,56 mmole) de (*S*)-*N*-[5-bromo-3-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)butyl]amino] sulfonyl]-3'-nitro[1,1'-biphényl]-2-yl]propanamide dans 20 ml d'éthanol en présence de 0,1 g de palladium sur charbon à 10 %. On filtre le milieu réactionnel sur célite et on concentre le filtrat sous pression réduite. On reprend le résidu par 100 ml d'acétate d'éthyle, on lave par 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite.
On obtient 0,33 g de produit sous forme d'un solide blanc.
Rendement = 100 %
Point de fusion = 160 °C

14.4. chlorhydrate de (*S*)-*N*-[3'-(éthylamino)-3-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)butyl]amino]sulfonyl][1,1'-biphényl]-2-yl] propanamide (2:1)

A 0,33 g (0,56 mmole) de (*S*)-*N*-[3'-amino-3-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)butyl] amino]sulfonyl][1,1'-biphényl]-2-yl]propanamide dans 10 ml d'éthanol, on ajoute 0,043 ml (0,78 mmole) d'acétaldéhyde et 70 mg de palladium sur charbon à 10 % et on agite le mélange pendant 8 heures à la température ambiante sous une pression de 0,35 MPa (50 psi). On filtre le milieu réactionnel sur célite, on ajoute au filtrat 4 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1 N dans l'isopropanol et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie

BNSDOCID: <FR__2756285A1_I_>

sur colonne RP 18 en éluant par un mélange acétonitrile:eau (3:7).
On obtient après lyophilisation 0,2 g de produit sous forme de poudre blanche.
Rendement = 53 %
Point de fusion = 163 °C
$[\alpha]_D^{20}$ = + 130 ° (c = 0,2 ; méthanol)

Exemple 15 (composé n° 26)
chlorhydrate de (*S*)-*N*-[3-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl) carbonyl]-4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)butyl]amino]sulfonyl] [1,1'-biphényl]-2-yl]-2-(2-méthoxy)acétamide (1:1)

15.1. (*S*)-2-amino-*N*-[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl] butyl][1,1'-biphényl]-3-sulfonamide

A un mélange de 0,5 g (0,87 mmole) de chlorhydrate de (*S*)-5-éthyl-α-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-butanamine et de 0,281 g (1,05 mmoles) de chlorure de 2-amino[1,1'-biphényle]-3-sulfonyle en solution dans 10 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte à 0 °C sous atmosphère d'argon, 0,365 ml (2,61 mmoles) de triéthylamine. On laisse le mélange sous agitation pendant 1 heure à cette température puis on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu dans 50 ml d'acétate d'éthyle, on lave successivement par 20 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1 N, 20 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 20 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium puis on sèche sur sulfate de magnésium. Finalement on filtre et on concentre à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange méthanol:dichlorométhane (1:99 puis 3:97).
On obtient 0,53 g de produit sous forme d'un solide blanc.
Rendement = 79 %

BNSDOCID: <FR__2756285A1_I_>

178

15.2. chlorhydrate de (*S*)-*N*-[3-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)butyl]amino]sulfonyl][1,1'-biphényl]-2-yl]-2-(2-méthoxy)acétamide (1:1)

A 1 g (1,3 mmoles) de (*S*)-2-amino-*N*-[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl] butyl][1,1'-biphényl]-3-sulfonamide en solution dans 10 ml de diméthylacétamide, on ajoute à température ambiante sous argon, 2 g (13 mmoles) de chlorure de 2-(2-méthoxy-éthoxy)acétyle. On laisse le milieu réactionnel sous agitation à cette température pendant 0,5 heure puis on le refroidit par un bain de glace. On ajoute 100 ml d'acétate d'éthyle et 100 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N et on récupère la phase organique. On la lave successivement par 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium puis on concentre sous vide. On reprend le résidu par un mélange acide acétique:eau:tétrahydrofurane (2:1:1), on chauffe le mélange pendant 3 heures à 80 °C et on concentre sous vide. On reprend le résidu par 100 ml d'acétate d'éthyle, on lave successivement par 50 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1 N, 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium puis on sèche sur sulfate de magnésium. Finalement on filtre et on concentre sous vide. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol (98:2 puis 90:10).
On obtient 0,54 g de produit sous forme de base.
On prépare le chlorhydrate dans 10 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1 N dans l'isopropanol.
On obtient après lyophilisation 0,57 g de produit.
Rendement = 64,6 %
Point de fusion = 98 °C
$[\alpha]_D^{20}$ = + 55,5 ° (c = 0,2 ; méthanol)

BNSDOCID: <FR__2756285A1_I_>

Exemple 16 (composé n° 27)
chlorhydrate de (*S*)-*N*-[2-cyclopentyl-6-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)butyl]amino]sulfonyl]phényl]-*N'*-éthylurée (1:1)

16.1. (*S*)-2-amino-3-cyclopentyl-*N*-[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]butyl]benzènesulfonamide

A une solution de 0,70 g (2,7 mmoles) de chlorure de 2-amino-3-cyclopentylbenzènesulfonyle et de 1,54 g (2,7 mmoles) de chlorhydrate de (*S*)-5-éthyl-α-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-butanamine dans 6 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte à 0 °C, 0,95 ml (6,75 mmoles) de triéthylamine. On laisse le milieu réactionnel sous agitation pendant 5 heures à cette température puis on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu dans 100 ml d'acétate d'éthyle, on lave successivement par 50 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1 N, 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol (98:2).
On obtient 1,8 g de produit sous forme d'une huile visqueuse.
Rendement = 88 %

16.2. (*S*)-*N*-[2-cyclopentyl-6-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]butyl]amino]sulfonyl]phényl]-*N'*-éthylurée

On chauffe pendant 38 heures à 50 °C une solution de 0,75 g (1 mmole) de (*S*)-2-amino-3-cyclopentyl-*N*-[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]butyl]benzènesulfonamide et de 0,32 ml (4 mmoles) d'isocyanate d'éthyle dans le diméthylformamide puis on concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur

BNSDOCID: <FR__2756285A1_I_>

colonne de gel de silice en éluant par un mélange méthanol:dichlorométhane (2:98).
On obtient 0,53 g de produit sous forme d'un solide blanc
Rendement = 65 %
Point de fusion = 115 °C

16.3. chlorhydrate de (*S*)-*N*-[2-cyclopentyl-6-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)butyl]amino]sulfonyl]phényl]-*N'*-éthylurée (1:1)

On agite pendant 40 heures à la température ambiante sous une pression de 0,35 MPa (50 psi) un mélange de 0,53 g (0,64 mmole) de (*S*)-*N*-[2-cyclopentyl-6-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]butyl] amino]sulfonyl]phényl]-*N'*-éthylurée et de 0,2 g de palladium sur charbon à 10 % dans 8 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1 N dans l'isopropanol. On filtre le mélange sur célite et on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le résidu ainsi obtenu sur colonne RP 18 en éluant par un mélange acétonitrile:eau (4:6)
On obtient après lyophilisation 0,30 g de produit.
Rendement = 77 %
Point de fusion = 147 °C
$[\alpha]_D^{20}$ = + 86 ° (c = 0,2 ; méthanol)

Exemple 17 (composé n° 48)
chlorhydrate de (*S*)-*N*-[3-[[[4-(5-chloro-1*H*-imidazol-4-yl)-1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]butyl]amino]sulfonyl][1,1'-biphényl]-2-yl]propanamide (1:1)

17.1. (*S*)-*N*-[3-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-(1*H*-imidazol-4-yl)butyl]amino]sulfonyl][1,1'-biphényl]-2-yl]propanamide

17.1.1. chlorure de 2-[(1-chloropropylidène)amino]-[1,1'-biphényle]-3-sulfonyle

On le prépare selon la méthode décrite dans l'exemple 8.8.1. à partir de l'acide 2-amino[1,1'-biphényle]-3-sulfonique.
On obtient le produit sous forme d'une huile visqueuse que

BNSDOCID: <FR__2756285A1_I_>

l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

17.1.2. (*S*)-*N*-[3-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl]carbonyl]-4-(1*H*-imidazol-4-yl)butyl]amino]sulfonyl][1,1'-biphényl]-2-yl]propanamide

A un mélange de 1,8 g (5,3 mmoles) de chlorure de 2-[(1-chloropropylidène)amino]-[1,1'-biphényle]-3-sulfonyle et de 2,7 g (4,8 mmoles) de chlorhydrate de (*S*)-α-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-butanamine dans 30 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte à 0 °C sous azote, 2,2 ml (15,84 mmoles) de triéthylamine. On laisse revenir la température du mélange à la température ambiante, on poursuit l'agitation pendant 18 heures à cette température et on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu par 150 ml d'acétate d'éthyle, on lave successivement par 100 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N, 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite.
On reprend le résidu par un mélange de 60 ml d'acide acétique et de 40 ml d'eau et on chauffe le mélange pendant 6 heures à la température de reflux puis on concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. On reprend le résidu par 200 ml d'acétate d'éthyle, on lave successivement par 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange méthanol:dichlorométhane (5:95).
On obtient 2,2 g de produit sous forme d'une huile visqueuse.
Rendement = 81 %

BNSDOCID: <FR__2756285A1_I_>

180

17.2. chlorhydrate de (*S*)-*N*-[3-[[[4-(5-chloro-1*H*-imidazol-4-yl)-1-[(4-éthylpipéridin-1-yl) carbonyl] butyl]amino]sulfonyl][1,1'-biphényl]-2-yl] propanamide (1:1)

On agite pendant 5 heures à 0 °C une solution de 0,56 g (1 mmole) de (*S*)-*N*-[3-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl]carbonyl]-4-(1*H*-imidazol-4-yl)butyl]amino]sulfonyl][1,1'-biphényl]-2-yl]propanamide et de 0,116 g (1,1 mmoles) de *N*-chloro-succinimide dans 2 ml de diméthylformamide puis on concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange méthanol:dichlorométhane (2:98). On obtient 0,3 g de produit sous forme de base.
Rendement = 50 %

On reprend la base dans 15 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1 N dans l'isopropanol et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu ainsi obtenu sur colonne RP 18 en éluant par un mélange acétonitrile:eau (6:4).

On obtient après lyophilisation 0,30 g de produit.
Rendement = 94 %
Point de fusion = 100 °C
$[\alpha]_D^{20}$ = + 102 ° (c = 0,2 ; méthanol)

Exemple 18 (composé n° 21)
chlorhydrate de (*S*)-*N*-[2-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl) carbonyl]-4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)butyl]amino]sulfonyl]-6-pyridin-2-ylphényl]propanamide (2:1)

18.1. (*S*)-*N*-[4-bromo-2-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl) carbonyl]-4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]butyl]amino]sulfonyl]-6-iodophényl] propanamide

A une solution de 2,28 g (4 mmoles) de chlorhydrate de (*S*)-5-méthyl-α-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazole-4-butanamine dans 25 ml de dichlorométhane, on ajoute successivement à 0 °C 2,24 g (4,4 mmoles) de chlorure de 2-[bis(1-oxopropyl)amino]-5-

BNSDOCID: <FR__2756285A1_|_>

bromo-3-iodobenzènesulfonyle puis goutte à goutte 1,84 ml (13,2 mmoles) de triéthylamine. On laisse le mélange pendant 6 heures sous agitation à cette température et on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu par 200 ml d'acétate d'éthyle, on lave successivement par 100 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N, 100 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 100 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu dans 150 ml de tétrahydrofurane, on fait passer un courant d'ammoniac gazeux à 0 °C pendant 2 heures et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol (98:2).
On obtient 2,64 g de produit sous forme d'une huile vitreuse.
Rendement = 70 %

18.2. (*S*)-*N*-[4-bromo-2-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl) carbonyl]-4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl)butyl]amino]sulfonyl]-6-pyridin-2-ylphényl]propanamide

On chauffe à 80 °C sous argon pendant 5 heures un mélange de 1,9 g (2 mmoles) de (*S*)-*N*-[4-bromo-2-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl) carbonyl]-4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl]butyl]amino]sulfonyl]-6-iodophényl]propanamide, 0,883 g (2,4 mmoles) de 2-(tributylstannyl)pyridine, 0,1 g (0,17 mmole) de bis(dibenzylidèneacétone)palladium (0), 0,033 g (0,17 mmole) d'iodure de cuivre et 0,98 g (0,34 mmole) de triphénylarsine dans 4 ml de diméthylformamide. On reprend le milieu réactionnel dans 150 ml d'acétate d'éthyle, on lave par deux fois 100 ml d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 10 % puis par 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol (98:2).
On obtient 1,15 g de produit sous forme d'une huile visqueuse.
Rendement = 64 %

ENSDOCID: <FR__2756285A1_I_>

181

18.3. (*S*)-*N*-[4-bromo-2-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl) carbonyl]-4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)butyl] amino]sulfonyl]-6-pyridin-2-ylphényl]propanamide

On chauffe pendant 1 heure à la température de reflux, 1,14 g (1,26 mmoles) de (*S*)-*N*-[4-bromo-2-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl) carbonyl]-4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1*H*-imidazol-4-yl)butyl]amino]sulfonyl]-6-pyridin-2-ylphényl]propanamide dans un mélange de 30 ml d'acide acétique et 15 ml d'eau. On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite et on reprend le résidu dans 150 ml d'acétate d'éthyle. On lave successivement par 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite.

On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange méthanol:dichlorométhane (5:95).

On obtient 0,66 g de produit sous forme d'une huile vitreuse.

Rendement = 79,5 %

18.4. chlorhydrate de (*S*)-*N*-[2-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)butyl] amino]sulfonyl]-6-pyridin-2-ylphényl]propanamide (2:1)

On chauffe pendant 3 heures à la température de reflux un mélange de 0,65 g (0,98 mmole) de (*S*)-*N*-[4-bromo-2-[[[1-[(4-éthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-4-(5-méthyl-1*H*-imidazol-4-yl)butyl]amino]sulfonyl]-6-pyridin-2-ylphényl]propanamide, 1,24 g (20 mmoles) de formiate d'ammonium et 0,065 g de palladium sur charbon dans 10 ml de méthanol contenant 0,2 ml d'acide acétique puis on concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. On reprend le résidu par 100 ml d'acétate d'éthyle, on lave successivement par 50 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange méthanol:dichlorométhane (5:95).

BNSDOCID: <FR__2756285A1_I_>

On obtient 0,55 g de base sous forme d'une huile visqueuse.
Rendement = 96 %
On reprend la base dans 25 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1 N dans l'isopropanol et on concentre sous pression réduite. On purifie le résidu ainsi obtenu sur colonne RP 18 en éluant par un mélange acétonitrile:eau (6:4).
On obtient 0,44 g de produit.
Rendement = 68 %
Point de fusion = 138-144 °C
$[\alpha]_D^{20}$ =+ 121 ° (c = 0,2 ; méthanol)

Légende du tableau :

dans la colonne "Sel",

"HCl" correspond à un chlorhydrate et le rapport entre parenthèse est le rappport (acide:base),

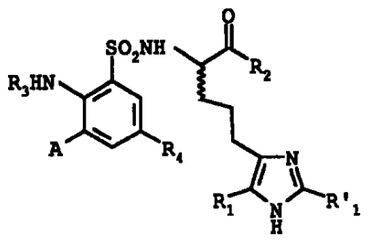
dans la colonne "$[\alpha]_D^{20}$",

c = 0,2 ; méthanol sauf pour le composé 1 (c = 0, 22 ; méthanol), pour le composé 5 (c = 0,265 ; méthanol) et pour le composé 11, (c = 0,25 ; méthanol)

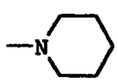
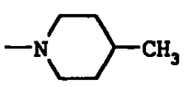
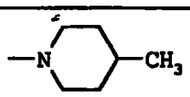
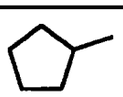
BNSDOCID: <FR__2756285A1_I_>

BNSDOCID: FR__2756285A1 I

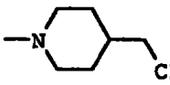
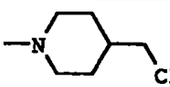
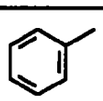
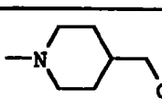
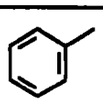
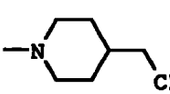
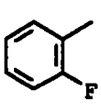
Tableau



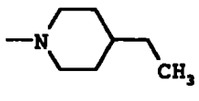
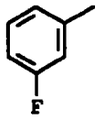
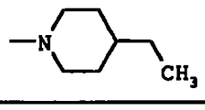
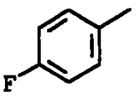
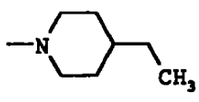
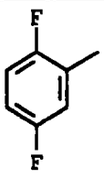
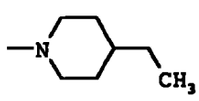
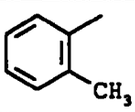
(I)

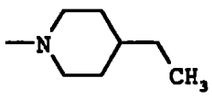
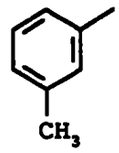
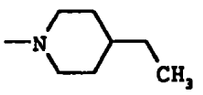
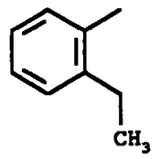
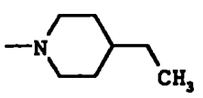
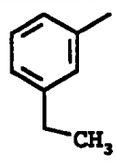
N	R_1	R'_1	R_2	R_3	R_4	A	Sel	Point de fusion (C)	$[\alpha]_D^{20}$ ( )
1	$-CH_3$	-H		$-COCH_2O(CH_2)_2OCH_3$	-H		HCl (1 1)	118-122	+ 76
2	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	160-164	+ 109
3	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	122	+ 91

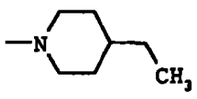
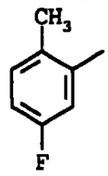
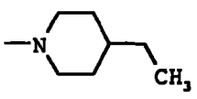
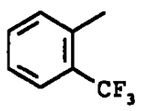
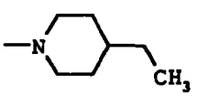
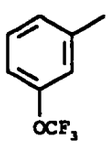
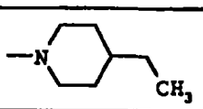
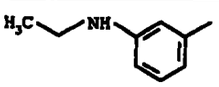
BNSDOCID: FR_2756285A1 I_>

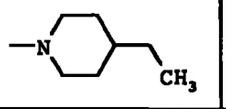
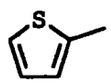
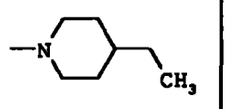
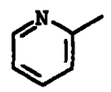
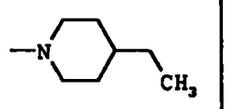
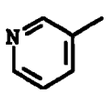
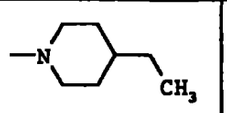
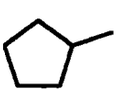
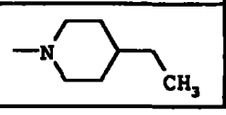
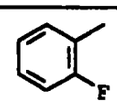
N°	R_1	R_1	R_2	R_3	R_4	A	Sel	Point de fusion (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (d)
4	$-CH_3$	-H		$-COCH_2O(CH_2)_2OCH_3$	-H		HCl (1 1)	114,7	+ 79,5
5	$-CH_3$	-H		$-COCH_3$	-H		HCl (1 1)	138	+ 114,3
6	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	144	+ 105,5
7	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_2OH$	-H		HCl (1 1)	150	+ 68
8	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	132	+ 105

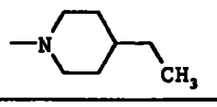
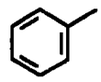
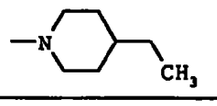
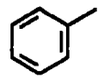
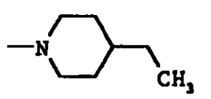
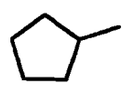
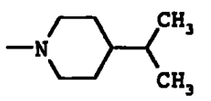
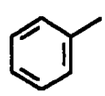
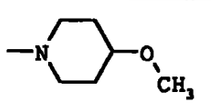
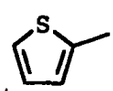
BNSDOCID: FR__2756285A_I

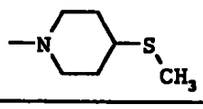
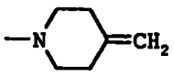
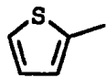
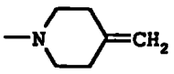
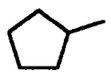
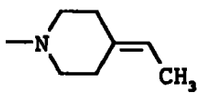
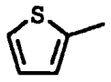
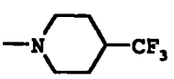
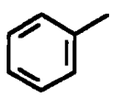
N°	R_1	R'_1	R_2	R_3	R_4	A	Sel	Point de fusion (C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
9	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	130	+ 113
10	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	144	+ 105
11	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	128	+ 99
12	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	136	+ 118

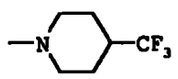
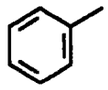
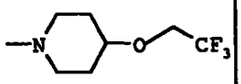
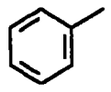
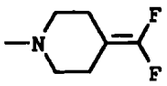
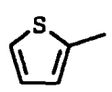
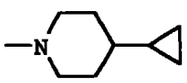
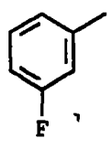
N°	R_1	R'_1	R_2	R_3	R_4	A	Sel	Point de fusion (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
13	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	132	+ 94
14	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	142	+ 121
15	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	128	+ 116

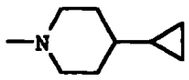
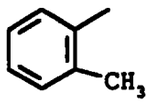
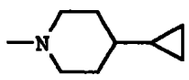
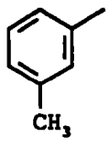
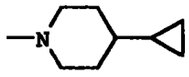
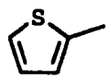
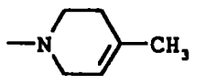
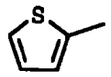
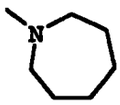
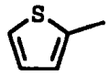
N	R_1	R'_1	R_2	R_3	R_4	A	Sel	Point de fusion (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
16	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	140	+ 130
17	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	126	+ 66
18	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	126	+ 107
19	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (2 1)	163	+ 130

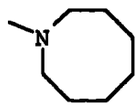
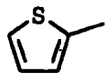
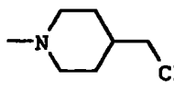
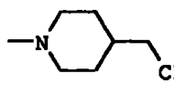
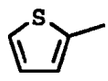
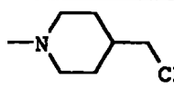
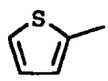
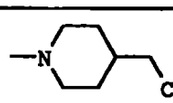
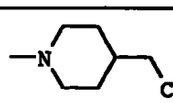
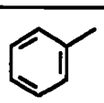
N°	R_1	R'_1	R_2	R_3	R_4	A	Sel	Point de fusion (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
20	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	128	+ 114
21	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (2 1)	142-144	+ 121
22	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (2 1)	146	+ 135
23	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	124	+ 89
24	$-CH_3$	-H		$-COCH(CH_3)_2$	-H		HCl (1 1)	132	+ 95

N	R_1	$R_{1'}$	R_2	R_3	R_4	A	Sel	Point de fusion (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
25	$-CH_3$	-H		$-COCH_2OCH_3$	-H		HCl (1 1)	106	+ 101
26	$-CH_3$	-H		$-COCH_2O(CH_2)_2OCH_3$	-H		HCl (1 1)	98	+ 55 5
27	$-CH_3$	-H		$-CONHCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	147	+ 86
28	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	114-120	+ 96
29	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	126	+ 87

N°	R_1	R'_1	R_2	R_3	R_4	A	Sel	Point de fusion (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
30	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	140	+ 149
31	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	115-120	+ 54
32	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	145	+ 71
33	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	98	+ 127
34	$-CH_3$	-H		$-COCH_3$	-H		HCl (1 1)	154	+ 90

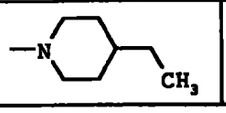
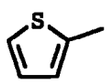
N	R_1	R_1	R_2	R_3	R_4	A	Sel	Point de fusion (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
35	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	146-150	+ 80
36	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	121	+ 105
37	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	102	+ 136
38	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	148	+ 101,5

N°	R_1	R'_1	R_2	R_3	R_4	A	Sel	Point de fusion (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (d)
39	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	140	+ 108
40	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	133	+ 122
41	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	108-110	+ 98
42	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	140	+ 93
43	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	84-90	+ 53

N°	R_1	R'_1	R_2	R_3	R_4	A	Sel	Point de fusion (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
44	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	118-124	+ 49
45	$-CH_2CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	132	+ 112
46	$-CH_2CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	120	+ 88
47	$-CH_3$	$-CH_3$		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	142	+ 78
48	-Cl	-H		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	100	+ 102
49	-Cl	-Cl		$-COCH_2CH_3$	-H		HCl (1 1)	105	+ 97

2756285

EM000000: FR__2756285A_I

N°	R_1	R_1	R_2	R_3	R_4	A	Sel	Point de fusion (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
50	$-CH_3$	-H		$-COCH_2CH_3$	-F		HCl (1 1)	145	+ 112

Les composés de l'inventi n ont fait l'objet d'études pharmacologiques qui ont mis en évidence leurs propriétés antithrombotiques et leur intérêt comme substances à activité thérapeutique.

1. Détermination des constantes d'inhibition (Ki) vis à vis de la thrombine

Sur une microplaque de 96 puits, on dépose dans chaque puits 25 µl d'une solution de composé à tester (on étudie 7 concentrations), 50 µl d'une solution de substrat chromogène (on étudie 2 concentrations ; S2238 Chromogénix™) en solution dans du tampon Tris à pH 7,5 (Tris 50 mM, NaCl 100 mM et BSA 0,1 %) et finalement 25 µl d'une solution de thrombine à 300 U/ml. On suit la libération de 4-nitroaniline à 405 nm à l'aide d'un lecteur de plaques.

On détermine le K_i par la méthode de Dixon.

Les composés de l'invention sont des inhibiteurs de la thrombine et leur K_i est compris entre 0,001 et 100 µM.

2. Coagulation du plasma de rat par la thrombine humaine *ex-vivo*

On traite des rats mâles CD pesant 150 à 200 g avec le composé à tester ou avec le véhicule, par voie i.v., orale ou sous-cutanée. Ensuite on anesthésie les animaux au Nembutal™ (60 mg/kg ; 0,1 ml/kg), on prélève le sang sur du citrate trisodique à 3,8% (1 vol/9 vol de sang) au niveau du sinus rétro-orbital et on prépare le plasma par centrifugation à 3600 g pendant 15 minutes à la température ambiante. On incube alors à 37 °C, 200 µl de plasma avec 200 µl d'une solution de thrombine humaine, la concentration finale en thrombine humaine étant de 0,75 unités NIH/ml et on note le temps de coagulation. L'effet anticoagulant est exprimé par la dose qui augmente le temps de coagulation de 100 %.

Ils inhibent la coagulation du plasma de rat à des doses de 0,01 à 5 mg/kg i.v. Ils sont également actifs par les voies orale et sous-cutanée.

Les composés de l'invention peuvent être utiles dans toutes les indications cliniques liées à la thrombose ou dans celles

BNSDOCID: <FR__2756285A1_I_>

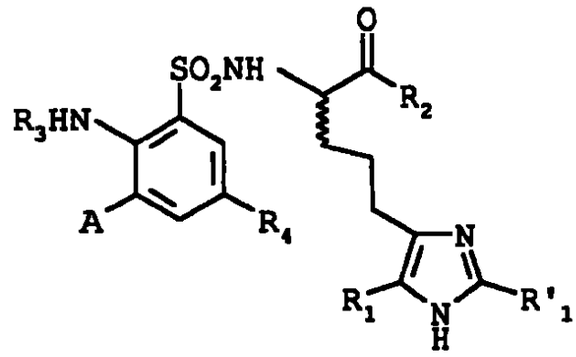
où des complications thrombotiques pourraient intervenir.

A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes appropriées à l'administration orale, parentérale ou intraveineuse, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions ou solutions buvables ou injectables, etc. en association avec des excipients convenables. Toutes ces formes sont dosées pour permettre une administration de 1 à 1000 mg par jour et par patient, en une ou plusieurs doses.

BNSDOCID: <FR__2756285A1_I_>

Revendications

1. Composés de formule (I)



(I)

dans laquelle

R_1 et R'_1 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène, soit un groupe (C_1-C_4)alkyle,

R_2 représente soit un groupe pipéridin-1-yle éventuellement substitué en position 4 par un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié, (C_1-C_4)alcoxy, (C_1-C_4)alkylthio, =CYZ (Y et Z étant choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les atomes d'hydrogène et d'halogène et les groupes (C_1-C_4)alkyle qui peut être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, cyano et -COOR' R' étant un groupe (C_1-C_4)alkyle), trifluorométhyle, 2-fluoroéthoxy, 2,2,2-trifluoroéthoxy, difluorométhylène ou (C_3-C_6)cycloalkyle, soit un groupe spiro[(C_3-C_6)cycloalkane-1,4'-pipéridin]-1-yle, soit un groupe 1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yle éventuellement substitué en position 4 par un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène) ou (C_3-C_6)cycloalkyle, soit un groupe hexahydro-1*H*-azépin-1-yle, soit un groupe heptahydroazocin-1-yle, soit un groupe octahydro-1*H*-azonin-1-yle,

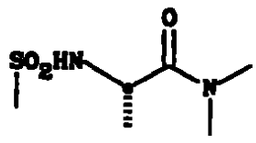
R_3 représente soit un groupe (C_1-C_5)alkyle droit ou ramifié, soit un groupe $-COR_5$ où R_5 est un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié, $-(CH_2)_nOCH_3$, $-CH_2O(C_2H_4O)_nCH_3$, $-(CH_2)_nCF_3$, $-(CH_2)_nOH$ (n égal 1 à 4), soit un groupe $-SO_2R_6$, soit un groupe $-CONHR_6$, soit un groupe $-SO_2N(R_6)_2$ où R_6 est un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié,

BNSDOCID: <FR__2756285A1_I_>

R_4 représente soit un atome d'hydrogène, soit un atome d'halogène et

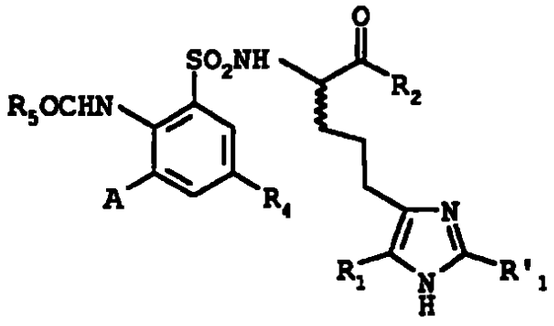
A représente soit un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogènes et les groupes (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié, (C_1-C_4)alcoxy droit ou ramifié, trifluorométhyle, formyle, $-CH_2OR_{10}$, $-CH_2OCOR_{10}$, $-CH_2OCONR_{10}R_{11}$, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10}R_{11}$, nitr , $NR_{10}R_{11}$, $-NHCOR_{10}$, et $-NH(CH_2)_qOR_{10}$ avec R_{10} et R_{11} étant chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié et q compris entre 0 et 6, soit un hétérocycle choisi parmi les groupes pyridinyle, thiényle, furyle, pyrimidyle et thiazolyle les dits groupes pouvant être substitués comme ci-dessus, soit un groupe cyclo(C_5-C_8)alkyle, sous forme de racémates ou d'énantiomères ou de mélanges d'énantiomères, sous forme d'acide ou de base libres ou de sels d'addition pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que la configuration préférentielle de la partie acide aminé centrale



est [*S*].

3. Procédé de préparation des composés de formule (Ia)

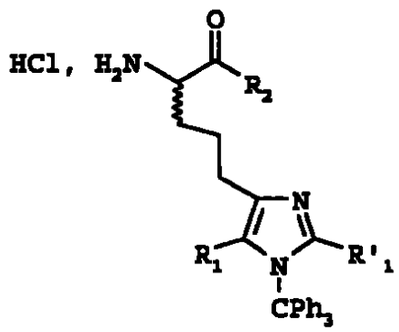


(Ia)

selon la revendication 1 dans laquelle R_1, R'_1, R_2, R_4 et A sont tels que définis dans la revendication 1 et R_5 est un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié ou un groupe $-(CH_2)_nCF_3$

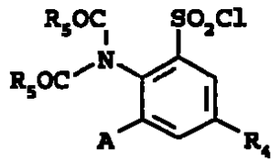
BNSDOCID: <FR__2756285A1_I_>

(n égal 1 à 4), procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II)



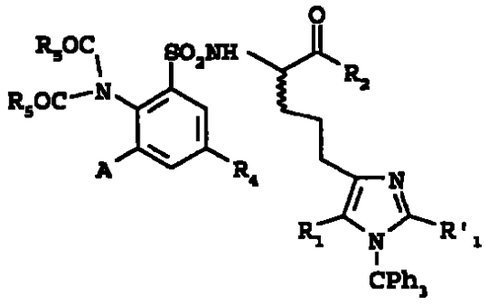
(II)

dans laquelle R_1 et R'_1 représentent chacun soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4)alkyle avec un composé de formule (III)



(III)

dans laquelle R_4 et A sont tels que définis dans la revendication 1 et R_5 est un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié ou un groupe $-(CH_2)_nCF_3$ (n égal 1 à 4) et on obtient un composé de formule (IV)

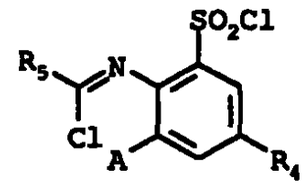


(IV)

que l'on traite en milieu acide.

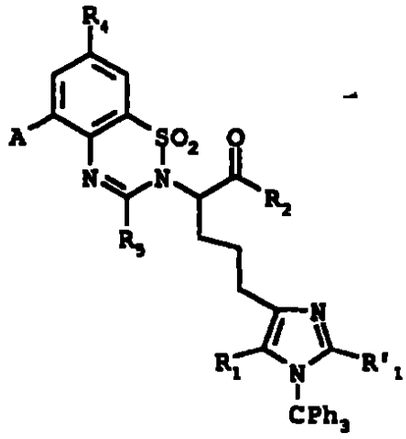
4. Procédé de préparation des composés de formule (Ia) dans laquelle R_5 est un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié, $-(CH_2)_nOCH_3$, $-CH_2O(C_2H_4O)_nCH_3$, $-(CH_2)_nCF_3$ ou $-(CH_2)_nOH$ (n égal 1 à 4), procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II) avec un composé de formule (V)

BNSDOCID: <FR__2756285A1_I_>



(V)

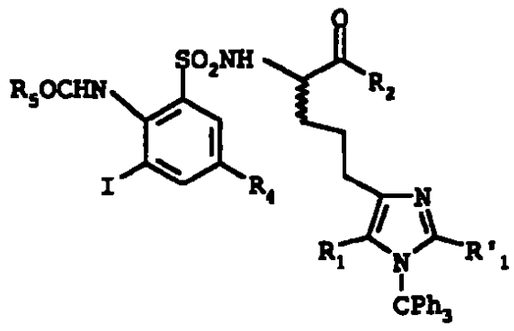
dans laquelle A, R_4 et R_5 sont tels que définis dans la revendication 1 et on obtient un composé de formule (VI)



(VI)

que l'on traite en milieu acide.

5. Procédé de préparation des composés de formule (Ia) caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (VII)



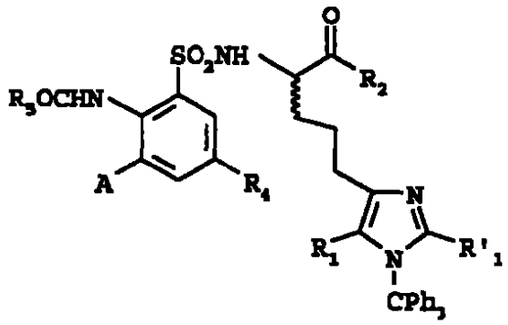
(VII)

dans laquelle R_1, R'_1, R_2, R_4 et R_5 sont tels que définis dans la revendication 1 avec un composé de formule (VIII)

BNSDOCID: <FR__2756285A1_I_>

$ASn(R)_3$ (VIII)

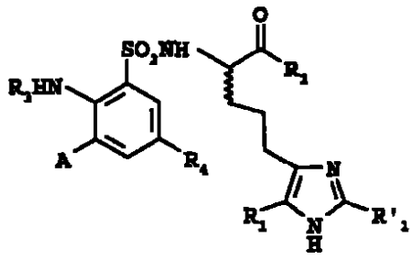
dans laquelle R représente un groupe (C_1-C_4)alkyle et A est tel que défini dans la revendication 1, pour former un composé de formule (IX)



(IX)

que l'on chauffe à la température de reflux en milieu acide.

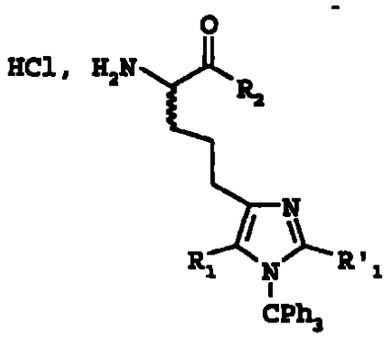
6. Procédé de préparation des composés de formule (Ib)



(Ib)

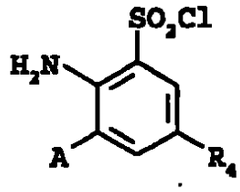
dans laquelle R_1, R'_1, R_2, R_4 et A sont tels que définis dans la revendication 1 et R_3 représente soit un groupe $-COR_5$ où R_5 est un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié, $-(CH_2)_nOCH_3$, $-CH_2O(C_2H_4O)_nCH_3$, $-(CH_2)_nCF_3$, $-(CH_2)_nOP$ (P groupe protecteur) (n égal 1 à 4), soit un groupe $-SO_2R_6$, soit un groupe $-CONHR_6$, soit un groupe $-SO_2N(R_6)_2$ où R_6 est un groupe (C_1-C_4)alkyle droit ou ramifié, procédé caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (II)

BNSDOCID: <FR___2756285A1_I_>



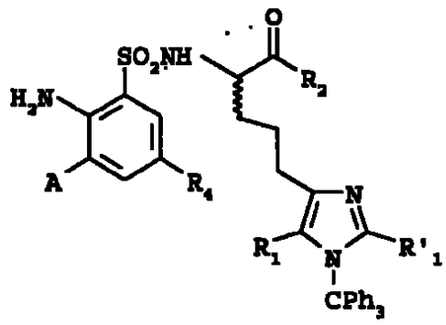
(II)

dans laquelle R_1 et R'_1 représentent chacun soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4)alkyle avec un composé de formule (X)



(X)

dans laquelle A et R_4 sont tels que définis dans la revendication 1 et on obtient un composé de formule (XI)

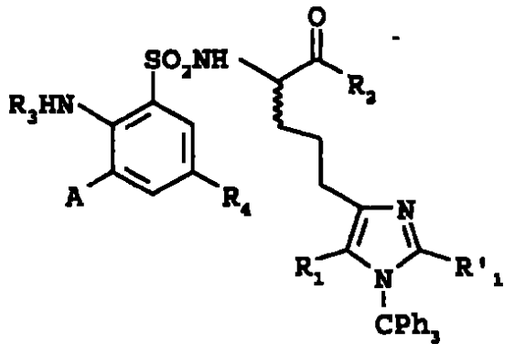


(XI)

que l'on fait réagir avec un chlorure d'acide de formule R_5COCl ou un alkylisocyanate de formule R_6NCO ou un chlorure de sulfonyle de formule R_6SO_2Cl ou un chlorure de sulfamoyle de formule $(R_6)_2NSO_2Cl$ et on obtient un composé de formule (XII)

BNSDOCID: <FR___2756285A1_I_>

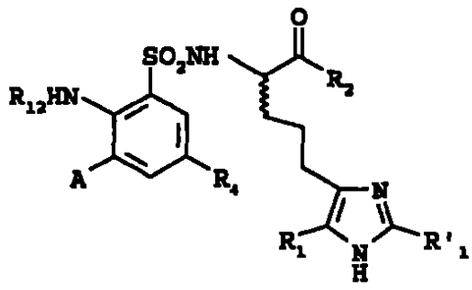
192



(XII)

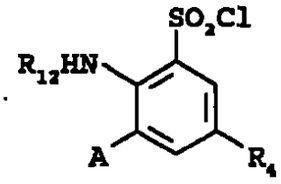
que l'on traite en milieu acide.

7. Procédé de préparation des composés de formule (Ic)



(Ic)

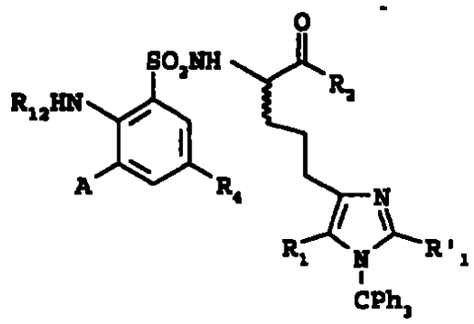
dans laquelle R_{12} représente un groupe (C_1-C_5)alkyle droit ou ramifié, procédé caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (II) avec un composé de formule (XIV)



(XIV)

dans laquelle R_{12} représente un groupe (C_1-C_5)alkyle droit ou ramifié et A et R_4 sont tels que définis dans la revendication 1 et on obtient un composé de formule (XV)

BNSDOCID: <FR___2756285A1_I_>



(XV)

que l'on traite en milieu acide.

8. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 2.

9. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 en association avec tout excipient pharmaceutiquement acceptable.

BNSDOCID: <FR__2756285A1_I_>

193

REPUBLIQUE FRANÇAISE

2756285

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement national

FA 536869
FR 9614309

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée	
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
D,Y	EP 0 718 307 A (SYNTHELABO) 26 Juin 1996 * page 28 - page 29; revendication 1 * * page 28, ligne 41 - ligne 42 *	1-9	
D,Y	EP 0 643 047 A (SYNTHELABO) 15 Mars 1995 * page 2, ligne 1 - ligne 29 * * page 5, ligne 41 - page 6, ligne 3 * * page 9, ligne 6 - ligne 7 *	1-9	
D,A	EP 0 713 865 A (SYNTHELABO) 29 Mai 1996 * page 19, ligne 57 - page 20, ligne 24 *	1-9	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
			C07D

1

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
8 Août 1997	Fink, D

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

X : particulièrement pertinent à lui seul
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général
O : divulgation non-écrite
P : document intercalaire

T : théorie ou principe à la base de l'invention
E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.
D : cité dans la demande
L : cité pour d'autres raisons

& : membre de la même famille, document correspondant

ENSDOCID: <FR__2756285A1_I_>

194

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación: Septiembre 27, 2001 (27.09.2001)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional: WO 01/70736 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D401/14, C07D401/12, C07D213/73, C07D409/14, C07D401/06, C07D409/12, A61K31/506, A61P7/02

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/FR01/00861

(22) Fecha de Registro Internacional: Marzo 22, 2001 (22.03.2001)

(25) Idioma de registro: Francés

(26) Idioma de Publicación: Francés

(30) Información de Prioridad:
00/03,724 Marzo 23, 2000 (23.03.2000) FR

(71) Solicitante *(para todos los estados designados excepto USA)*: SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes *(únicamente para USA)*: ALTENBURGER, Jean-Michel [FR/FR]; 7, avenue Les Molières, F-78470 Saint Rémy-les-Chevreuse (FR). CREMER, Gérard [FR/FR]; 35, rue de Sables, F-91420 Morangis (FR). LASSALLE, Gilbert [FR/FR]; 15, rue de la Croix Valentin, F-91470 Les Molières (FR). MATROUGUI, Mostafa [FR/FR]; 24-26, impasse de la Cerisaie, F-91120 Palaiseau (FR).

(74) Agentes: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

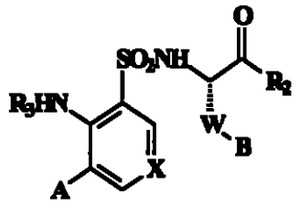
(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
— *con reporte de búsqueda internacional*

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título:

"DERIVADOS DE N-(HETEROCICLIL)BENCENO- O PIRIDINSULFONAMIDA, SU PREPARACION Y SU APLICACIÓN EN TERAPEUTICA"



(I)

(57) Resumen:

Compuestos de fórmula (I) en la cual W representa un grupo $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)-C\equiv C-$ o $-CH_2-CH=CH-$, R_2 puede representar principalmente bien un grupo piperidinilo, un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo eventualmente substituido; un grupo hexahidro-1H-azepinilo, un grupo piperazinilo eventualmente substituido o un grupo morfolinilo, R_3 puede representar principalmente un grupo $-COR_1$, A puede representar principalmente un grupo fenilo eventualmente substituido, un heterociclo o un grupo ciclopentilo y B puede representar principalmente un grupo piridilo, un grupo aminipirazinilo, un grupo aminopriridazinilo, un grupo pirimidinilo eventualmente substituido por un grupo amino, un grupo piperidinilo o un grupo aminopiridinilo eventualmeten substituido en la piridina por un grupo (C_1-C_4) alquilo o (C_1-C_4) alcoxi, pudiendo también eventualmente el grupo amino ser substituido por un grupo (C_1-C_4) alquilo, su preparación y su aplicación en terapéutica.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International publication date
27 September 2001 (27.09.2001)

(10) International publication number
WO 01/70736 A1

PCT

(51) International patent classification[7]:
C07D 401/14, 401/12, 213/73, A61K 31/506, A61P 7/02, C07D 409/14, 401/06, 409/12

(21) International application number: PCT/FR01/00861

(22) International filing date: 22 March 2001 (22.03.2001)

(25) Language of filing: French

(26) Language of publication: French

(30) Data relating to the priority:
00/03,724 23 March 2000 (23.03.2000) FR

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(US only)*: ALTENBURGER, Jean-Michel [FR/FR]; 7, avenue Les Molières, F-78470 Saint Rémy-les-Chevreuse (FR). CREMER, Gérard [FR/FR]; 35, rue de Sables, F-91420 Morangis (FR). LASSALLE, Gilbert [FR/FR]: 15, rue de la Croix Valentin, F-91470 Les Molières (FR). MATROUGUI, Mostafa [FR/FR]; 24-26, impasse de la Cerisaie, F-91120 Palaiseau (FR).

(74) Representative: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) Designated states *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

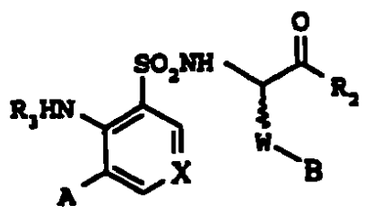
(84) Designated states *(regional)*: ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[continued on next page]

As printed

(54) Title: N-(HETEROCYCLYL)BENZENE OR PYRIDINE SULPHONAMIDES AS ANTITHROMBOTIC AGENTS AND ANTICOAGULANTS

(54) Titre : N-(HETEROCYCLYL)BENZENE-OU PYRIDINE SULFONAMIDES COMME AGENTS ANTITHROMBOTIQUES ET ANTICOAGULANTES



(I)

(57) Abstract: The invention concerns compounds of formula (I) wherein W can represent a -$(CH_2)_2$-, -(CH_2)-C≡C- or -CH_2-CH=CH- group; R_2 can in particular represent a piperidinyl group, a 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl group optionally substituted, a hexahydro-1(H)-azepinyl group, a piperazinyl group optionally substituted or a morphinopolinyl group; R_3 can represent a -COR_1 group; A can in particular represent a phenyl group optionally substituted, a heterocycle or a cyclopentyl group and B can in particular represent a pyridyl group, an aminopyrazinyl group, an aminopyridazinyl group, a pyrimidinyl group optionally substituted by an amino group, a piperidinyl group or an aminopyridinyl group optionally substituted on the pyridine by a (C_1-C_4) alkyl or (C_1-C_4) alkoxy group, the amino group capable of being optionally substituted by a (C_1-C_4) alkyl group. The invention also concerns the preparation of said compounds and their therapeutic use.

(57) Abrégé : Composés de formule (I) dans laquelle: W peut représenter un groupe -$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_3$-, -CH_2-C≡C- ou -CH_2-CH=CH-, R_2 peut notamment représenter un groupe pipéridinyle, un groupe 1, 2, 3, 6-tétrahydropyridinyle éventuellement substitué, un groupe hexahydro-1*H*-azépinyle, un groupe pipérazinyle éventuellement substitué ou un groupe morpholinyle, R_3 peut notamment représenter un groupe -COR_1, A peut notamment représenter un groupe phényle éventuellement substitué, un hétérocycle ou un groupe cyclopentyle et B peut notamment représenter un groupe pyridyle, un groupe aminopyrazinyle, un groupe aminopyridazinyle, un groupe pyrimidinyle éventuellement substitué par un groupe amino, un groupe pipéridinyle ou un groupe aminopyridinyle éventuellement substitué sur la pyridine par un groupe (C_1-C_4)alkyle ou (C_1-C_4)alcoxy, le groupe amino pouvant éventuellement aussi être substitué par un groupe (C_1-C_4)alkyle, leur préparation et leur application en thérapeutique.

WO 01/70736 A1

Published:
- *With the International Search Report.*

For an explanation of the two-letter codes and the other abbreviations, reference is made to the explanations ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") at the beginning of each regular edition of the PCT Gazette.

196

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente SANSYL037/CA	PARA FUTURAS ACCIONES	Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/FR01/00861	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 22/03/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 23/03/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07D401/14		
Solicitante SANOFI-SYNTHELABO		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 4 páginas, incluyendo la carátula.

   ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

   Estos anexos constan de un total de ___ páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

   - I ☒ Bases del Reporte
   - II ☐ Prioridad
   - III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
   - IV ☐ Falta de unidad de invención
   - V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación .
   - VI ☐ Ciertos documentos citados
   - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
   - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda	Fecha de terminación de este reporte
24/09/2001	20.11.2001
Nombre y dirección de correo de IPEA/ European Patent Office D-80298 Munich Tel: (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Funcionario autorizado Ousset, J-B Tel: +49 89 2399 8271

Forma PCT/IPEA/409 (Portada) (Enero 1994)

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/FR01/00861

I. FUNDAMENTO DEL INFORME

1. En cuanto a los elementos de la solicitud internacional se refiere (las hojas de sustitución entregadas a la oficina receptora en respuesta a una invitación formulada de conformidad con el artículo 14 se consideran en el presente informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe puesto que no incluyen ninguna modificación (Reglas 70.16 y 70.17)):

   Descripción, páginas:

   1-89 versión inicial

   Reivindicaciones No.:

   1-11 versión inicial

2. En cuanto al idioma, todos los elementos anteriormente señalados se encontraban a disposición de la administración o le fueron entregados en el idioma en el cual se presentó la solicitud internacional, salvo indicación contraria dado bajo este punto.

   Dichos elementos se encontraban a disposición de la administración o le fueron entregados en el siguiente idioma a saber:

   ☐ El idioma de una traducción entregada a fines de la búsqueda internacional según la Regla 23.1(b));

   ☐ El idioma de la publicación de la solicitud internacional (según Regla 48.3(b));

   ☐ El idioma de la traducción entregada a fines del examen preliminar internacional (según la Regla 55.2 o 55.3).

3. En cuanto a las **secuencias de nucleótidos o ácidos aminados** divulgadas en la solicitud internacional (si fuese el caso), el examen preliminar internacional se realizó sobre la base del listado de las secuencias:

   ☐ Contenido en la solicitud internacional, por escrito;
   ☐ Presentado con la solicitud internacional, en una forma descifrable por computador;
   ☐ Entregado posteriormente a la administración, por escrito;
   ☐ Entregado posteriormente a la administración, en una forma descifrable por computador;
   ☐ Se entregó la declaración, según la cual el listado de las secuencias por escrito suministrado posteriormente no va más allá de la divulgación hecha en la solicitud tal y como fue presentada;
   ☐ Se entregó la declaración, según la cual las informaciones registradas en una forma descifrable por computador son idénticas a aquellas del listado de las secuencias presentado por escrito.

4. Las modificaciones provocaron la anulación:

   ☐ De la descripción, páginas:
   ☐ De las reivindicaciones, nos.:
   ☐ De los dibujos, hojas:

5. ☐ El presente informe ha sido formulado haciendo abstracción (de algunas) de las modificaciones que fueron consideradas como yendo más allá del texto de la invención tal y como fue presentado, como se indica a continuación (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de sustitución con modificaciones de esta naturaleza debe ser mencionada en el punto 1 y anexa al presente informe).

6. Observaciones adicionales, si fuese el caso:

V. Declaración motivada según el Artículo 35(2) en cuando a novedad, nivel inventivo y la posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración.

1. Declaración

Novedad	Si:	Reivindicaciones	1-11
	No:	Reivindicaciones	
Nivel Inventivo	Si:	Reivindicaciones	1-11
	No:	Reivindicaciones	
Posibilidad de Aplicación Industrial	Si:	Reivindicaciones	1-11
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones

(Ver hoja separada)

SECCION V

1). El estado de la técnica más cercano está representado en los siguientes documentos:

D1: FR-A-2 756 285 (SYNTHELABO) Mayo 29, 1998 (1998-05-29)

D2: FR-A-2 771 094 (SYNTHELABO) Mayo 21, 1999 (1999-05-21)

2). Se reconoce la novedad con respecto a D1 y D2 puesto que el grupo "B" en estos dos documentos siempre es un núcleo imidazolilo.
En la presente solicitud, "B" es un ciclo de seis cadenas.

3). El problema básico de la presente solicitud parece ser la puesta a disposición de sulfonamidas con propiedades antitrombóticas.

Los datos de la descripción indican que el problema se resuelve con los compuestos de la solicitud.

Dado que en D1 y D2, el grupo imidazolilo está presente para todas las alternativas reivindicadas, cualquier persona versada en la materia no hubiera reemplazado, sin realizar algún esfuerzo inventivo, este grupo por un grupo con seis cadenas para obtener compuestos que conservaran la actividad antitrombótica.

Por consiguiente, se reconoce la actividad inventiva.

4). No existe ninguna objeción con respecto a la aplicación industrial de la invención.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire SANSYL037/CA	**POUR SUITE A DONNER**	voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)
Demande internationale n° PCT/FR01/00861	Date du dépôt international *(jour/mois/année)* 22/03/2001	Date de priorité *(jour/mois/année)* 23/03/2000
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D401/14		
Déposant SANOFI-SYNTHELABO		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.

2. Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

   ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des instructions administratives du PCT).

   Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

   - I ☒ Base du rapport
   - II ☐ Priorité
   - III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
   - IV ☐ Absence d'unité de l'invention
   - V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
   - VI ☐ Certains documents cités
   - VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
   - VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 24/09/2001	Date d'achèvement du présent rapport 20.11.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international: Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Ousset, J-B N° de téléphone +49 89 2399 8271

Formulaire PCT/IPEA/409 (feuille de couverture) (janvier 1994)

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR01/00861

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

Description, pages:

1-89 version initiale

Revendications, N°:

1-11 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire international (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire international a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listages des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n^{os} :
- ☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui :	Revendications	1-11
	Non :	Revendications	
Activité inventive	Oui :	Revendications	1-11
	Non :	Revendications	
Possibilité d'application industrielle	Oui :	Revendications	1-11
	Non :	Revendications	

2. Citations et explications
voir feuille séparée

SECTION V

1). L'état de la technique le plus proche est représenté par les documents suivants:

D1: FR-A-2 756 285 (SYNTHELABO) 29 mai 1998 (1998-05-29)
D2: FR-A-2 771 094 (SYNTHELABO) 21 mai 1999 (1999-05-21)

2). La nouveauté est reconnue vis-à-vis de D1 et D2 car le groupement "B" dans ces deux documents est toujours un noyau imidazolyle.
Dans la présente demande, "B" est un cycle à six chaînons.

3). Le problème qui est à la base de la présente demande apparaît comme étant le mise à disposition de sulfonamides ayant des propriétés antithrombotiques.

Les données de la description montrent que le problème est résolu par les composés de la demande.

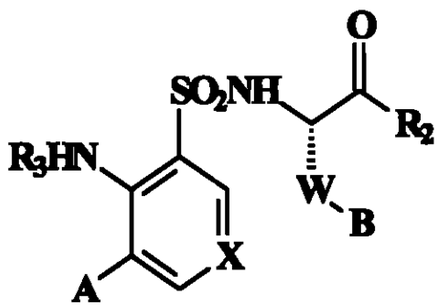
Etant donné que dans D1 et D2, le groupement imidazolyle est présent pour toutes les alternatives revendiquées, l'homme du métier n'aurait pas remplacé ce groupement par un groupement à six chaînons pour obtenir des composés qui conservent l'activité antithrombotique sans effort inventif.

L'activité inventive est donc reconnue.

4). Il n'y a aucune objection concernant l'application industrielle de l'invention

DERIVADOS DE N-(HETEROCICLIL)BENCENO- O PIRIDINSULFONAMIDA, SU PREPARACION Y SU APLICACIÓN EN TERAPEUTICA

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION



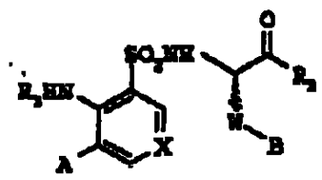
(I)

Compuestos de fórmula (I) en la cual W representa un grupo $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)-C\ C-$ o $-CH_2-CH=CH-$, R_2 puede representar principalmente bien un grupo piperidinilo, un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo eventualmente substituido; un grupo hexahidro-1H-azepinilo, un grupo piperazinilo eventualmente substituido o un grupo morfolinilo, R_3 puede representar principalmente un grupo $-COR_1$, A puede representar principalmente un grupo fenilo eventualmente substituido, un heterociclo o un grupo ciclopentilo y B puede representar principalmente un grupo piridilo, un grupo aminipirazinilo, un grupo aminopriridazinilo, un grupo pirimidinilo eventualmente substituido por un grupo amino, un grupo piperidinilo o un grupo aminopiridinilo eventualmeten substituido en la piridina por un grupo (C_1-C_4) alquilo o (C_1-C_4) alcoxi, pudiendo también eventualmente el grupo amino ser substituido por un grupo (C_1-C_4) alquilo, su preparación y su aplicación en terapéutica.

210
705

La presente invención tiene por objeto derivados N-(heterociclil)benceno- o piridinsulfonamida, su preparación y su aplicación en terapéutica.

Los compuestos de la presente invención responden a la fórmula (I):



(I)

en la cual:

X representa ó bien un grupo $=CR_4-$, ó bien un átomo de nitrógeno,

W representa un grupo $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C\equiv C$ (enlace triple) o $-CH_2-CH=CH-$ (enlace doble en configuración cis o trans),

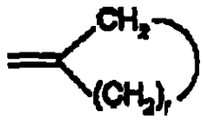
R_2 representa

* o bien un grupo piperidinilo eventualmente substituido:

- por uno o dos grupos elegidos entre los grupos hidroxi, (C_1-C_4)alquilo, hidroxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alquiltio, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, (C_3-C_6)cicloalquilo,

ZIT 206

- por un grupo =CYZ [en el cual **Y** y **Z** se eligen independientemente entre sí, entre los átomos de hidrógeno, de halógeno y los grupos (C_1-C_4)alquilo (eventualmente substituidos por 1 a 3 átomos de halógeno)],
- por un grupo:



(r = 1 a 3), o
- por un grupo espiro [(C_3-C_6)cicloalcano],

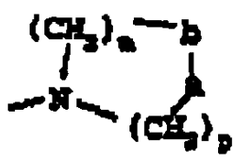
* ó bien un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo eventualmente substituido por un grupo (C_1-C_4)alquilo (en el cual ese grupo (C_1-C_4)alquilo está eventualmente substituido por 1 a 3 átomos de halógeno) o un grupo (C_3-C_5) cicloalquilo,

* ó bien un grupo hexahidro-1*H*-azepinilo eventualmente substituido en posición 4 por un grupo trifluorometilo o difluorometileno,

* ó bien un grupo heptahidroazocin-1-ilo,

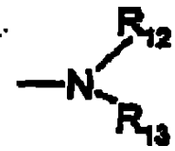
* ó bien un grupo octahidro-1*H*-azonin-1-ilo,

* ó bien un grupo



212
209

(en el cual **a-b** es un grupo $-CONR^1-$, m = 1 a 2, p = 1 a 2 y R' es un átomo de hidrógeno o un grupo (C_1-C_4)alquilo),

* ó bien un grupo 

donde

ó bien R_{12} es un grupo (C_1-C_4)alquilo, un grupo carboxi (C_1-C_4)alquilo o un grupo (C_1-C_4)alcoxicarbonil(C_1-C_4)alquilo y R_{13} es un grupo (C_1-C_4)alcoxi o (C_1-C_4)alquilo,

ó bien R_{12} es un grupo (C_1-C_4)alquilo o $-CH_2CF_3$ y R_{13} es un grupo



(en el cual **Q** es un átomo de carbono o de nitrógeno y r = 1 a 3),

* ó bien un grupo piperazinilo eventualmente substituido por un grupo (C_1-C_4)alquilo o un grupo (C_1-C_4)alquilsulfonilo,

* ó bien un grupo morfolinilo,

R_4 representa

* ó bien un átomo de halógeno,

* ó bien un átomo de hidrógeno,

R_5 representa

* ó bien un grupo (C_1-C_5)alquilo,

* ó bien un grupo -COR_1, donde R_1 es ó bien un átomo de hidrógeno, ó bien un grupo (C_1-C_4)alquilo, -$(CH_2)_nOCH_3$, -$CH_2O(C_2H_4O)_nCH_3$, -$(CH_2)_nCF_3$ o -$(CH_2)_nOH$ (n = 1 a 4),

* ó bien un grupo -SO_2R_5,

* ó bien un grupo -$CONHR_5$,

* ó bien un grupo -$SO_2N(R_5)_2$, donde R_5 es un grupo (C_1-C_4)alquilo,

A representa

* ó bien un grupo fenilo eventualmente substituido por 1 a 3 substituyentes elegidos entre

- un átomo de halógeno y

- los grupos (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, -CH_2OR_{10}, -CH_2OCOR_{10}, -$CH_2OCONR_{10}R_{11}$, -$COOR_{10}$, -$CONR_{10}R_{11}$, nitro, -$NR_{10}R_{11}$, -$NHCOR_{10}$, y -$NH(CH_2)_qOR_{10}$, donde R_{10} y R_{11} son cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo (C_1-C_4)alquilo y q está comprendido entre 0 y 6,

* ó bien un heterociclo elegido entre los grupos piridilo, tienilo, furilo, pirimidinilo y tiazolilo, pudiendo dichos grupos ser substituidos como el grupo fenilo antes mencionado,

* ó bien un grupo (C_3-C_8)cicloalquilo y

B representa

* ó bien un grupo piridilo eventualmente substituido por 1 o 2 substituyentes elegidos entre un grupo (C_1-C_4)alquilo, hidroxi o (C_1-C_4)alcoxi,

* ó bien un grupo aminopirazinilo,

* ó bien un grupo aminopiridazinilo,

* ó bien un grupo pirimidinilo eventualmente substituido por un grupo amino,

* ó bien un grupo piperidinilo,

* ó bien un grupo aminopiridinilo eventualmente substituido sobre la piridina por un grupo (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, o un átomo de halógeno, pudiendo eventualmente el grupo amino ser también substituido por un grupo (C_1-C_4)alquilo,

* ó bien un grupo aminofenilo, en el cual el grupo amino puede ser eventualmente substituido por un grupo alquilo y el grupo fenilo puede ser substituido por un grupo (C_1-C_4)alquilo o un átomo de halógeno.

En el marco de la invención, los términos que se presentan a continuación tienen las siguientes significaciones:

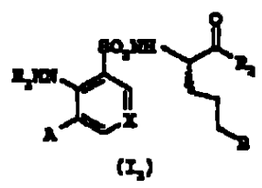
- un grupo (C_1-C_4)alquilo es una cadena hidrocarbonada, saturada, lineal o ramificada que presenta de 1 a 4 átomos de carbono,
- un grupo (C_x-C_y)cicloalquilo es una cadena hidrocarbonada cíclica que comprende x a y átomos de carbono,

215
210

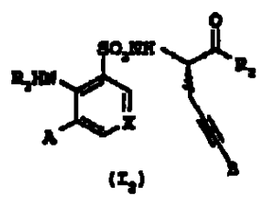
- un grupo (C_1-C_4)alcoxi es un radical oxígeno substituido por un grupo (C_1-C_4)alquilo precedentemente definido,
- un átomo de halógeno es un átomo de cloro, de bromo, de yodo o de flúor.

En el marco de la invención, los átomos de halógeno, son preferentemente cloro, flúor y bromo.

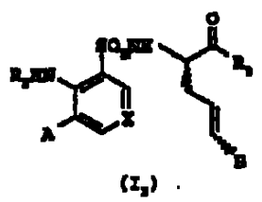
En función de la naturaleza del grupo W, los compuestos de fórmula (I) conformes a la invención, pueden ser representados por las fórmulas (I_1), (I_2), (I_3) y (I_4), siguientes:



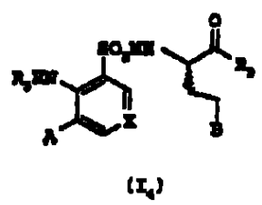
(I_1)



(I_2)



(I_3)



(I_4)

Los compuestos preferidos conforme a la invención, son los compuestos de fórmula (I) en la cual:

X, **W**, R_4, **A** y **B** son tal como se los ha definido precedentemente,

R_2 representa

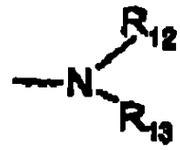
* ó bien un grupo piperidinilo eventualmente substituido

- por uno o dos grupos elegidos entre los grupos hidroxi, (C_1-C_4)alquilo, hidroxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alquiltio, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, (C_3-C_6)cicloalquilo,

- por un grupo =CYZ [en el cual Y y Z se eligen independientemente entre sí, entre los átomos de hidrógeno, de halógeno y los grupos (C_1-C_4)alquilo (eventualmente substituidos por 1 a 3 átomos de halógeno)],

* ó bien un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo eventualmente substituido por un grupo (C_1-C_4) alquilo (en el cual ese grupo (C_1-C_4)alquilo está eventualmente substituido por 1 a 3 átomos de halógeno) o un grupo (C_3-C_6) cicloalquilo,

* ó bien un grupo hexahidro-1*H*-azepinilo eventualmente substituido en posición 4 por un grupo trifluorometilo o difluorometileno,

* ó bien un grupo 

212

donde R_{12} es un grupo (C_1-C_4)alquilo, un grupo carboxi (C_1-C_4)alquilo o un grupo (C_1-C_4)alcoxicarbonil(C_1-C_4)alquilo y R_{13} es un grupo (C_1-C_4)alcoxi o (C_1-C_4)alquilo,

* ó bien un grupo piperazinilo eventualmente substituido por un grupo (C_1-C_4)alquilo o un grupo (C_1-C_4)alquilsulfonilo,

* ó bien un grupo morfolinilo,

R_3 representa

* ó bien un grupo (C_1-C_5)alquilo,

* ó bien un grupo $-COR_1$, donde R_1 es ó bien un átomo de hidrógeno, ó bien un grupo (C_1-C_4)alquilo, $-(CH_2)_nOCH_3$, $-CH_2O(C_2H_4O)_nCH_3$, $-(CH_2)_nCF_3$ ó $-(CH_2)_nOH$ (n = 1 a 4).

Entre los compuestos preferidos antes deinidos, se preferirán particularmente los compuestos de fórmula (I) en la cual:

X, R_4 y **B** son tal como se los ha definido precedentemente,

W representa un grupo $-(CH_2)_3-$ o $-CH_2-CH=CH-$ (doble enlace en configuración cis o trans),

R_2 representa

* ó bien un grupo piperidinilo eventualmente substituido

- por uno o dos grupos elegidos entre los grupos hidroxi, (C_1-C_4)alquilo, hidroxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alquiltio, monofluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo,

- por un grupo =CYZ [en el cual Y y Z se eligen independientemente entre sí, entre los átomos de hidrógeno, de halógeno y los grupos (C_1-C_4)alquilo (eventualmente substituidos por 1 a 3 átomos de halógeno)],

* ó bien un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo eventualmente substituido por un grupo (C_1-C_4)alquilo (en el cual ese grupo (C_1-C_4)alquilo está eventualmente substituido por 1 a 3 átomos de halógeno),

* ó bien un grupo hexahidro-1*H*-azepinilo,

* ó bien un grupo piperazinilo eventualmente substituido por un grupo (C_1-C_4) alquilsulfonilo,

* ó bien un grupo morfolinilo,

R_3 representa un grupo $-COR_1$, donde R_1 es un grupo (C_1-C_4)alquilo, $-CH_2)_nOCH_3$ o $-(CH_2)_nCF_3$ (n = 1 a 4),

A representa

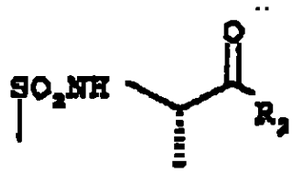
* ó bien un grupo fenilo eventualmente substituido por 1 a 3 substituyentes elegidos entre:

- un átomo de halógeno y
- los grupos (C_1-C_4)alquilo (C_1-C_4)alcoxi,

* ó bien un heterociclo elegido entre los grupos piridilo o tienilo,

* ó bien un grupo (C_5-C_6)cicloalquilo.

La configuración preferencial de la parte aminoácida central de los compuestos conformes a la presente invención:



es [*S*].

Los compuestos de fórmula (I) conformes a la invención pueden existir en forma de racematos o de enantiómeros puros o de mezclas de enantiómeros. También pueden existir en forma de ácidos o de bases libres o de sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo en forma de clorhidrato o de metansulfonato.

Se pueden citar particularmente, los siguientes compuestos, en forma de racematos o de enantiómeros puros o de mezclas de enantiómeros, o también en forma de ácidos o de bases libres, de clorhidrato o de cualquier otra sal farmacéuticamente aceptable, que forma parte de la invención:

- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(5-amino-3-metilpiridin-2-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-tien-2-ilfenil] propanamida,
- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(6-amino-4-etilpiridin-3-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-ciclopentilfenil] acetamida,

- *N*-[3-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-3'-fluoro[1,1'bifenil]-2-il]propanamida,
- *N*-[3-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]acetamida,
- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-tien-2-ilfenil] propanamida,
- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-1-piperidin-1-ilcarbonil) butil] amino] sulfonil]-6-ciclopentilfenil] propanamida,
- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-ciclopentilfenil] propanamida,
- *N*-[3-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]acetamida,
- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[[4-difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-tien-2-ilfenil] acetamida,
- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(6-amino-4-metilpiridin-3-il)-1-[[4-difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-tien-2-ilfenil] propanamida,

221
216

- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[[4-difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-ciclopentilfenil] acetamida,
- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-3-il)-1-[[4-trifluorometil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-tien-2-ilfenil] propanamida,
- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-ciclopentilfenil] propanamida,
- *N*-[3-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]propanamida,
- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(6-amino-4-metilpiridin-3-il)-1-[[4-difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-ciclopentilfenil] propanamida,
- *N*-[3-[[[(1*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]propanamida,
- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-tien-2-ilfenil]acetamida,
- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-tien-2-ilfenil] propanamida,

222
217

- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-ciclopentilfenil]acetamida,
- *N*-[3-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-3'-metil[1,1'-bifenil]-2-il]acetamida,
- *N*-[3-[[[(1*S*)-4-(6-amino-4-metoxipiridin-3-il)-1-[(4-difluorometilen)piperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]propanamida,
- *N*-[3-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-3'-metil[1,1'-bifenil]-2-il]propanamida,
- *N*-[3-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]acetamida,
- *N*-[3-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-3'-metoxi[1,1'-bifenil]-2-il]propanamida,
- *N*-[3-[(1*S*)-4-(5-amino-2-piridinil)-1-[[4-(difluorometilen)-1-piperidinil]carbonil] butil]-2-(formilamino)-3'-metil[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida,
- *N*-[3-[[[(1*S*,3*Z*)-4-(5-amino-2-piridinil)-1-[[4-(difluorometilen)-1-piperidinil]carbonil]-3-butenil] amino] sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]acetamida,

223
28

- *N*-[3-[[[(1*S*,3*Z*)-4-(5-amino-2-piridinil)-1-[(4-metil-1-piperidinil)carbonil]-3- butenil] amino] sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]-acetamida.

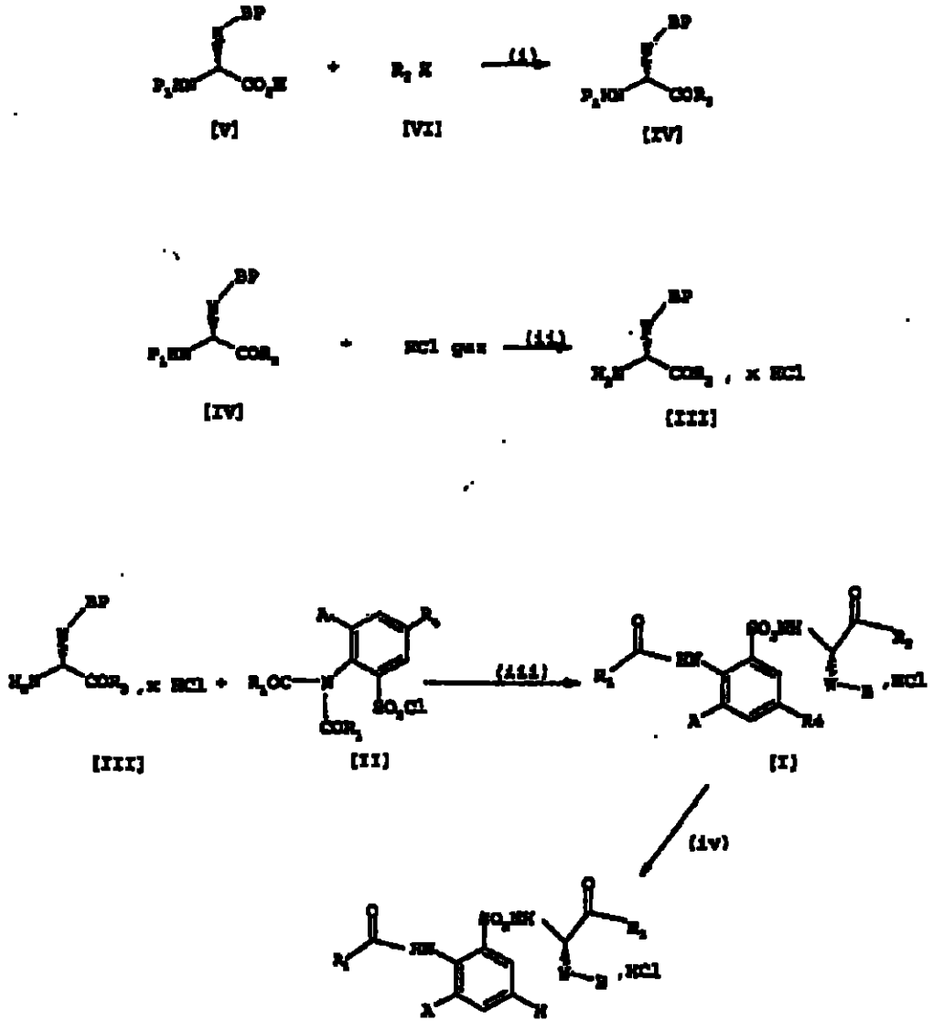
La invención también tiene por objeto un medicamento, caracterizado porque contiene al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente.

La invención tiene además por objeto, una composición farmacéutica, caracterizada porque contiene al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Con referencia al esquema 1, para obtener los compuestos de fórmula [I] conformes a la presente invención en los cuales X representa un grupo $=CR_4-$, se hace reaccionar, en una etapa (i), un compuesto de fórmula [V] en la cual P_1 es un grupo protector de una función amina, en especial un grupo terbutoxicarbonilo (Boc), B y W son tal como se ha definido precedentemente y P es ó bien un grupo protector tal como fenilmetoxicarbonilo, ó sea un átomo de hidrógeno, con un compuesto de fórmula [VI], en la cual R_2 es tal como se ha definido precedentemente. Se obtiene así un compuesto de fórmula [IV], que se trata con cloruro de hidrógeno en una etapa (ii) para obtener un compuesto de fórmula [III].

224
219

Esquema 1



[Ib]

(o [I] en la cual R_4 = -H)

En una etapa (iii), el compuesto de fórmula [III] se condensa, en presencia de trietilamina, con un compuesto de fórmula [II] en la cual R_1, R_4 y A son tal como se los ha definido precedentemente, para obtener luego de tratar con amoniaco, un compuesto de fórmula [I]. La modificación del grupo $-NHCOR_1$ en un grupo $-NHR_3$ tal como se ha definido precedentemente con relación a la fórmula [I] se efectúa de acuerdo con técnicas de química orgánica conocidas por el hombre de oficio.

Si se desea obtener un compuesto de fórmula [I] en la cual R_4 es un átomo de hidrógeno, se realiza entonces en una etapa (iv) una hidrogenolisis del compuesto [I] para obtener un compuesto de fórmula [Ib].

De acuerdo con un modo de realización preferido del procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención,

- la etapa (i) mencionada anteriormente puede realizarse en presencia de *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) en diclorometano o en dimetilformamida agregando, bajo nitrógeno, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N'-N'-tetrametiluronio (HBTU),

- la etapa (II) puede efectuarse en diclorometano en presencia de cloruro de hidrógeno gaseoso,

- la etapa (III) puede realizarse primero en diclorometano y trietilamina (TEA), luego retomando el

producto obtenido en tetrahidrofurano (THF), luego haciendo pasar una corriente de amoníaco, seguida de un tratamiento con cloruro de hidrógeno 0,1 N en isopropanol, o con bromuro de hidrógeno en ácido acético,

- la etapa (iv) puede realizarse retomando el compuesto de fórmula [I] en una solución =,1 N de cloruro de hidrógeno y en isopropanol.

De acuerdo con una variante del procedimiento conforme a la presente invención, también se preparan los compuestos de fórmula [I], en los cuales X representa un grupo $=CR_4-$, de acuerdo con el esquema 2. Con referencia al esquema 2, se pueden preparar esos compuestos haciendo reaccionar, en una etapa (i), el compuesto de fórmula [III] tal como se ha obtenido en la etapa (ii) del procedimiento de la invención descripto anteriormente (esquema 1) [con P = un átomo de hidrógeno] con un compuesto de fórmula [IIa], en la cual R_4 es un átomo de halógeno y R_1 es tal como se ha definido precedentemente. Se obtiene así un compuesto de fórmula [Ia] que se condensa con un compuesto de fórmula [VII] en la cual A es tal como se ha definido precedentemente y R_5 es un grupo (C_1-C_4)alquilo, para obtener un compuesto de fórmula [I]. Si se desea obtener un compuesto de fórmula [I] en la cual R_4 es un átomo de hidrógeno, se realiza entonces en una etapa (iii) una

222

hidrogenolisis del compuesto [I] para obtener un compuesto de fórmula [Ib].

De acuerdo con un modo de realización preferido de esta variante del procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula [I] de la presente invención, en la cual X representa un grupo $=CR_4-$,

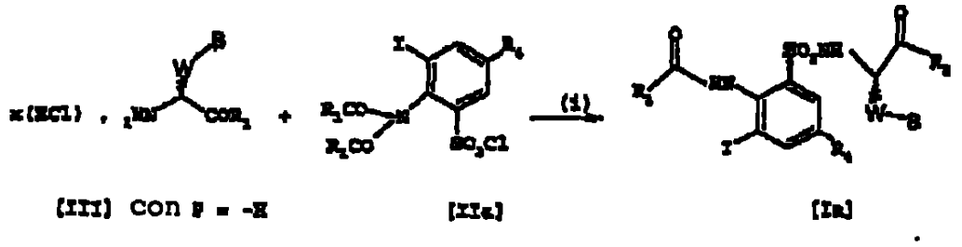
- la etapa (i) mencionada anteriormente puede realizarse primero en diclorometano, en presencia de trietilamina luego retomando el producto obtenido en una corriente de amoniaco,
- la etapa (ii) puede efectuarse en una mezcla de yoduro de cobre y de trifenilarsina (Ph_3As) en dimetilformamida (DMF) anhidra y agregando bisdibencilidenacetona paladio (=) [$Pd(dba)_2$],
- la etapa (iii) puede realizarse en presencia de paladio sobre carbón activo (Pd-c), y formiato de amonio en metanol,
- la etapa (iv) puede realizarse retomando el compuesto de fórmula [I] en una solución 0,1 N de cloruro de hidrógeno y en isopropanol.

Se preparan los compuestos de fórmula [V] de la presente invención, tal como se ha representado en el esquema 1, de acuerdo con los esquemas 3 y 4.

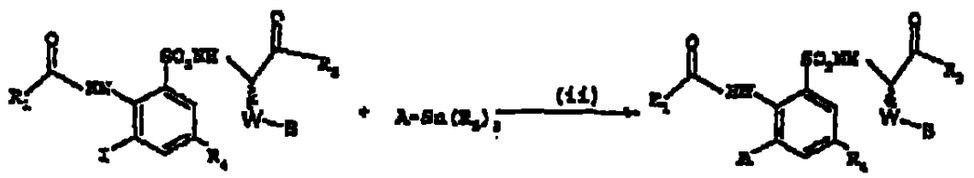
Los esquemas 3 y 4 ilustran la preparación de diferentes tipos de compuestos de fórmula [V], a saber:

228
223

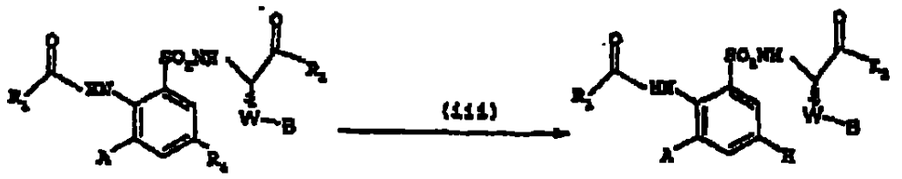
Esquema 2



[III] con P = -H [IIa] [Ia]



[Ia] [VII] [X]

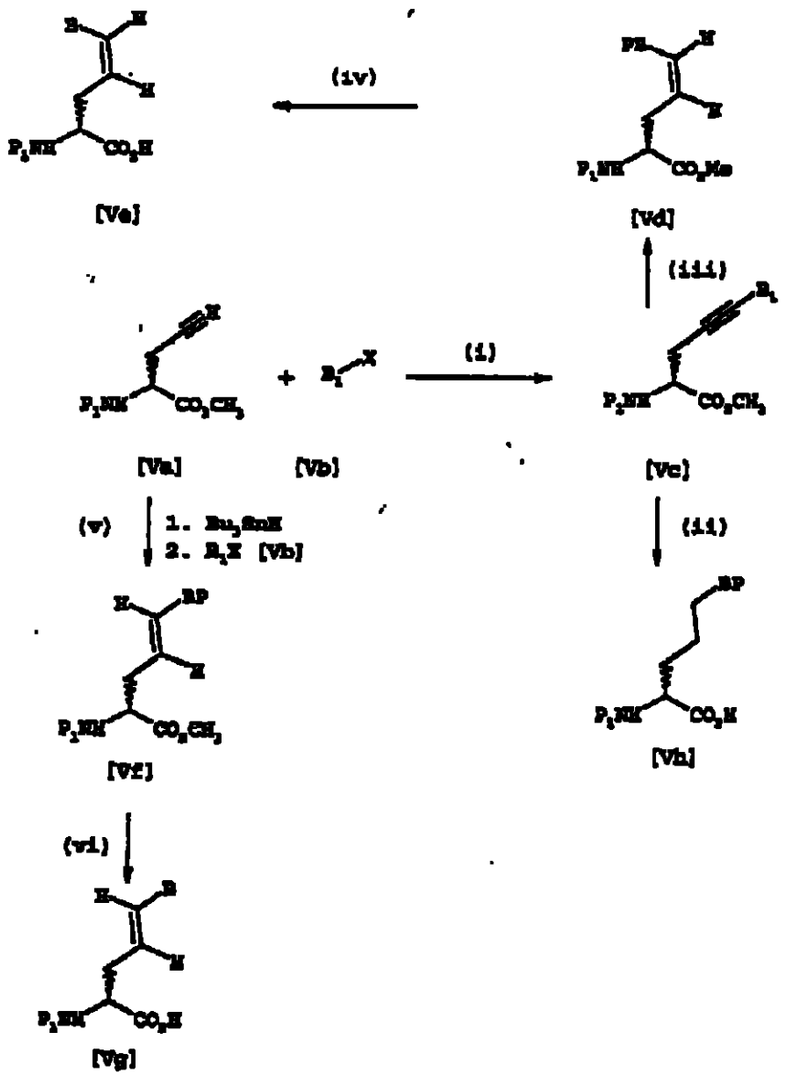


[I] [Ib]

(o [I] en la cual R_4 = -H)

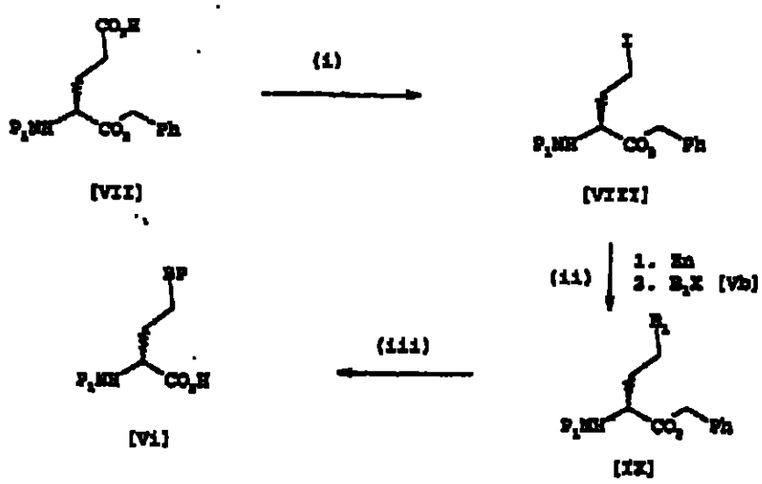
229
224

Esquema 3



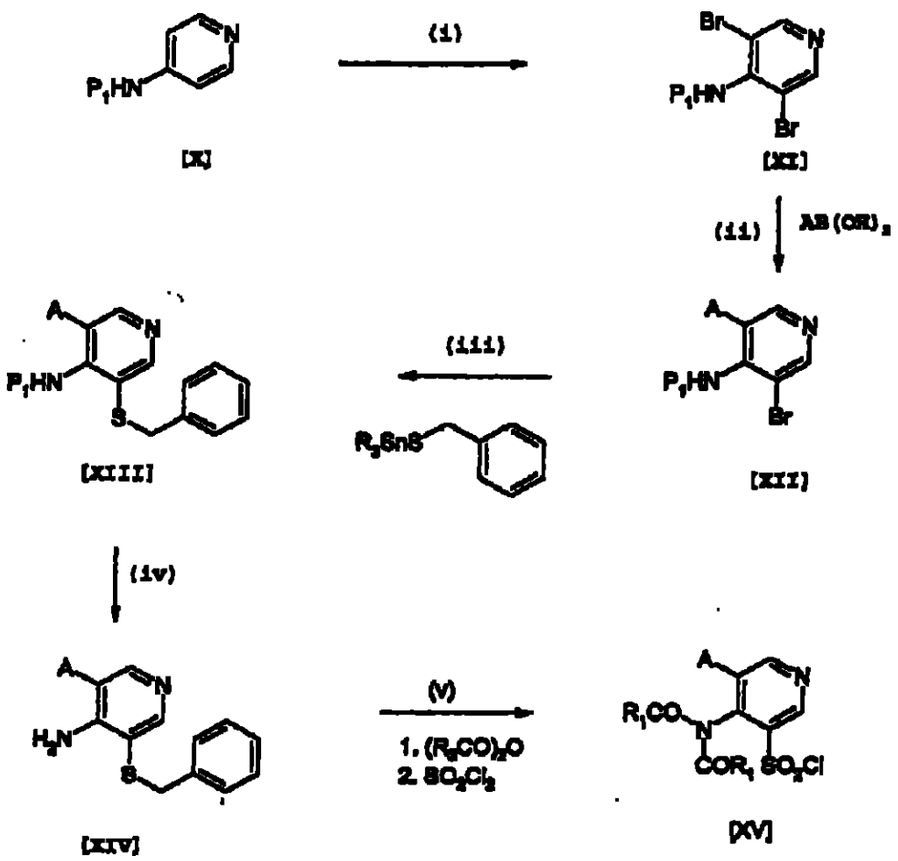
250
225

Esquema 4



231
226

Esquema 5



- el compuesto de fórmula [Ve], útil como intermediario en la preparación de compuestos de fórmula (I) en la cual W = $-CH_2-CH=CH-$ (el doble enlace tiene configuración cis),
- el compuesto de fórmula [Vg], útil como intermediario en la preparación de compuestos de fórmula (I) en la cual W = $-CH_2-CH=CH-$ (el doble enlace tiene configuración trans),
- el compuesto de fórmula [Vh], útil como intermediario en la preparación de compuestos de fórmula (I) en la cual W = $-(CH_2)_3$,
- el compuesto de fórmula [Vc], útil como intermediario en la preparación de compuestos de fórmula (I) en la cual W = $-CH_2-CH\equiv CH-$,
- el compuesto de fórmula [Vi], útil como intermediario en la preparación de compuestos de fórmula (I) en la cual W = $-(CH_2)_2-$,

Para preparar el compuesto de fórmula [Vc, se efectúan por ejemplo las siguientes etapas (esquema 3):

- en una etapa (i), y por analogía con la síntesis descripta en la solicitud de patente WO 9740052, se hace reaccionar un compuesto de fórmula [Va] en la cual P_1 es tal como se ha definido precedentemente, con un compuesto de fórmula [Vb] en la cual R_1 es una base aromática portadora ó bien de una función amina primaria o secundaria

235
126

protegida o no, ó bien de un precursor de función amina tal como un grupo nitro, y X representa un átomo de halógeno, para obtener un compuesto de fórmula [Vc].

Para convertir el compuesto de fórmula [Vc] en compuesto de fórmula [V] directamente utilizable en el procedimiento representado en el esquema 1, se efectúa una saponificación del grupo éster y, en el caso en que B_1 es portador de un precursor de función amina, se transforma ese precursor en grupo amina eventualmente protegido por un grupo P, por medio de técnicas de química orgánica conocidas por el hombre de oficio.

Para preparar el compuesto de fórmula [Vh], se efectúan por ejemplo las siguientes etapas (esquema 3):
- en una etapa (ii), se somete al compuesto de fórmula [Vc] ó bien a una hidrogenación total, simultáneamente del triple enlace y del heterociclo nitrogenado, seguida eventualmente de una protección ortogonal clásica de la amina secundaria no aromática eventualmente generada, por un grupo P tal como fenilmetoxicarbonilo, ó bien una hidrogenación selectiva del triple enlace, luego una saponificación, para obtener el compuesto de fórmula [Vh].

Para preparar el compuesto de fórmula [Ve], se efectúan por ejemplo las siguientes etapas (esquema 3):
- en una etapa (iii), se somete al compuesto [Vc] a una hidrogenación dispuesta en el triple enlace, seguida

234
229

eventualmente de una protección ortogonal clásica de la amina secundaria de la amina llevada por el grupo B por un grupo P tal como terbutiloxicarbonilo (Boc). En una etapa (iv), se realiza una saponificación del grupo éster del compuesto [Vd] para llevar al compuesto [Ve].

Para preparar el compuesto de fórmula [Vg], se efectúan por ejemplo las siguientes etapas (esquema 3):

- en una etapa (v), se somete al compuesto [Va] primero a una hidroestanilación del triple enlace, seguida de un acoplamiento catalizado por un complejo de paladio con un compuesto [Vb] en la cual B_1 es una base aromática portadora ó bien de una función amina primaria o secundaria protegida o no, ó bien de un precursor de función amina tal como un grupo nitro, y X representa un átomo de halógeno para llevar a los compuestos de fórmula [Vf],
- en una etapa (vi), el grupo éster del compuesto [Vf] se hidroliza para llevar al compuesto de fórmula [Vg].

De acuerdo con un modo de realización preferido del procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula [V] de la presente invención, tal como se ilustra en el esquema 3:

- la etapa (i) mencionada anteriormente puede realizarse en dimetilformamida, en presencia de un catalizador a base de paladio tal como el complejo diclorobis(trifenilfosfina)paladio/yoduro cúprico, en medio

básico por ejemplo con bicarbonato de potasio y en dimetilformamida anhidra,

- la etapa (ii) mencionada anteriormente puede realizarse con hidrógeno molecular o formiato de amonio, en metanol, en presencia de un catalizador a base de paladio tal como paladio sobre carbón activo, y efectuando la saponificación con hidróxido de litio en una mezcla metanol/agua,

- la etapa (iii) mencionada anteriormente, puede realizarse en presencia de paladio sobre sulfato de bario en acetato de etilo. En el caso en que B1 lleva una función nitro, es aconsejable reducirla previamente, preferentemente por medio de hierro en una mezcla etanol-ácido acético,

- la etapa (iv) que lleva a los compuestos [Ve] puede efectuarse con hidróxido de litio en una mezcla metanol/agua,

- la etapa (v) puede efectuarse con un compuesto [Va] que lleva un grupo protector P1 de tipo tritilo para mejorar la regioselectividad de la reacción de hidroestanilación. Esta se efectúa con hidruro de tributilestaño en tetrahidrofurano en presencia de tetrakis trifenilfosfina paladio (o). El acoplamiento con el reactivo electrófilo [Vb] se efectúa en dioxano anhidro en presencia de tetrakis trifenilfosfina paladio (o),

235
231

- en el caso en que el grupo P_1 del compuesto [Vf] es un tritilo, la etapa (vi) consiste en transformar el grupo P_1 de tipo tritilo en grupo terbutiloxicarbonilo en presencia de soda acuosa con la ayuda de bis-diterbutilcarbonato. En esta operación, el éster metílico se hidroliza en ácido carboxílico, que lleva así al compuesto de fórmula [Vg].

Con referencia al esquema 4, se pueden preparar los compuestos intermediarios de fórmula [Vi], que permiten preparar los compuestos de fórmula [I] en la cual W es un grupo $-CH_2)_2-$, de la siguiente forma:

- en una etapa (i), un compuesto de fórmula [VII] derivado del ácido glutámico, en el cual P_1 es tal como se ha definido precedentemente y Ph representa un grupo fenilo, se somete a una reacción de HUNSDIECKER para llevar al compuesto de fórmula [VIII],

- en una etapa (ii), el compuesto de fórmula [VIII] se transforma en derivado organozíncico correspondiente, que se acopla *in situ*, por una catálisis con paladio, con un compuesto de fórmula [Vb] en la cual B_1 es tal como se ha definido previamente y X representa un átomo de halógeno, para llevar a los compuestos de fórmula [IX],

- en una etapa (iii), el compuesto de fórmula [IX] se hidrogena sobre catalizador de paladio para llevar al

compuesto de fórmula [Vi] que lleva una función ácido carboxílico libre.

De acuerdo con un modo de realización preferido de ese procedimiento de preparación de compuestos de fórmula [Vi] de la presente invención,

- la etapa (i) mencionada anteriormente puede realizarse en tetracloruro de carbono bajo argón, en presencia de di(acetiloxi)yodobenceno y de yodo molecular. Esta etapa se efectúa así bajo radiación UV,

- la etapa (ii) mencionada anteriormente puede realizarse en dimetilformamida bajo argón en presencia de zinc en polvo activado por adición de cloruro de trimetilsililo y de 1,2-dibromoetano. El derivado organozíncico así preparado se trata luego con electrófilo B_1X, por ejemplo en presencia de tris (dibencilidenacetona) dipaladio y de triortotolilfosfina a temperatura ambiente,

- la etapa (iii) mencionada anteriormente, puede realizarse en una mezcla metanol/agua en presencia de catalizador de paladio sobre carbón activo al 10% y bajo 50 psi de hidrógeno.

Con referencia al esquema 5, para obtener los compuestos de fórmula [XV], útiles como intermediarios para preparar los compuestos de fórmula (i) conformes a la invención en la cual X = N, se efectúan las siguientes etapas:

238
233

- en una etapa (i), un compuesto 4-aminopiridina de fórmula [X] cuya función amina está protegida por un grupo protector P1 tal como se ha definido precedentemente, se convierte en derivado de fórmula [XI] que lleva 2 átomos de bromo preposicionados para introducir los grupos buscados,

- en una etapa (ii), el compuesto de fórmula [XI] se acopla con un derivado de ácido borónico de fórmula A b $(OC)_2$ en la cual A es un núcleo fenilo o un heterociclo eventualmente substituido, en presencia de un catalizador de paladio, para llevar a un compuesto de fórmula [XII],

- en una etapa (iii), el átomo de azufre precursor del grupo cloruro de sulfonilo se introduce por una reacción de acoplamiento catalizada por paladio entre el compuesto de fórmula [XII] y un derivado organoestánico previamente preparado a partir de bencenometano tiol,

- en una etapa (iv), el grupo protector P_1 es eliminado por tratamiento ácido en condiciones clásicas para llevar al compuesto de fórmula [XIV],

- en una etapa (v), el compuesto de fórmula [XIV] se convierte en imida mixta por tratamiento con un anhídrido, luego el grupo benciltiol es directamente oxidado en derivado clorosulfonilado de fórmula [XV] por cloruro de sulfurilo en presencia de ácido acético y agua.

De acuerdo con un modo de realización preferido de ese procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula [XV]:

- la etapa (i) mencionada anteriormente puede realizarse en acetonitrilo con N-bromosuccimida,

- la etapa (ii) mencionada anteriormente puede realizarse en una mezcla dioxano/agua en presencia de carbonato de sodio y de tetrakis trifenilfosfina paladio (o),

- la etapa (iii) mencionada anteriormente, puede realizarse en dioxano anhidro en presencia de tetrakis trifenilfosfina paladio (o) con tributil [(fenilmetil) tio] estaño previamente preparado,

- la etapa (iv) mencionada anteriormente, puede realizarse en forma clásica en metanol en presencia de una corriente de cloruro de hidrógeno,

- la etapa (v) mencionada anteriormente, puede realizarse en un anhídrido puro tal como anhídrido propiónico. Después de la evaporación del exceso de reactivo, un tratamiento en una mezcla de ácido acético y de agua por cloruro de sulfurilo lleva directamente al compuesto clorosulfonilo esperado de fórmula [XV].

El compuesto de fórmula [XV] así obtenido, puede luego ser utilizado para preparar los compuestos de fórmula (I) conforme a la invención en la cual X = N, siguiendo el

240
235

protocolo descripto en la etapa (iii) del esquema 1, es decir por condensación del compuesto de fórmula [XV] con un compuesto de fórmula [III] tal como se ha definido anteriormente.

Los compuestos de partida, tal como el compuesto de fórmula [Vb], están disponibles en el comercio o descriptos en la literatura, o bien pueden prepararse de acuerdo con métodos que se describen en ella o que son conocidos por el hombre de oficio.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de algunos compuestos, conformes a la invención. Los microanálisis y los espectros IR y RMN conforman la estructura de los compuestos obtenidos.

Los números de los compuestos ejemplificados remiten a los de los cuadros dados más adelante que ilustran las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos conformes a la invención. La relación (x:y) representa la relación (ácido:base).

Ejemplo 1 (compuesto n°3):

Clorhidrato de (*S*)-*N*-[2-[[[4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[(4-etilpiperidin-3-il)carbonil]butil]amino]sulfonil]-6-tien-2-ilfenil]propanamida.

1.1. *N*-(5-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida.

247
236

Se agrega a 0°C bajo nitrógeno y gota a gota, a una solución de 75,0 g (0,433 mol) de 5-bromopiridin-2-amina y de 41,25 ml (0,519 mol) de piridina en 250 ml de diclorometano, 6810 ml (0,477 mol) de una solución de anhidrido trifluoroacético en 250 ml de diclorometano. Se deja que la temperatura vuelva lentamente a temperatura ambiente y la agitación continúa durante 18 horas. La mezcla reaccionante se diluye por medio de 300 ml de diclorometano luego se lava con agua (2 x 400 ml) luego en una solución saturada de cloruro de sodio (2 x 200 ml) luego se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre una columna de gel, y se procede a la elución bajo presión con una mezcla diclorometano:pentano (1:1). Se obtienen, en forma de sólido blanco, 100 g de *N*-(5-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida.
Rdt (%) = 86; F (°C) = 73.

1.2. (*S*)-2-[[(1,1-Dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-[6-[(trifluoroacetil)amino]piridin-3-il]pent-4-inoato de metilo.

Se agrega a temperatura ambiente bajo argón a una mezcla de 13,0 g (48,3 mmoles) de *N*-(5-bromopiridin-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida, de 16,0 g (70,5 mmoles) de (*S*)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]pent-4-inoato de metilo,

242
237

de 0,46 g (2,4 mmoles) de yoduro de cobre y de 13,35 g (96,6 mmoles) de carbonato de potasio en 25 ml de dimetilformamida anhidra (DMF), 1,7 g (2,4 mmoles de diclorobis(trifenilfosfina)-paladio. Se calienta la mezcla durante 5 horas a 65°C. Se retoma la mezcla con éter (800 ml), luego se la lava con agua (2 x 600 ml), luego con una solución saturada de cloruro de sodio (300 ml), y se la seca con sulfato de sodio. El producto obtenido se filtra, luego se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice y se procede a la elución bajo presión por un gradiente acetato de etilo:ciclohexano de 0 a 20% en acetato de etilo. Se obtiene así, en forma de aceite, 10 g de (*S*)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-[-6-(trifluoroacetil)amino]piridin-3-il]pent-4-inoato de metilo.

Rdt: (%) = 52.

1.3. Ácido (*S*)-6-amino-α-[[(1,1-dimetiletoxi) carbonil]amino]piridin-3-pentanoico.

Se agita durante 7 horas bajo 50 psi de hidrógeno a temperatura ambiente, una mezcla de 8,04 g de (*S*)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-[6-(trifluoroacetil) amino] piridin-3-il]pent-4-inoato de metilo (20 mmoles) y de paladio sobre carbón activo al 10% (0,8 g) en metanol (80

445
238

ml) y de ácido acético (1,32 ml; 22 mmoles). Se filtra la mezcla luego se la concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se retoma con acetato de etilo (400 ml), luego se lava con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (200 ml), con una solución saturada de cloruro de sodio (200 ml), se filtra y se seca con sulfato de sodio luego se concentra bajo presión reducida. Se agrega a 0°C una solución del residuo obtenido de esa forma en metanol (50 ml) y agua (15 ml), hidróxido de litio monohidratado (1,1 g, 26 mmoles). Se deja que vuelva a temperatura ambiente y continúa la agitación durante 18 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C, se neutraliza con la ayuda de una solución 1N de ácido clorhídrico, luego se concentra bajo presión reducida. Se obtiene en forma de aceite viscoso, 7 g de ácido (*S*)-6-amino-α-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]piridin-3-pentanoico (cloruro de litio), utilizado tal cual en la etapa siguiente.

Rdt (%) = 88.

1.4. (*S*)-[4-(6-Aminopiridin-3-il)-1-[(4-etilpiperidin-3-il)carbonil]butil]carbamato de 1,1-dimetiletilo.

A una mezcla de 2,0 g de ácido (*S*)-6-amino-α-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]piridin-3-pentanoico (5,5

244
739

mmoles), de 1,14 g (7,5 mmoles) de clorhidrato de 4-etilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) (25 ml; 14 mmoles) en diclorometano (30 ml) y 3 ml de dimetilformamida anhidra (DMF), se agrega bajo agitación en pequeñas cantidades a 0°C, bajo nitrógeno, 2,1 g (5,5 mmoles) de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'tetrametiluronio (HBTU). Se deja que vuelva a temperatura ambiente y la agitación continúa durante 18 horas. Se retoma la mezcla reaccionante con 250 ml de acetato de etilo y se lava con 50 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con 50 ml de una solución saturada de sulfato de sodio, luego se filtra y concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice y se procede a la elución bajo presión por medio de acetato de etilo. Se obtiene, en forma de aceite viscoso, 1,48 g de (*S*)-[4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[(4-etilpiperidin-3-il)carbonil]butil]carbamato de 1,1-dimetiletilo.
Rdt (%) = 74.

1.5. Clorhidrato de (*S*)-1-[2-amino-5-(6-aminopiridin-3-il)-1-oxopentil]-4-etilpiperidina (2:1).

Una solución de 1,48 g (3,6 mmoles) de (*S*)-[4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[(4-etilpiperidin-3-il)carbonil]butil] carbamato de 1,1-dimetiletilo en 40 ml de diclorometano se

245
240

trata durante 1 min a 0°C por medio de una corriente de cloruro de hidrógeno. Después de una hora a 0°C, se deja que la mezcla reaccionante vuelva a temperatura ambiente, se la concentra luego bajo presión reducida. Se obtiene en forma de sólido blanco, 1,4 g de clorhidrato de (*S*)-1-[2-amino-5-(6-aminopiridin-3-il)-1-oxopentil]-4-etilpiperidina (2:1), que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.
Rdt (%) = 100; F (°C) = 65.

1.6. Clorhidrato de (*S*)-*N*-[2-[[[4-(6-aminopiridin-3-il)]-1-(4-etilpiperidin-3-il) carbonil] butil] amino]sulfonil]-6-tien-2-ilfenil]propanamida.

Se agrega a 0°C a una solución de 1,5 g (4 mmoles) de clorhidrato de (*S*)-1-[2-amino-5-(6-aminopiridin-3-il)-1-oxopentil]-4-etilpiperidina (2:1) en 20 ml de diclorometano, 1,84 ml (13,2 mmoles) de trietilamina (TEA) luego, en pequeñas cantidades 1,54 g (4 mmoles) de cloruro de 2-[bis(1-oxopropil)amino]-3-tien-2-ilbencensulfonilo. Después de 4 h a 0°C, se agrega 200 ml de acetato de etilo, luego se lava con 100 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y 100 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca el producto obtenido con sulfato de sodio y se lo concentra bajo presión reducida. El residuo así obtenido se retoma con 100 ml de tetrahidrofurano (THF) luego se enfría a 0°C, y se trata

durante 5 minutos con una corriente de amoniaco. Se deja que la mezcla reaccionante vuelva a temperatura ambiente y después de 4 horas se la concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se retoma con 50 ml de una solución 0,1N de cloruro de hidrógeno en isopropanol (5 mmoles), luego se concentra bajo presión reducida, se purifica por cromatografía sobre columna RP 18, y se procede a la elución por medio de un gradiente acetonitrilo:agua de 5:95 a 30:70. Se obtienen 2 g de clorhidrato de (*S*)-*N*-[2-[[[4-(6-aminopiridin -3- il)]-1-(4-etilpiperidin-3-il) carbonil] butil] amino]sulfonil]-6-tien-2-ilfenil]propanamida.

Rdt (%) = 79; F (°C) = 144-148;

$[\alpha]^{20}_{D}$ (°) = +120 (c = 0,2; metanol).

<u>Ejemplo 2</u> (compuesto n°5):

Clorhidrato de (*S*)-*N*-[2-[[[4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[(4-etilpiperidin-3-il)carbonil]butil]amino]sulfonil]-6-piridin-2-ilfenil]propanamida (2:1).

2.1. (*S*)-*N*-[2-[[[4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[(4-etilpiperidin-3-il)carbonil]butil]amino]sulfonil]-4-bromo-6-yodofenil]propanamida.

Se utiliza el mismo modo operatorio que en el ejemplo 1.6., a excepción del tratamiento por medio de una solución 0,1N de cloruro de hidrógeno en isopropanol y la

249
242

purificación por cromatografía sobre columna de RP18. De esta forma, a partir de 1,4 g (3,6 mmoles) de clorhidrato de (*S*)-1-[2-amino-5-(6-aminopiridin-3-il)-1-oxopentil]-4-etilpiperidina (2:1) y de 1,88 g (3,6 mmoles) de cloruro de 2-[bis(1-oxopropil)amino]-5-bromo-3-yodobencensulfonilo, se obtiene, en forma de polvo blanco, 1,9 g de (*S*)-*N*-[2-[[[4-(6-aminopiridin-3-il)]-1-[(4-etilpiperidin-3-il)carbonil]butil]amino]sulfonil]-4-bromo-6-yodofenil]propanamida.
Rdt (%) = 81; F (°C) = 193.

2.2. (*S*)-*N*-[2-[[[4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[(4-etilpiperidin-3-il)carbonil]butil]amino]sulfonil]-4-bromo-6-piridin-2-ilfenil]propanamida

Se agrega a temperatura ambiente a una mezcla de 1,8 g (2,76 mmoles) de (*S*)-*N*-[2-[[[4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[(4-etilpiperidin-3-il)carbonil]butil]amino]sulfonil]-4-bromo-6-yodofenil]propanamida, de 1,22 g (3,32 mmoles) de 2-(tributilestanil)piridina, de 0,052 g de yoduro de cobre (0,28 mmol) y de 0,17 g (0,56 mmol) de trifenilarsina en 6 ml de dimetilformamida anhidra (DMF), 0,08 g (0,14 mmol) de bis(dibencilidenacetona)paladio (o). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 7 horas luego se retoma en 200 ml de acetato de etilo. Luego se lava la mezcla dos veces con 200 ml de una solución acuosa de amoniaco al 10%, luego con 100 ml de agua y 100 ml de una solución saturada de

248
293

cloruro de sodio. Se seca con sulfato de sodio y se filtra y concentra bajo presión reducida el producto resultante. El residuo así obtenido se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice y se procede a la elución bajo presión por medio de una mezcla diclorometano:metanol 94:6. Se obtiene, en forma de aceite, 0,54 g de (*S*)-*N*-[2-[[[4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[(4-etilpiperidin-3-il)carbonil] butil]amino]sulfonil]-4-bromo-6-piridin-2-ilfenil] propanamida (2:1).

Rdt (%) = 30.

2.3. Clorhidrato de (*S*)-*N*-[2-[[[4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[(4-etilpiperidin-3-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-piperidin-2-ilfenil]propanamida (2:1).

Se calienta durante 2 h a reflujo una mezcla de 0,2 g (0,3 mmol) de (*S*)-*N*-[2-[[[4-[(6-aminopiridin-3-il)-1-[(4-etilpiperidin -3-il)carbonil] butil]amino] sulfonil]-4-bromo-6-piridin-2-ilfenil]propanamida, de 0,02 g de paladio sobre carbón activo al 10% y de 0,2 g de formiato de amonio (3,0 mmoles) en 10 ml de metanol. La mezcla reaccionante se filtra, luego se retoma con 100 ml de diclorometano, se lava con 50 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca con sulfato de sodio luego se filtra y concentra el producto resultante. El

249
244

residuo así obtenido se retoma con 40 ml de una solución 0,1 N de cloruro de hidrógeno en isopropanol, luego se concentra y purifica por cromatografía sobre una columna RP 18 y se procede a la elución por medio de un gradiente acetonitrilo:agua de 5:95 a 30:70. Se obtiene 0,135 g de clorhidrato de (*S*)-*N*-[2-[[[4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[(4-etilpiperidin-3-il)carbonil]butil]amino]sulfonil]-6-piridin-2-ilfenil]propanamida (2:1).

Rdt (%) = 75; F (°C) = 145-150;

$[\alpha]^{20}_{D}$ (°) = +138 (c = 0,2; metanol).

Ejemplo 3 (compuesto n°10):

Clorhidrato de (*S*)-*N*-[2-[[[1-[(4-etilpiperidin-3-il)carbonil]-4-piperidin-4-ilbutil]amino]sulfonil]-6-tien-2-ilfenil]propanamida.

3.1. (*S*)-α-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-1-[(fenilmetoxi)carbonil]piperidin-4-pentanoato de metilo.

Se agita durante 3 horas a temperatura ambiente bajo 60 psi de hidrógeno, una mezcla de 2,8 g (10,0 mmoles) de (*S*)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-piridin-4-ilpent-4-inoato de metilo y de 0,28 g de paladio sobre carbón activo al 10% en 20 ml de etanol. Se filtra la mezcla reaccionante y se la concentra bajo presión

250
245

reducida. Se retoma el residuo obtenido por medio de 20 ml de ácido acético y se agita durante 14 horas, en presencia de 0,05 g de óxido de platino bajo 60 psi de hidrógeno. Se filtra la mezcla reaccionante luego se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se retoma con 10 ml de tetrahidrofurano (THF) y 5 ml de agua. Se enfría a 0°C, luego se agrega una solución de 3,4 g (40,0 mmoles) de hidrogenocarbonato de sodio en 30 ml de agua y se vierte gota a gota 1,63 ml (12,0 mmoles) de cloroformiato de bencilo. Se deja que la mezcla vuelva a temperatura ambiente y continúa la reacción durante 4 horas. Se retoma la mezcla reaccionante con 200 ml de acetato de etilo y se lava dos veces con 100 ml de una solución 1N de ácido clorhídrico, luego con 100 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y con 100 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca con sulfato de sodio. El producto resultante se filtra y se concentra. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice y se procede a la elución bajo presión por medio de un gradiente ciclohexano:acetato de etilo de 95:5 a 80:20. Se obtiene, en forma de aceite viscoso, 3,55 g de (*S*)-α-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-1-[(fenilmetoxi) carbonil]piperidin-4-pentanoato de metilo.

Rdt (%) = 79; F (°C) = 110.

257
206

3.2. Ácido (*S*)-α-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-1-[(fenilmetoxi)carbonil]piperidin-4-pentanoico.

Se agita 18 horas a temperatura ambiente una mezcla de 3,55 g (8,0 mmoles) de (*S*)-α-[[(1,1-dimetiletoxi) carbonil]amino]-1-[(fenilmetoxi)carbonil]piperidin-4-pentanoato de metilo y de 0,40 g (9,6 mmoles) de hidróxido de litio monohidratado en 15 ml de metanol y 5 ml de agua. Se evapora el metanol bajo presión reducida, luego se enfría la mezcla a 0°C, y se la acidifica hasta alcanzar pH 2 con la ayuda de una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, luego se la extrae dos veces con 150 ml de acetato de etilo. Se lava el extracto resultante con 100 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, luego se seca con sulfato de sodio y se filtra y concentra el residuo obtenido. Se obtienen, en forma de polvo blanco, 3 g de ácido (*S*)-α-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-1-[(fenilmetoxi)carbonil]piperidin-4-pentanoico, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.
Rdt (%) = 86.

3.3. (*S*)-4-[4-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-(4-etilpiperidin-1-il)-5-oxopentil]piperidin-1-carboxilato de fenilmetilo.

Se agrega a 0°C bajo nitrógeno y en pequeñas cantidades 1,7 g (4,4 mmoles) de hexafluorofosfato de O-

252
247

(benzotrizaol-1-il)-N,N,N,N'tetrametiluronio (HBTU) a una solución de 1,73 g (4,0 mmoles) de ácido (*S*)-α-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-1-[(fenilmetoxi) carbonil] piperidin-4-pentanoico, de 0,66 g (4,4 mmoles) de clorhidrato de 4-etilpiperidina y de 1,8 ml (10,4 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) en diclorometano. Se deja que la mezcla vuelva lentamente a temperatura ambiente y la reacción continúa durante 18 horas. Se retoma la mezcla reaccionante con 200 ml de acetato de etilo y se lava con 100 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con 100 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. El producto resultante se seca con sulfato de sodio y se filtra, luego se concentra. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre columna de gel de sílice y se procede a la elución bajo presión por medio de una mezcla acetato de etilo:ciclohexano 4:6. Se obtiene, en forma de aceite viscoso, 2 g de (*S*)-4-[4-[[(1,1-dimetiletoxi) carbonil] amino]-5-(4-etilpiperidin-1-il)-5-oxopentil]piperidin-1-carboxilato de fenilmetilo.

Rdt (%) = 95

3.4. Clorhidrato de (*S*)-4-[4-amino]-5-(4-etilpiperidin-1-il)-5-oxopentil] piperidin-1-carboxilato de fenilmetilo.

253
248

Se trata una solución de 1,54 g (3,0 mmoles) de (*S*)-4-[4-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-(4-etilpiperidin-1-il)-5-oxopentil] piperidin-1-carboxilato de fenilmetilo en 60 ml de diclorometano durante 5 min a 0°C, por medio de una corriente de cloruro de hidrógeno. Después de 3 horas a 0°C, se concentra bajo presión reducida. Se utiliza el producto resultante tal cual en la etapa siguiente. Se obtiene así, en forma de aceite viscoso, 1,35 g de clorhidrato de Clorhidrato de (*S*)-4-[4-amino]-5-(4-etilpiperidin-1-il)-5-oxopentil] piperidin-1-carboxilato de fenilmetilo.

Rdt (%) = 100.

3.5. Clorhidrato de (*S*)-*N*-[2-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4- piperidin-4-ilbutil] amino] sulfonil]-6-tien-2-ilfenil]propanamida.

Se agrega a 0°C, en pequeñas cantidades 1,27 g (3,3 mmoles) de cloruro de 2-[bis(1-oxopropil)amino]-3-tien-2-ilbencensulfonilo, a una solución de 1,35 g (3,0 mmoles) de clorhidrato de (*S*)-4-[4-amino-5-(4-etilpiperidin-1-il)-5-oxopentil] piperidin-1-carboxilato de fenilmetilo y de 0,96 ml (6,9 mmoles) de trietilamina (TEA) en 15 ml de diclorometano. Se deja que la mezcla vuelva lentamente a temperatura ambiente y se continúa la reacción durante 18 horas. Se retoma la mezcla reaccionante en 250 ml de

acetato de etilo y se lava con 100 ml de una solución 1N de ácido clorhídrico, y con 100 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con 100 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca el producto resultante con sulfato de sodio y se filtra, luego se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se retoma con 100 ml tetrahidrofurano (THF) y se enfría a 0°C, luego se trata durante 5 minutos con una corriente de amoníaco. Se deja que la mezcla vuelva a temperatura ambiente. Después de 4 horas la mezcla reaccionante se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se retoma con 250 ml de acetato de etilo, se lava con 50 ml de una solución 1N de ácido clorhídrico, luego con 50 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. El producto resultante se seca con sulfato de sodio y se filtra, luego se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se retoma con 1,2 ml de ácido acético, se enfría a 0°C, luego se trata con una solución de bromuro de hidrógeno 5N en 1,2 ml de ácido acético, que se agrega gota a gota. Se deja que la mezcla vuelva a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la mezcla reaccionante se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se retoma con 250 ml de acetato de etilo y se lava con 50 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio

255
250

luego con 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. El producto resultante se seca sobre sulfato de sodio y se filtra, luego se concentra después de la adición de una solución 0,1 N de cloruro de hidrógeno en 40 ml de isopropanol. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre una columna RP18 y se procede a la elución por medio de un gradiente acetonitrilo:agua de 5:95 a 30:70. Se obtiene 0,36 g de clorhidrato de (*S*)-*N*-[2-[[[1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil]-4- piperidin-4-ilbutil] amino] sulfonil]-6-tien-2-ilfenil]propanamida.

Rdt (%) = 22; F (°C) = 134-138;

$[\alpha]^{20}_{D}$ (°) = +112 (c = 0,2; metanol).

Ejemplo 4 (compuesto n° 24):

Clorhidrato de (*S*)-*N*-[3-[[[4-[5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil]butil] amino] sulfonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]propanamida.

4.1. (*S*)-*2*-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil] amino] -5-(5-nitropiridin-2-il)pent-4-inoato de metilo.

Se calienta 4 horas a 60°C bajo argón, una mezcla de 2-bromo-5-nitropiridina (10,0 g; 49,0 mmoles), de (*S*)-*2*-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil] amino]pent-4-inoato de metilo (13,34 g; 58,8 mmoles), de yoduro de cobre (0,465 g; 2,5 mmoles), de carbonato de potasio (13,6 g; 98,0 mmoles) y de

256
251

diclorobis-(trifenilfosfina)-paladio (1,7 g; 2,5 mmoles) en 30 ml de dimetilformamida anhidra (DMF). Se retoma la mezcla reaccionante con 800 ml de acetato de etilo, se lava con 2x400 ml de agua, 400 ml de hidrogenocarbonato saturado, 400 ml de salmuera, se seca con sulfato de sodio, se filtra luego se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo obtenido sobre una columna de sílice y se eluciona por medio de un gradiente ciclohexano:acetato de etilo de 0 a 20% en acetato de etilo. Se aisla, en forma de aceite viscoso, 11 g de (*S*)-*2*-[[(1,1-dimetiletoxi) carbonil] amino]-5-(5-nitropiridin-2-il)pent-4-inoato de metilo.

Rdt (%) = 65.

4.2. (*S*)-5-amino-*α*-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil] amino]piridin-2-pentanoato de metilo.

Se calienta 3 horas a reflujo bajo argón, una mezcla de (*S*)-*2*-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil] amino]-5-(5-nitropiridin-2-il)pent-4-inoato de metilo (10,5 g; 30,0 mmoles), de formiato de amonio (19,0 g; 300,0 mmoles) y de paladio sobre carbón activo al 10% (1,1 g) en 100 ml de metanol. Se filtra la mezcla reaccionante, luego se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se vuelve a tomar con 400 ml de acetato de etilo, se lava con 100 ml de salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se

259
252

filtra y luego concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica sobre una columna de sílice y se procede a la elución por medio de una mezcla diclorometano:metanol (96:4). Se aísla en forma de aceite viscoso, 6,5 g de (*S*)-5-amino-α-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil] amino]piridin-2-pentanoato de metilo.

Rdt (%) = 62.

4.3. Ácido (*S*)-5-amino-α-[[(1,1-dimetiletoxi) carbonil] amino]piridin-2-pentanoico.

Se agrega a 0°C hidróxido de litio monohidratado (0,9 g; 21,1 mmoles), a una mezcla de (*S*)-5-amino-α-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil] amino]piridin-2-pentanoato de metilo (6,2 g; 17,6 mmoles) en 45 ml de metanol y 15 ml de agua. Se deja que vuelva lentamente a temperatura ambiente y la agitación continúa durante 18 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C, se neutraliza con la ayuda de ácido clorhídrico 1N (22,0 ml; 22,0 mmoles), luego se concentra bajo presión reducida. Se aísla en forma de polvo amorfo, 7,0 g de ácido (*S*)-5-amino-α-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil] amino]piridin-2-pentanoico.

Rdt (%) = 100.

4.4. (*S*)-[4-(5-Aminopiridin-2-il)-1-[[4-difluorometilen) piridin-1-il]carbonil]butil] carbamato de 1,1-dimetiletilo.

258
253

Se utiliza el mismo modo operatorio que en el ejemplo 1.4., a excepción de la purificación sobre columna de sílice que se efectúa por un gradiente ciclohexano:acetato de etilo de 50 a 100% en acetato de etilo. De esta forma, a partir de ácido (*S*)-5-amino-α-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil] amino]piridin-2-pentanoico (3,14 g; 8,0 mmoles) y de clorhidrato de 4-(difluorometilen)piperidina (1,63 g; 9,6 mmoles), se aísla en forma de sólido blanco, 2,45 g de (*S*)-[4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil]butil]carbamato de 1,1-dimetiletilo.

Rdt (%) = 72; F (°C) = 142.

4.5. Clorhidrato de (*S*)-1-[2-amino-5-(5-aminopiridin-2-il)-1-oxopentil]-4-(difluorometilen)piperidina.

Se utiliza el mismo modo operatorio que en el ejemplo 1.5. De esta forma, a partir de (*S*)-[4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] carbamato de 1,1-dimetiletilo (2,4 g; 5,6 mmoles), se obtiene en forma de polvo amorfo higroscópico, 2,25 g de clorhidrato de (*S*)-1-[2-amino-5-(5-aminopiridin-2-il)-1-oxopentil]-4-(difluorometilen)piperidina, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

Rdt (%) = 100.

254

4.6. Clorhidrato de (*S*)-*N*-[3-[[[4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-difluorometilen)piperidin-1-il] carbonil] butil]amino]sulfonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il] propanamida.

Se utiliza el mismo modo operatorio que en el ejemplo 1.6., a excepción de la purificación sobre columna RP 18 que se efectúa por medio de un gradiente agua:acetonitrilo de 0 a 40% en acetonitrilo. De esta forma, a partir de clorhidrato de (*S*)-1-[2-amino-5-(5-amino-piridin-2-il)-1-oxopentil]-4-(difluorometilen)piperidina (0,65 g; 1,6 mmoles) y cloruro de [2-bis(1-oxopropil)amino]-3'-fluoro-1,1'-bifenil]-3-il]sulfonilo (0,69 g; 1,6 mmoles), se aísla 0,69 g de clorhidrato de (*S*)-*N*-[3-[[[4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-difluorometilen)piperidin-1-il] carbonil] butil]amino]sulfonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il] propanamida.

Rdt (%) = 65; F (°C) = 136-140;

$[\alpha]^{20}_{D}$ (°) = +90 (c = 0,2; metanol)

Ejemplo 5 (compuesto n°6)

Clorhidrato de (*S*)-*N*-[2-[[[4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il] carbonil] butil]amino] sulfonil]-6-ciclopentilfenil]propanamida.

5.1. 5-bromopirazin-2-amina.

260
255

Se agrega a una solución de 2-aminopirazina (15,0 g, 0,158 mol) en 900 ml de diclorometano, a 0°C y en pequeñas cantidades, 28,2 g de *N*-bromosuccinimida (0,158 mol). Después de 3 horas, se filtra sobre fritado la mezcla reaccionante, se lava con carbonato de sodio saturado (2x400 ml), con agua (400 ml), con salmuera (200 ml), se seca con sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre una columna de sílice y se procede a la elución bajo presión por medio de un gradiente ciclohexano:acetato de etilo (9:1) a (1:1). Se obtiene, en forma de polvo amarillento, 18,0 g de 5-bromopirazin-2-amina.
Rdt (%) = 66; F (°C) = 114.

5.2. (*S*)-5-(5-aminopirazin-2-il)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]pent-4-inoato de metilo.

Se procede de la misma forma que en el ejemplo 1.2., y a partir de 7,5 g (43,0 mmoles) de 5-bromopirazin-2-amina y de 11,71 g (51,6 mmoles) de (*S*)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]pent-4-inoato de metilo, se obtiene después de 7 h a temperatura ambiente, y en forma de aceite viscoso, 10,6 g de (*S*)-5-(5-aminopirazin-2-il)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]pent-4-inoato de metilo.
Rdt (%) = 77.

261
256

5.3. (*S*)-5-(5-aminopirazin-2-il)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]pentanoato de metilo.

Se calienta 3 horas a reflujo una mezcla de (*S*)-5-(5-aminopirazin-2-il)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil] amino] pent-4-inoato de metilo (10,0 g; 31,2 mmoles), de formiato de amonio (29,7 g; 468,0 mmoles) y de paladio sobre carbón activo al 10% (1,2 g) en metanol (100 ml). Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se retoma con acetato de etilo (300 ml), con salmuera (2x200 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica sobre una columna de silice y se eluciona por presión con una mezcla diclorometano:metanol (96:4). Se aisla, en forma de aceite viscoso, 7,9 g de (*S*)-5-(5-aminopirazin-2-il)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]pentanoato de metilo.
Rdt (%) = 79.

5.4. Ácido (*S*)-5-(5-aminopirazin-2-il)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]pentanoico.

Se agrega a 0°C a una solución de (*S*)-5-(5-aminopirazin-2-il)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino] pentanoato de metilo (7,75 g; 23,9 mmoles) en metanol (60 ml) y de agua (20 ml), hidróxido de litio (1,2 g, 28,6 mmoles). Se deja que la temperatura vuelva a temperatura

262
237

ambiente y continúa 18 horas. Se evapora el metanol bajo presión reducida, se enfría el residuo obtenido a 0°C, se acidifica a un pH 3-4 con la ayuda de ácido clorhídrico 1N (30 ml), se extrae con acetato de etilo (2x200 ml), se lava con salmuera (50 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y concentra bajo presión reducida. Se obtiene, en forma de polvo blanco, y se utiliza tal cual en la etapa siguiente, 7,17 g de (*S*)-5-(5-aminopirazin-2-il)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino] pentanoico.

Rdt (%) = 97; F (°C) = 76.

5.5. (*S*)-[4-(5-aminopirazin-2-il)-1-[[4-difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil]butil] carbamato de 1,1-dimetiletilo.

Se procede de la misma forma que en el ejemplo 1.4., y a partir de 2,32 g (7,5 mmoles) de ácido (*S*)-5-(5-aminopirazin-2-il)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino] pentanoico y de 1,9 g (11,25 mmoles) de clorhidrato de 4-(difluorometilen)piperidina, se obtiene en forma de polvo amorfo, 2,61 g de (*S*)-[4-(5-aminopirazin-2-il)-1-[[4-difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil]butil] carbamato de 1,1-dimetiletilo.

Rdt (%) = 82; F (°C) = 133.

263
258

5.6. Clorhidrato de (*S*)-1-[2-amino-5-(5-aminopirazin-2-il)-1-oxopentil-4-(difluorometilen)piperidina (2:1).

Se procede de la misma forma que en el ejemplo 1.5., y a partir de 2,6 g (6,1 mmoles) de ácido (*S*)-[4-(5-aminopirazin-2-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil]butil]carbamato de 1,1-dimetiletilo, se obtiene en forma de aceite viscoso, 2,45 g de clorhidrato de (*S*)-1-[2-amino-5-(5-aminopirazin-2-il)-1-oxopentil]-4-(difluorometilen)piperidina (2:1).

Rdt (%) = 100.

5.7. Clorhidrato de (*S*)-N-[2-[[[4-(5-aminopirazin-2-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil]amino]sulfonil]-6-ciclopentilfenil]propanamida.

Se procede de la misma forma que en el ejemplo 1.6., y se obtiene a partir de 1,11 g (3,0 mmoles) de cloruro de 2-[bis(1-oxopropil)amino]-3-ciclopentilbencensulfonilo y de 1,21 g (3,0 mmoles) de clorhidrato de (*S*)-1-[2-amino-5-(5-aminopirazin-2-il)-1-oxopentil]-4-(difluorometilen) piperidina (2:1), 1,3 g de (S)-N-[2-[[[4-(5-aminopirazin-2-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino]sulfonil]-6-ciclopentilfenil]propanamida.

Rdt (%) = 68; F (°C) = 136-140;

$[\alpha]^{20}_{D}$ (°) = +103 (c = 0,2; metanol)

Ejemplo 6 (compuesto n° 71):

Clorhidrato de *N*-[3-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]butil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]acetamida.

6.1. Cloruro de 2-(diacetilamino)[1,1'-bifenil]-3-sulfonilo.

Se calienta 4 horas a reflujo una solución de sal de *N,N*-dietiletanamina del ácido 2-amino[1,1'-bifenil]-3-sulfónico (31,2 g; 89,0 mmoles) en anhídrido acético (93,0 ml). Se concentra la mezcla reaccionante bajo presión reducida. El residuo obtenido se retoma con diclorometano (250,0 ml), se enfría a 0°C luego se agrega pentacloruro de fósforo (37,40 g; 178,0 mmoles). Después de 6 horas a 0°C, se concentra la mezcla reaccionante bajo presión reducida. El residuo obtenido se retoma con éter (500 ml), se lava con salmuera (100 ml), se seca con sulfato de sodio, se filtra luego se concentra. El residuo se cromatografía sobre una columna de Florisil® y se procede a la elución con un gradiente n-hexano/éter de 0 a 60% en éter. Se aisla 14,1 g de cloruro de 2-(diacetilamino)[1,1-bifenil]-3-sulfonilo, en forma de un sólido blanco amorfo.

Rdt (%) = 45,0.

265
260

6.2. [(S)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]butil]carbamato de 1,1-dimetiletilo.

Se utiliza el mismo modo operatorio que en el ejemplo 1.4., a excepción de la purificación sobre columna de sílice que se efectúa por medio de un gradiente acetato de etilo: metanol de 0 a 10% en metanol. De eta forma, a partir de ácido (S)-5-amino-α-[[(1,1-dimetiletoxi) carbonil]amino]piridin-2-pentanoico (11,0 g; 31,0 mmoles) y de 4-metilpiperidina (5,5 ml; 46,0 mmoles), se aísla 10,3 g de [(*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]butil]carbamato de 1,1-dimetiletilo.
Rdt (%) = 86.

6.3. Clorhidrato de 1-[(2S)-2-amino-(5-aminopiridin-2-il)-1-oxopentil]-4-metilpiperidina.

Se utiliza el mismo modo operatorio que en el ejemplo 1.5. De esta forma, a partir de [(*S*)-4-(aminopiridin-2-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]butil[carbamato de 1,1-dimetiletilo (10,2 g; 26,0 mmoles), se obtiene, en forma de polvo amorfo higroscópico, 9,5 g de clorhidrato de 1-[(2S)-2-amino-5-(5-aminopiridin-2-il)-1-oxopentil]-4-metilpiperidina, utilizado tal cual en la etapa siguiente.
Rdt (%) = 100.

6.4. Clorhidrato de *N*-[3-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil]butil] amino] sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]acetamida.

Se procede de la misma forma que en el ejemplo 1.6. De esta forma, a partir de cloruro de 2-(diacetilamino)[1,1'-bifenil]-3-sulfonilo (4,57 g; 13,0 mmoles) y de clorhidrato de 1-[(2*S*)-2-amino-5-(5-aminopiridin-2-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil] butil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]acetamida.

Rdt (%) = 66; F(°C) = 176-180;

$[\alpha]^{20}_{D}$ (°) = +184 (c = 0,2; metanol).

Ejemplo 7 (compuesto n° 52):

Clorhidrato de *N*-[3-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil]butil] amino] sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]acetamida.

Se procede de la misma forma que en el ejemplo 1.6. De esta forma, a partir de 3,52 g (10,0 mmoles) de cloruro de 2-(diacetilamino)[1,1'-bifenil]-3-sulfonilo y de 4,2 g (10,5 mmoles) de (*S*)-[4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil]butil]carbamato de 1,1-dimetiletilo, se obtienen 4,5 g de *N*-[3-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil]butil] amino] sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]acetamida.

267
262

Rdt (%) = 71; f(°c) = 170-174;
$[\alpha]^{20}_{D}$ (°) = +90 (c = 0,2; metanol).

Ejemplo 8 (compuesto n° 114):
Clorhidrato de *N*-[3-[[[(1S)-4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[(4-(metilpiperidin-1-il]carbonil]butil] amino] sulfonil]-5-fenilpiperidin-4-il]propanamida.

8.1. (3,5-dibromopiridin-4-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo.

Se calienta 12 horas a 55°C, una mezcla de piridin-4-ilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (11,0 g; 57,0 mmoles) y de N-bromosuccinimida (25,6 g; 142,0 mmoles) en acetonitrilo (50 ml). Se concentra la mezcla reaccionante bajo presión reducida. Se retoma el residuo obtenido por medio de éter (400 ml), se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato de potasio (2 x 200 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra luego se concentra bajo presión reducida. Se cromatografía el residuo sobre una columna de sílice y se procede a la elución con un gradiente acetato de etilo/ciclohexano de 0 a 10% en acetato de etilo. Se aíslan 8,2 g de (3,5-dibromopiridin-4-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo, sólido blanco.
Rdt (%) = 41.

268
263

8.2. (3-bromo-5-fenilpiridin-4-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo.

Se calienta bajo argón 8 horas a 70°C, una mezcla de (3,5-dibromopiridin-4-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo (4,2 g; 12,0 mmoles), de ácido fenilborónico (1,76 g; 14,4 mmoles), de carbonato de sodio (3,1 g; 29,2 mmoles) y de tetrakis (trifenilfosfina)paladio (o) (0,416 g; 0,36 mmoles) en dioxano (24 ml) y agua (12 ml). Se concentra la mezcla reaccionante bajo presión reducida. Se retoma el residuo obtenido por medio de acetato de etilo (200 ml), se lava con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra luego se concentra bajo presión reducida. El residuo se cromatografía sobre una columna de sílice y se procede a la elución con un gradiente acetato de etilo/ciclohexano de 0 a 5%. Se aisla 2,3 g de (3-bromo-5-fenil-piridin-4-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo, sólido blanco.

Rdt (%) = 55.

8.3. Tributil[(fenilmetil)tio]estanano.

A una solución de bencenometano tiol (11,72 ml, 100,0 mmoles) en DMF anhidro (20,0 ml), se agrega a 20°C, bajo argón, gota a gota 1,8-diazabiciclo[5.4.0.]unde-7-eno (DBU). Después de 0,5 hora a 20°C, se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se agrega gota a gota cloruro de

269
264

tributilestanano. Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se continúa con la agitación 5 horas. Se retoma la mezcla reaccionante con pentano (400 ml) se lava con agua (3 x 300 ml), con salmuera (100 ml), se seca con sulfato de sodio, se filtra luego se concentra bajo presión reducida. Se obtienen 39,0 g de de tributil[(fenilmetil)tio]estanano, aceite incoloro, utilizada tal cual en la etapa siguiente. Rdt (%) = 95.

8.4. [3-fenil-5-[(fenilmetil)tio]piridin-4-il] carbamato de 1,1-dimetiletilo.

Se calienta 10 horas bajo argón a 90°C, una mezcla de (3-bromo-5-fenilpiridin-4-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo (2,30 g; 6,6 mmoles), de tributil[(fenilmetil)tio]estanano (2,44 ml; 7,3 mmoles) y tetrakis (trifenilfosfina)paladio (o) (0,30 g; 0,26 mmoles) en dioxano anhidro (4,0 ml). Después de 4 horas y 6 horas, se agrega tetrakis (trifenilfosfina)paladio (o) (0,30 g y 0,15 respectivamente). Se retoma la mezcla reaccionante con éter (100 ml), se trata 0,5 hora por medio de una solución acuosa de fluoruro de potasio al 5% (50 ml) luego se filtra sobre fritado. El filtrado se lava con salmuera (50 ml), se seca con sulfato de sodio, se filtra luego se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre una columna de silice y se procede a la elución con

270
265

un gradiente acetato de etilo/ciclohexano de 0 a 20 % en acetato de etilo. Se aisla 1,0 g de [3-fenil-5-[(fenilmetil)tio]piridin-4-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo, sólido blanco.
Rdt (%) = 45

8.5. 3-fenil-5-[(fenilmetil)tio]piridin-4-amina.

Se trata una solución de [3-fenil-5-[(fenilmetil) tio]piridin-4-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo 5 minutos a 0°C con una corriente de ácido clorhídrico. Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se continúa con la agitación 6 horas. Se concentra la mezcla reaccionante bajo presión reducida. El residuo obtenido se retoma con acetato de etilo (150 ml), se trata con una solución acuosa saturada de carbonato de potasio (20 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra luego se concentra bajo presión reducida. Se obtiene 0,8 g de 3-fenil-5-[(fenilmetil)tio]piridin-4-amina, aceite viscoso, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.
Rdt (%) = 100.

8.6. Cloruro de 4-[bis(1-oxopropil)amino]-5-fenilpiridina-3-sulfonilo.

Se calienta 6 horas a 150°C una solución de 3-fenil-5-[(fenilmetil)tio]piridin-4-amina (0,8 g; 2,74 mmoles) en

271
266

anhidrido propiónico. Se concentra la mezcla reaccionante bajo presión reducida y se utiliza tal cual en la etapa siguiente. Se agrega gota a gota, a una mezcla del bruto obtenido anteriormente en ácido acético (3 ml) y agua (0,2 ml), a 5°C cloruro de sulfurilo (0,75 ml; 9,4 mmoles). Después de 0,5 hora a 5°C, se concentra la mezcla reaccionante bajo presión reducida. El residuo obtenido se retoma con éter (150 ml), se lava con agua (50 ml), con salmuera (50 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra luego se concentra bajo presión reducida. Se obtiene 1,1 g de cloruro de 4-[bis(1-oxoproil)amino]-5-fenilpiridin-3-sulfonilo, aceite viscoso, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

Rdt (%) = 100.

8.7. Clorhidrato de N-[3-[[[(1S)-4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-5-fenilpiridin-4-il]propanamida.

Se agrega gota a gota, a 0°C a una mezcla de clorhidrato de 1-[(2*S*)-2-amino-5-(6-aminopiridin-3-il)-1-oxopentil]-4-metilpiperidina (0,35 g; 1,1 mmol) y trietilamina (0,45 ml; 3,3 mmoles) en diclorometano (3 l), una solución de cloruro de 4-[bis(1-oxoproil)amino]-5-fenilpiridin-3-sulfonilo (0,5 g; ~1,0 mmol) en diclorometano (3 ml). Después de 6 horas a 0°C, se retoma

272
267

la mezcla reaccionante con acetato de etilo (100 ml), se lava con salmuera (50 ml), se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se retoma con tetrahidrofurano (20,0 ml), se enfría a 0°C luego se trata 5 minutos con una corriente de amoníaco gas. Después de 4 horas a temperatura ambiente, se concentra la mezcla reaccionante bajo presión reducida. Se cromatografía el residuo sobre una columna de sílice y se procede a la elución con un gradiente diclorometano/metanol de 0 a 5% en metanol. Se aísla 0,45 g de base (rdt (%) = 77) que se retoma con 2 ml de una solución de ácido clorhídrico 0,1N en isopropanol y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice RP 18 y se eluciona por medio de una mezcla acetonitrilo/agua 3:7. Se aísla 0,42 g de clorhidrato de N-[3-[[[(1S)-4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-5-fenilpiridin-4-il]propanamida.
Rdt (%) = 66; F(°C) = 180-184;
$[\alpha]^{20}_{D}$ (°) = +100 (c = 0,2; metanol).

<u>Ejemplo 9</u> (compuesto n° 118):
Clorhidrato de [1,1'-bifenil]-3-sulfonamida, N-[(1S)-4-(5-amino-2-piridinil)-1-[[4-dfluorometilen)-1-piperidinil] carbonil]butil]-2-(formilamino)-3'-metilo.

273
268

9.1. [1,1'-bifenil]-3-sulfonamida-2-amino-N[(1S)-4-(5-amino-2-piridinil)-1-[[4-dfluorometilen)-1-piperidinil] carbonil]butil]-3'-metilo.

Se agrega gota a gota a una solución agitada de 0,64 g (1,77 mmol) de diclorhidrato de (1*S*)-5-amino-α-[[4-difluorometilen)-1-piperidinil]-carbonil]-2-piridinbutanamina en 10 ml de diclorometano, 0,74 ml de trietilamina (5,31 mmol) y se agrega luego gota a gota a 0°C, una solución de cloruro de 2-amino-3'-metil-[1,1'-bifenil]-3-sulfonilo, (0,50 g; 1,77 mmol) en 2 ml de diclorometano. Después de 16 h de agitación a temperatura ambiente, se evapora el medio reaccionante bajo presión reducida. Se retoma el residuo con 100 ml de acetato de etilo y se lava con 25 ml de una solución saturada de cloruro de sodio y por último se seca con Na_2SO_4. El solvente evaporado bajo presión reducida y el residuo, cromatografiado sobre sílice en la mezcla diclorometano/metanol de 0 a 10% de metano, da 0,6 g de producto puro.

Rdt (%) = 60.

9.2. Clorhidrato de [1,1'-bifenil]-3-sulfonamida, *N*-[(1*S*)-4-(5-amino-2-piridinil)-1-[[4-difluorometilen)-1-piperidinil] carbonil]butil]-2-(formilamino)-3'-metilo.

274
269

Se calienta bajo agitación y bajo argón a 125°C durante 7 h, una solución de 0,55 g de [1,1'-bifenil]-3-sulfonamida-2-amino-*N*[(1*S*)-4-(5-amino-2-piridinil)-1-[[4-difluorometilen)-1-piperidinil] carbonil]butil]-3'-metilo (1 mmol) en 3 ml de ortoformato de etilo. El medio reaccionante se vierte luego sobre una solución de 50 ml de ácido acético y 50 ml de agua y se calienta a 100°C durante 1 h. Después de la evaporación bajo presión reducida, se retoma el residuo en 100 ml de acetato de etilo, se lava con 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre Na_2So_4. El solvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se retoma con 10 ml de una solución 0,1 N de ácido clorhídrico en isopropanol y se evapora bajo presión reducida. El producto se cromatografía luego sobre silice RP18 en la mezcla ácido clorhídrico N/100/acetonitrilo, de 0 a 100% de acetonitrilo. Se obtiene así 0,22 g del producto deseado.

Rdt (%) = 37; F(°C) = 168;

$[\alpha]^{20}_D$ (°) = +108 (c = 0,2; metanol).

Ejemplo 10 (compuesto n° 123):

Clorhidrato de *N*-[2-[[[(1S,3Z)-4-(5-amino-2-piridinil)-1-[[4-difluorometilen)-1-piperidinil]carbonil]-3-butenil] amino]sulfonil]-6-(2-tienil)fenil]-acetamida.

225
270

10.1. (2*S*)-[(2,2-dimetil-1-oxopropoxi)amino]-5-nitro-2-piridinil)-4-pentinoato de metilo.

Se agrega a una solución de 11,95 g (52,6 mmol) de (2*S*)-[(2,2-dimetil-1-oxopropoxi)amino]-4-pentinoato de metilo y de 10 g (63,1 mmol) de 2-cloro-5-nitropiridina en 100 ml de diclorometano, se agrega 18,3 ml (105,2 mmol) de diisopropiletilamina luego 380 mg (2,6 mmol) de bromuro de cobre. El medio se desgasifica por burbujeo de argón durante 15 min. Bajo argón, se agrega al medio reaccionante740 mg (1,05 mmol) de tetrakis trifenilfosfina paladio (o) que luego se lleva a reflujo. (temperatura = 40°C) durante 4 h. El medio ennegrece. Se evapora el diclorometano luego se retoma el residuo por medio de 500 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio anhidro luego se evapora a seco. El residuo de evaporación se purifica sobre sílice por medio de una mezcla ciclohexano/acetato de etilo (85/15). Se obtienen 16,6 g de un polvo marrón.
Rdt (%) = 90.

10.2. (2*S*)-5-(5-amino-piridinil)-2-[(2,2-dimetil-1-oxopropoxi)amino]-4-pentinoato de metilo.

Se lleva a reflujo durante 5 h una mezcla de 11,6 g (33,2 mmol) de (2*S*)-[(2,2-dimetil-1-oxopropoxi)amino]-5-

276
271

nitro-2-piridinil)-4-pentinoato de metilo, de 6,5 g (116,2 mmol) de hierro, de 100 ml de agua, 200 ml de etanol y de 20 ml de ácido acético. Se evapora el etanol luego se filtra el medio sobre Celite. Se extrae el producto con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se evapora a seco. El residuo de evaporación se purifica sobre sílice por medio de una mezcla diclorometano/metanol (97:3). Se obtienen 8 g de un aceite marrón.

Rdt (%) = 80.

10.3.(2*S*, 4*Z*)-5-(5-amino-piridinil)-2--[(2,2-dimetil-1-oxopropoxi)amino]-4-pentenoato de metilo.

Se colocan 4 g (12,5 mmol) de (2*S*, 4*Z*)-5-(5-amino-piridinil)-2-[(2,2-dimetil-1-oxopropoxi)amino]-4-pentinoato de metilo disuelto en 100 ml de acetato de etilo, sobre un aparato de Parr y se hidrogena a temperatura ambiente a una presión de 8 psi, durante 4h. Se filtra sobre papel Whatman y se evapora el filtrado. El residuo bruto se purifica sobre sílice por medio de una mezcla ciclohexano/acetato de etilo (1:1). Se obtiene 1,8 g de polvo claro.

Rdt (%) = 45.

10.4. Ácido (2*S*, 4*Z*)-5-(5-amino-piridinil)-2-[(2,2-dimetil-1-oxopropoxi)amino]-4-pentanoico.

2874
272

Se agrega a una solución de (2*S*, 4*Z*)-5-(5-amino-piridinil)-2-[(2,2-dimetil-1-oxopropoxi)amino]-4-pentenoato de metilo (1,8 g ó sea 5,6 mmol) en una mezcla metanol/agua (45/15), 260 mg de hidróxido de litio (6,16 mmol). Se deja una noche bajo agitación a temperatura ambiente. Se evapora el medio a seco por destilación azeotrópica del tolueno. Se agrega 1,6 ml de ácido clorhídrico 4N en dioxano y 30 ml de diclorometano en el medio. Se evapora nuevamente a seco. Se obtiene cuantitativamente el compuesto esperado en forma de goma anaranjada.

10.5. 6-(1*Z*, 4*S*)-5-[4-(difluorometilen)-1-piperidinil]-4-[2,2-dimetil-1-oxopropoxi)amino]-5-oxo-1-pentenil-3-piridinamina.

Se agrega bajo argón, a una solución de 1,07 g (6,2 mmol) de 4-difluorometilenpiperidina en una mezcla diclorometano/dimetilformamida (8:2), 2,82 ml (16,1 mmol) de diisopropiletilamina. El medio se enfría a 0°C. A esta temperatura se agrega 2,2 g (6,2 mmol) de ácido (2*S*, 4*Z*)-5-amino-2-piridinil)-2-[(2,2-dimetil-1-oxopropoxi)amino]-4-pentenoico y 2,2 g (6,93 mmol) de TBTU. Se deja bajo agitación el medio toda la noche hasta que vuelva a temperatura ambiente. Se evapora el medio a seco y se retoma con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de carbonato de sodio. Se seca la fase orgánica

298
273

sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora a seco. El residuo de evaporación se purifica sobre sílice por medio de una mezcla ciclohexano/acetato de etilo/metanol (45/45/10).
Rdt (%) = 75.

10.6. Clorhidrato de *N*-[2-[[[(1*S*,3*Z*)-4-(5-amino-2-piridinil)-1-[[4-(difluorometilen)-1-piperidinil] carbonil]-3-butenil] amino] sulfonil]-6-(2-tienil)fenil]-acetamida.

Se agrega 46 mmol (11,5 ml) de ácido clorhídrico 4N en dioxano a una solución de 1,95 g (4,6 mmol) de 6-(1*S*,3*Z*)-5-[4-(difluorometilen)-1-piperidinil]-4-[2,2-dimetil-1-oxopropoxi)amino]-5-oxo-1-pentenil-3-piridinamina en 40 ml de diclorometano. Se deja el medio bajo agitación una noche a temperatura ambiente. Se evapora el medio a seco. Se retoman 351 mg (0,98 mmol) del residuo por medio de 3 ml de diclorometano, y se le agrega 401 µl (2,94 mmol) de trietilamina. El medio se enfría a 0°C. A esta temperatura se agrega 350 mg (0,98 mmol) de cloruro de 2-[(diacetilamino)-1,1'-bifenil]-3-sulfonilo. Se deja bajo agitación que vuelva a temperatura ambiente durante 1 h. Se lava el medio con una solución acuosa de cloruro de sodio, luego se evapora a seco. El residuo se retoma con 5 ml de tetrahidrofurano. En el medio enfriado a 0°C se hace

271
274

burbujear amoníaco durante 45 min. Se evapora el tetrahidrofurano, luego se purifica sobre sílice por una mezcla ciclohexano/acetato de etilo (3:7), luego sobre fase inversa con la ayuda de un gradiente ácido clorhídrico N/100-acetonitrilo de 0 % a 100 % de acetonitrilo.
Rdt (%) = 20; F(°C) = 170;
$[\alpha]^{20}_{D}$ (°) = +40 (c = 0,2; metanol).

Ejemplo 11 (compuesto n° 121):
Clorhidrato de *N*-[3-[[[(1*S*,3*E*)-4-(5-amino-2-piridinil)-1-[[4-(difluorometilen)-1-piperidinil] carbonil]-3-butenil] amino] sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il-acetamida.

11.1. (2*S*)-2-[(trifenilmetilamino]4-pentinoato de metilo.

Se agrega a una solución de 2 g (8,8 mmol) de (2*S*)-2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]4-inoato de metilo en 5 ml de diclorometano, se agregan 22 ml (88 mmol) de ácido clorhídrico 4N en dioxano. Se deja bajo agitación 2 h a temperatura ambiente. El medio se evapora a seco luego se retoma con 8 ml de diclorometano. Se le agrega 1,8 ml (13,2 mmol) de trietilamina. Se enfría el medio a 0°C. A esta temperatura se le agrega 2,6 g (0,65 mmol) de cloruro de tritilo. Se deja toda la noche bajo agitación hasta que vuelva a temperatura ambiente. El medio se lava con agua,

2PD
275

se seca sobre sulfato de sodio anhidro luego se evapora a seco. El residuo de evaporación se purifica sobre sílice por medio de una mezcla ciclohexano/acetato de etilo (9:1). Se obtienen 3 g de un sólido viscoso blanco.
Rdt (%) = 92.

11.2. (2*S*)-5-(tributilestanil)-2-[(trifenilmetil) amino]4-pentenoato de metilo.

Se hace burbujear argón durante 10 min. en una solución de 200 mg (0,54 mmol) de (2*S*)-2-[(trifenilmetilamino]4-pentinoato de metilo en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se agrega 5% de tetrakis trifenilfosfina paladio (o) (3 mg; $2,7.10^{-3}$ mmol). Cuando el medio es homogéneo, se enfría a 0°C. Bajo argón a 0°C, se agrega gota a gota 173 µl (0,65 mmol) de hidruro de tributilestaño. El medio se torna amarillo opaco. Se deja 2 h bajo agitación que vuelva a temperatura ambiente. El medio se evapora a seco luego se purifica sobre Florisil® y se procede a la elución por medio de ciclohexano puro. Se obtiene un líquido viscoso transparente.

11.3. (2*S*, 4*E*)-5-(5-nitro-2-piridinil)-2-[(trifenilmetil)amino]-4-pentenoato de metilo.

En una solución de 80 mg (0,13 mmol) de (*S*)-5-(tributilestanil)-2-[(trifenilmetil) amino]4-pentenoato de

metilo y de 39,5 mg (0,19 mmol) de 2-bromo-5-nitropiridina en 1 ml de dioxano anhidro, se hace burbujear argón durante 10 min. Se agrega entonces 11,4 mg (0,0125 mmol) de tetrakis trifenilfosfina paladio (o). Se lleva a 110°C, bajo argón, durante 24 h. Se lava el medio con una solución de fluoruro de potasio saturada, luego se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica sobre sílice por medio de una mezcla ciclohexano/acetato de etilo 98:2 luego 95:5. Se obtienen 20 mg de aceite amarillo.
Rdt (%) = 31.

11.4. (2*S*, 4*E*)-5-(5-amino-2-piridinil)-2-[(trifenilmetil)amino]-4-pentenoato de metilo.

Se lleva a 110°C durante 40 min., una mezcla de 1,2 g (2,43 mmol) de (2*S*, 4*E*)-5-(5-nitro-2-piridinil)-2-[(trifenilmetil)amino]-4-pentenoato de metilo, de 477 mg (8,5 mmol) de hierro, de 3,6 ml de agua, de 7,2 ml de etanol y 720 µl de ácido acético. Se filtra el medio sobre Celite. Se evapora el etanol bajo presión reducida. Se extrae el residuo bruto por medio de una mezcla diclorometano/isopropanol (75:25). Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentra bajo presión reducida. El residuo de evaporación se purifica

287
297

sobre sílice por una mezcla ciclohexano/acetato de etilo (6:4). Se obtienen 500 mg de aceite amarillo.
Rdt (%) = 41,6.

11.5. Ácido (2*S*, 4*E*)-2-[(2,2-dimetil-1-oxopropoxilamino]-5-[5-[2,2-dimetil-1-oxopropil) amino]-2-piridinil]-4-pentenoato de metilo.

Se lleva a reflujo a 65°C durante 1 h 30, una solución de 500 mg (1,08 mmol) de (2*S*, 4*E*)-5-(5-amino-2-piridinil)-2-[(trifenilmetil)amino]-4-pentenoato de metilo en 3,24 ml de ácido clorhídrico y 2 ml de tetrahidrofurano. Se deja enfriar el medio. Se agrega soda 1N en el medio hasta alcanzar pH básico. Se le agrega 2,35 g (10,8 mmol) de diterbutilcarbonato. Se deja el medio bajo agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Se lava el medio con éter dietílico, luego se reacidifica por medio de ácido cítrico y el bruto se extrae por medio de diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, luego se evapora a seco. Se obtienen 300 mg de un aceite amarillo.
Rdt (%) = 60.

11.6. *N*-(1*S*, 3*E*)-1-[[4-difluorometilen)-1-piperidinil)carbonil]-4-[5-(2,2-dimetil-1-oxopropil) amino]-2-piridinil]-3-butenil]2,2-dimetilpropanamida.

287
178

Se agrega a una solución de 120 mg (0,73 mmol) de 4-difluorometilenpiperidina en 8 ml de diclorometano y 509 µl de diisopropiletilamina, enfriada a 0°C, 300 mg (0,73 mmol) de ácido (2*S*, 4*E*)-2-[(2,2-dimetil-1-oxopropilamino]-5-[5-[2,2-dimetil-1-oxopropil)amino]-2-piridinil]-4-pentenoato de metilo, luego 257 mg(0,80 mmol) de TBTU. Se deja el medio bajo agitación a 0°C durante 2h30. Se evapora el diclorometano. El residuo se retoma con acetato de etilo, se lava con una solución de carbonato de sodio saturado luego con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentra al vacío. El residuo de evaporación se purifica sobre sílice por medio de una mezcla diclorometano/metanol (99:1). Se obtienen 342 mg de un aceite amarillo.

Rdt (%) = 89,7.

11.7. Clorhidrato de *N*-[3-[[[(1*S*,3*E*)-4-(5-amino-2-piridinil)-1-[[4-(difluorometilen)-1-piperidinil] carbonil]-3-butenil] amino] sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il-acetamida

Se agrega a una solución de 342 mg (0,66 mmol) de *N*-(1*S*,3*E*)-1-[[4-(difluorometilen)-1-piperidinil) carbonil]-4-[5-(2,2-dimetil-1-oxopropil)amino]-2-piridinil]-3-butenil]2,2-dimetilpropanamida en 4 ml de diclorometano, 4,6 ml (6,6 mmol) de ácido clorhídrico 4N en dioxano. Se

deja el medio a temperatura ambiente, bajo agitación, durante 2 h. Se evapora el medio a seco. El residuo de evaporación se retoma con 3 ml de diclorometano. Se le agrega 315 µl (2,31 mmol) de trietilamina. El medio se enfría a 0°C: A esta temperatura, se agrega 232 mg (0,66 mmol) de cloruro de 2-(diacetilamino)-[1,1'-bifenil]-3-sulfonilo. Se deja bajo agitación que vuelva a temperatura ambiente durante 2 h. El medio se lava con una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, luego se evapora a seco. El residuo se retoma con 4 ml de tetrahidrofurano y se enfría a 0°C. Se hace burbujear amoníaco durante 45 min. a 0°C. Se evapora a seco. Se purifica el residuo de evaporación sobre sílice por medio de una mezcla ciclohexano/acetato de etilo (2:8), luego sobre fase inversa, con la ayuda de un gradiente ácido clorhídrico N/100-acetonitrilo de 0 a 100 % de acetonitrilo. Se obtienen 150 mg del compuesto esperado.
Rdt (%) = 38; F(°C) = 175;
$[\alpha]^{20}_{D}$ (°) = +76 (c = 0,1; metanol).

Ejemplo 12 (compuesto n° 126):
Clorhidrato de (*S*)-*N*-[3-[[[3-(5-amino-2-piridinil)-1-[[4-(difluorometilen)-1-piperidinil] carbonil]propil]amino] sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]-acetamida.

285
280

12.1. (*S*)-4-yodo-2-[[(fenilmetoxi)carbonil]amino]-butanoato de fenilmetilo.

Se agrega a una solución de 30 g (80 mmoles) de (*L*)-(*N*)-[(fenilmetoxi)carbonil]glutamato de 1-fenilmetilo en 800 ml de tetracloruro de carbono bajo argón, 14 g (43 mmoles) de di(acetiloxi)yodobenceno y 10,5 g (41 mmoles) de yodo. La mezcla se lleva a reflujo bajo radiación UV. Después de 1 h 30 min. se agrega nuevamente 14 g (43 mmoles) de di(acetiloxi)yodobenceno y 10,5 g de yodo. Después de 2 h de radiación UV, se lava la mezcla con una solución de hidrogenosulfito de sodio al 10% (2 x 300 ml), luego 200 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, luego 200 ml de agua. La mezcla se seca sobre sulfato de sodio, se concentra bajo presión reducida y se purifica por filtración sobre una columna de gel de sílice, y se eluciona con una mezcla ciclohexano/acetato de etilo 95/5. Se obtiene, en forma de aceite, 12,8 g de (*S*)-4-yodo-2-[[(fenilmetoxi)carbonil]amino]-butanoato de fenilmetilo.
Rdt (%) = 35.

12.2. (*S*)-5-nitro-α-[[(fenilmetoxi)carbonil]amino]-2-piridinbutanoato de fenilmetilo.

Se calienta a 60°C bajo agitación y bajo argón, durante 45 min., una suspensión de 6 g (92 mmoles) de zinc en polvo y de 0,4 ml (4,7 mmoles) de 1,2-dibromoetano en 7

ml de N,N-dimetilformamida anhidra. Se agrega luego 0,126 ml (1 mmol) de cloruro de trimetilsililo y se coloca la mezcla bajo fuerte agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Se agrega entonces una oslución de 7 g (15,4 mmoles) de (*S*)-4-yodo-2-[[(fenilmetoxi)carbonil]amino]-butanoato de fenilmetilo en 1 ml de N,N-dimetilformamida anhidra. Después de 30 min. a temperatura ambiente, se agrega 0,28 g (0,31 mmoles) de tris (dibenciliden acetona)dipaladio (o), 0,38 g (1,24 mmol) de triortolilfosfina, 3,78 g (18,5 mmoles) de 2-bromo-5-nitropiridinna y 1 ml de N,N-dimetilformamida anhidra y la mezcla se somete a agitación 3 h a temperatura ambiente. El medio reaccionante se retoma con 200 ml de acetato de etilo y 5 g de carbón activo luego se filtra sobre una torta de Celite. La torta se enjuaga con 2 x 100 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 5 x 100 ml de agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por filtración sobre una columna de gel de sílice y se procede a la elución con un gradiente ciclohexano:acetato de etilo de 0 a 20 % de acetato de etilo. Se obtiene así en forma de espuma amarilla, 5,16 g de (*S*)-5-nitro-α-[[(fenilmetoxi)carbonil]amino]-2-piridinbutanoato de fenilmetilo.

Rdt (%) = 74.

287
282

12.3. Ácido (*S*)-α,5-diamino-2-piridinbutanoico.

Se agita durante 4 días bajo 50 psi de hidrógeno a temperatura ambiente, una mezcla de 5,16 g (11,5 mmoles) de (*S*)-5-nitro-α-[[(fenilmetoxi)carbonil]amino]-2-piridinbutanoato de fenilmetilo, 2 g de carbón activo y 0,77 g de paladio sobre carbón activo en 100 ml de metanol y 100 ml de agua. Se filtra el medio reaccionante sobre una torta de Celite y se enjuaga la torta con 3 x 50 ml de agua hirviendo. Se reúnen las fases acuosas y se concentran bajo presión reducida. Se obtiene así 2,05 g de ácido (*S*)-α,5-diamino-2-piridinbutanoico en forma de sólido blanco.
Rdt (%) = 92; F(°C) > 260.

12.4. Ácido (*S*)-α,5-bis[[(1,1-dimetiletoxi) carbonil] amino]-2-piridinbutanoico.

Se agrega a una solución de 0,85 g (4,36 mmoles) de ácido (*S*)-α,5-diamino-2-piridinbutanoico en 50 ml de agua y 50 ml de 1,1-dimetiletanol, 1,05 ml (9,19 mmoles) de una solución acuosa de soda al 35 % y 2 g (9,17 mmoles) de dicarbonato de bis-1,1-dimetiletilo. Se agita la solución 2 h a temperatura ambiente y se agrega nuevamente 2 g (9,17 mmoles) de dicarbonato de bis-1,1-dimetiletilo y 1 ml de una solución acuosa de soda al 35%. Después de 15 h de agitación a temperatura ambiente, se diluye el medio reaccionante con 100 ml de una solución acuosa de soda 1N y

50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio luego se lava con 2 x 300 ml de éter. La fase acuosa se acidifica con ácido cítrico ph = 4-5 luego se extrae con una mezcla diclorometano:isopropanol 75:25 (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se reúnen y se concentran bajo presión reducida. El residuo se retoma en 100 ml de tolueno y se concentra nuevamente bajo presión reducida. Se obtiene 1,18 g de ácido (*S*)-α,5-bis[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-2-piridinbutanoico en forma de aceite viscoso.
Rdt (%) = 69.

12.5. (*S*)-1-[[4-(difluorometilen)-1-piperidinil] carbonil]-3-[5-[[(1,1-dimetiletoxi) carbonil] amino]-2-piridinil]propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo.

Se agrega a 0°C bajo argón y bajo agitación, a una mezcla de 1,18 g (3 mmoles) de ácido (*S*)-α,5-bis[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-2-piridinbutanoico, de 1,15 ml (6,6 mmoles) de *N,N*-diisopropiletilamina y de 0,56 g (3,3 mmoles) de clorhidrato de 4-difluorometilen-1-piperidina en 30 ml de diclorometano, 1,16 g (3,6 mmoles) de tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU). Se deja que vuelva a temperatura ambiente y continúa la agitación durante 2 h. El medio reaccionante se diluye con 50 ml de diclorometano y se lava con 50 ml de agua luego 50 ml de una solución saturada de

289
284

hidrogenocarbonato de sodio y nuevamente con 2 x 50 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice y se eluciona con una mezcla ciclohexano:acetato de etilo 1:1. Se obtiene en forma de aceite viscoso, 1,62 g de (*S*)-1-[[4-(difluorometilen)-1-piperidinil] carbonil]-3-[5-[[(1,1-dimetiletoxi) carbonil] amino]-2-piridinil]propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo.
Rdt (%) = 100.

12.6. Clorhidrato de (*S*)-5-amino-α-[[4-(difluorometilen)-1-piperidinil]carbonil]-2-piridinpropanamina.

Se trata durante 5 min. a 0°C una solución de 1,62 g (3,18 mmoles) de (*S*)-1-[[4-(difluorometilen)-1-piperidinil]carbonil]-3-[5-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil] amino] -2-piridinil]propil]-carbamato de 1,1-dimetiletilo en 50 ml de diclorometano, por medio de una corriente de cloruro de hidrógeno. Se deja que la solución vuelva a temperatura ambiente y se mantiene la agitación durante 3 h. El precipitado blanco obtenido se filtra luego y se enjuaga con 10 ml de diclorometano. Se obtiene así 1 g de clorhidrato de (*S*)-5-amino-α-[[4-(difluorometilen)-1-piperidinil]carbonil]-2-piridinpropanamina (2:1) muy

higroscópico y que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

Rdt (%) = 88; F(°C) = 70.

12.7. Clorhidrato de (*S*)-N-[3-[[[3-(5-amino-2-piridinil)-1-[[4-(difluorometilen)-1-piperidinil]carbonil]propil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il-acetamida.

Se agrega a una solución de 0,7 g ()1,83 mmmol) de clorhidrato de (*S*)-5-amino-α-[[4-(difluorometilen)-1-piperidinil]carbonil]-2-piridinpropanamina (2:1) en 20 ml de diclorometano, 0,8 ml (5,7 mmoles) de trietilamina y se enfría a 0°C bajo agitación. Se agrega entonces 0,58 g (1,64 mmoles) de cloruro de 2-(diacetilamino)-[1,1'bifenil]-3-sulfonilo en pequeñas cantidades. Después de 2 g a 0°C, se agrega 50 ml de diclorometano y se lava la solución con 2 x 20 ml de agua, 50 ml de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y 2 x 10 ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se retoma en 20 ml de tetrahidrofurano luego se enfría a 0°C, y se trata durante 5 min. con una corriente de amoníaco. Se deja que la mezcla reaccionante vuelva a temperatura ambiente luego, después de 4 h., se la concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por

291
286

cromatografía sobre una columna de gel de sílice y se procede a la elución bajo presión con una mezcla diclorometano:metanol 99:1. Después de la concentración bajo presión reducida, el residuo se retoma en 1,8 ml de una solución 1M de cloruro de hidrógeno en metanol (1,8 mmol) se concentra nuevamente bajo presión reducida, luego se purifica por cromatografía sobre una columna RP18 y se eluciona por medio de un gradiente acetonitrilo:ácido clorhídrico N/100 de 5:95 a 100:0 en 60 min. Se obtiene después de liofilización 0,61 g de clorhidrato de (*S*)-N-[3-[[[3-(5-amino-2-piridinil)-1-[[4-(difluorometilen)-1-piperidinil] carbonil]propil]amino]sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il-acetamida en forma de polvo blanco.

Rdt (%) = 60; F)°C) = 184-186.

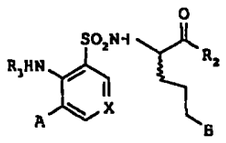
$[\alpha]^{20}_{D}$ (°) = +118 (c = 0,23; metanol).

Leyenda de los cuadros siguientes:

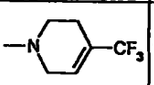
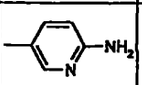
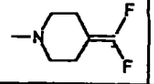
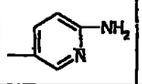
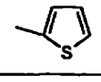
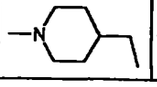
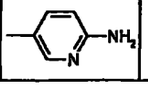
. en la columna "sal", "HCl" corresponde a un clorhidrato y la relación enter paréntesis es la relación (ácido:base),

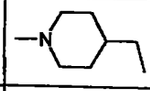
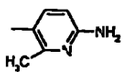
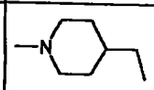
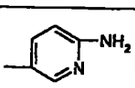
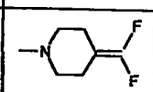
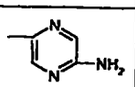
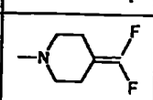
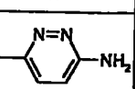
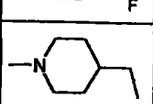
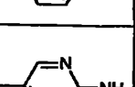
. en la columna "$[\alpha]^{20}_{D}$", c = 0,2; metanol salvo para los compuestos n° 9 y n° 11 (c = 0,4; metanol).

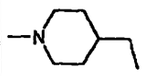
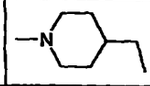
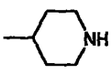
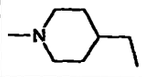
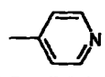
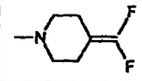
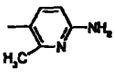
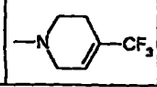
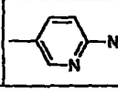
Cuadro 1

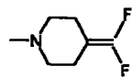
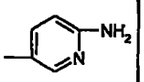
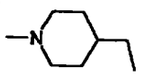
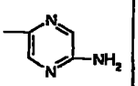
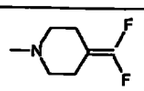
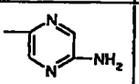
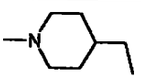
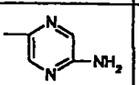
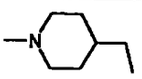
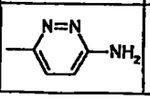


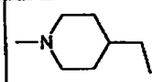
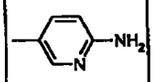
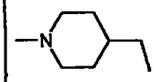
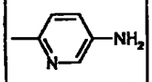
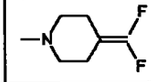
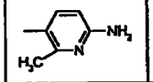
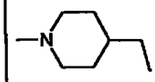
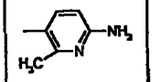
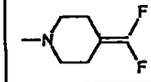
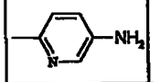
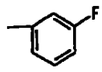
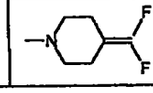
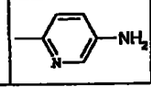
(I_1)

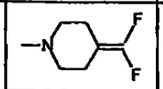
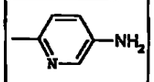
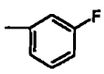
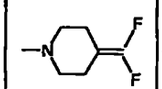
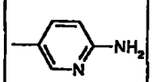
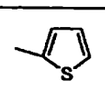
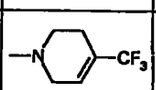
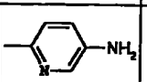
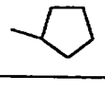
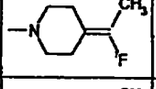
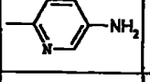
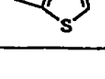
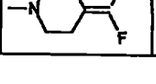
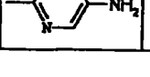
N	R_3	X	A	R_2	B	Sal	Punto de fusion (C)	$[\alpha]_D^{20}$ ( )
1	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	155-159	+ 89
2	$COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	128-133	+ 86
3	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	144-148	+120

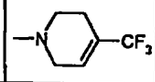
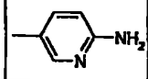
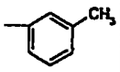
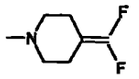
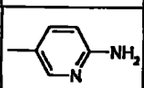
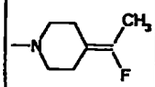
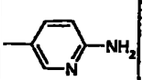
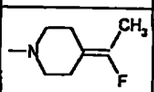
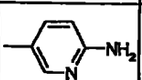
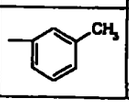
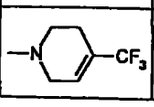
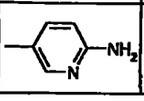
N	R_3	X	A	R_2	B	Sal	Punto de fusion (C)	$[\alpha]_D^{20}$ ( )
4	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	145-150	+ 110
5	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (2 1)	145-150	+ 138
6	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	136-140	+ 103
7	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	140-144	+ 60
8	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	122-126	+ 83

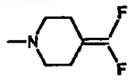
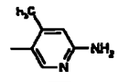
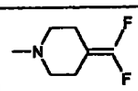
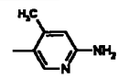
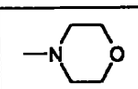
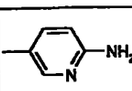
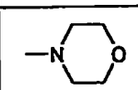
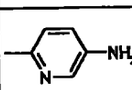
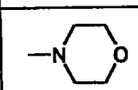
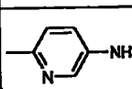
N	R_3	X	A	R_2	B	Sal	Punto de fusión (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
9	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	112	+ 114
10	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	134-138	+ 112
11	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	116	+ 102
12	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	144-148	+ 102
13	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	158-162	+ 80

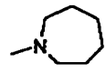
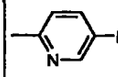
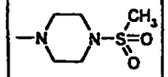
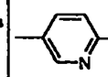
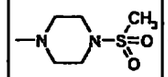
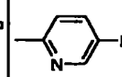
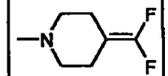
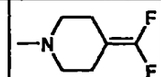
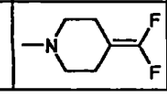
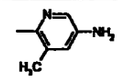
N	R_1	X	A	R_2	B	Sal	Punto de fusión (C)	$[\alpha]_D^{20}$ ( )
14	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	135-140	+ 108
15	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	142-145	+ 103
16	$-COCH_2CH_3$	CH				-	154-158	+123
17	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	146-1.C	+ 139
18	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	143-147	+ 62

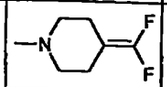
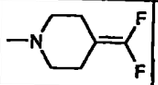
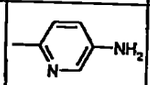
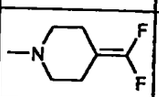
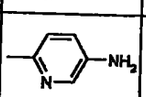
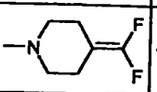
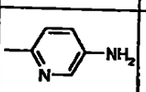
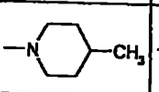
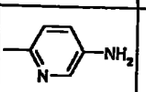
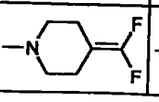
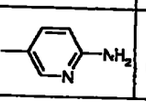
Nº	R_3	X	A	R_2	B	Sal	Punto de fusion (C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
19	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	132-136	+ 93
20	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	142-146	+ 111
21	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	145-149	+ 128
22	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	140-144	+ 97
23	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	152-156	+ 82
24	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	136-140	+ 90

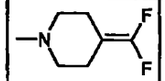
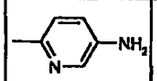
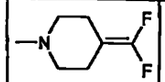
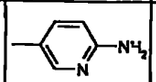
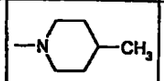
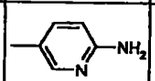
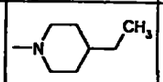
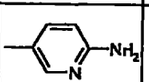
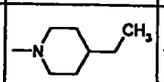
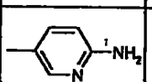
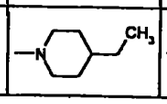
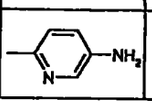
N	R_3	X	A	R_2	B	Sal	Punto de fusion (C)	$[\alpha]_D^{25}$ ( )
25	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	146-150	+ 76
26	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	146-150	+ 101
27	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	142-146	+ 65
28	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	150-154	+ 66
29	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	160-164	+ 69

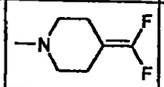
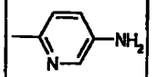
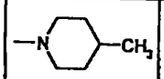
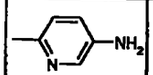
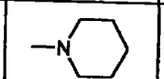
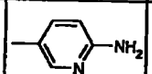
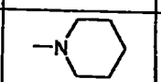
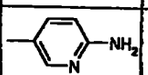
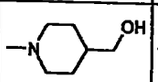
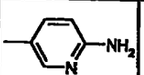
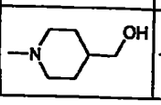
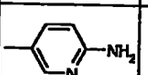
N	R_3	X	A	R_2	B	Sal	Punto de fusion (C)	$[\alpha]_D^{20}$ ( )
30	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	150-154	+72
3	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	149-152	+118
32	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	146-150	155
33	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	143-147	+56
34	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	144-148	+95

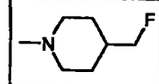
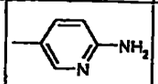
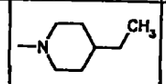
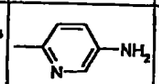
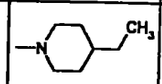
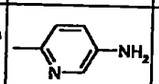
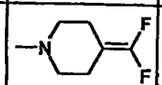
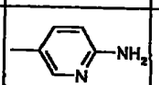
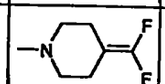
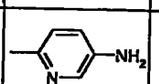
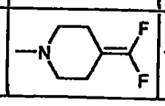
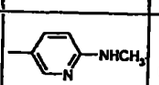
N	R_3	X	A	R_2	B	Sal	Punto de fusion (C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
35	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	146-150	+77
36	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	147-151	+122
37	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	159-163	+114
38	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	150-156	-65
39	$-COCH_3$	CH				HCl (1 1)	188-192	+64

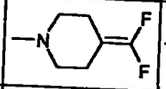
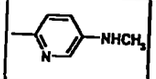
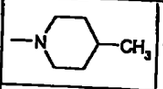
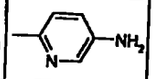
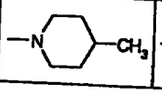
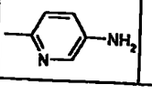
N	R_3	X	A	R_2	B	Sal	Punto de fusión (C)	$[\alpha]_D^{20}$
40	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	153-157	+74
41	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	166-170	+95
42	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	172-176	+62
43	$-COCH_3$	CH				HCl (1 1)	138-142	+85
44	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	157-161	+102
45	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	156-160	+86

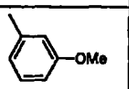
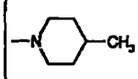
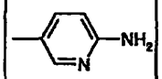
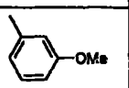
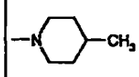
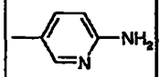
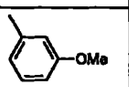
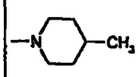
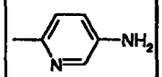
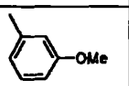
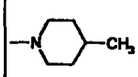
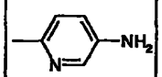
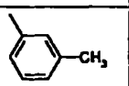
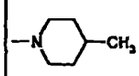
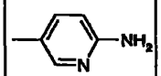
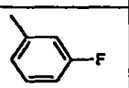
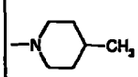
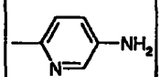
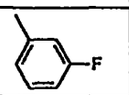
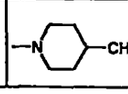
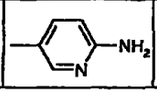
k	R_3	X	A	R_2	B	Sal	Punto de fusion (C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
46	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	163-167	+70
47	$-COCH_3$	CH				HCl (1 1)	152-156	+92
48	$-COCH_3$	CH				HCl (1 1)	154-158	+91
49	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	154-158	+78
50	$-COCH_3$	CH				HCl (1 1)	156-160	+91
51	$-COCH_3$	CH				HCl (1 1)	148-152	+79

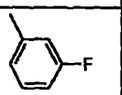
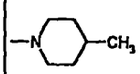
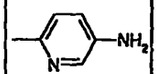
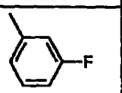
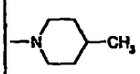
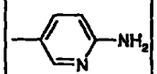
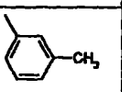
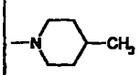
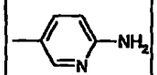
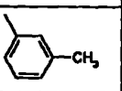
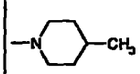
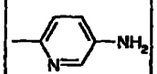
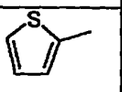
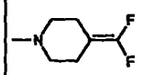
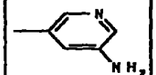
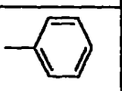
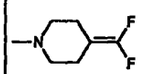
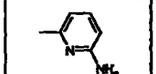
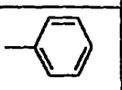
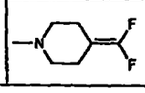
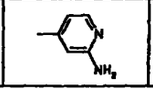
N	R_3	X	A	R_2	B	Sal	Punto de fusion (C)	$[\alpha]_D^{20}$ ( )
52	$-COCH_3$	CH				HCl (1 1)	170-174	+90
53	$-COCH_2CH_3$	CF				HCl (1 1)	150-154	+88
54	$-COCH_3$	CF				HCl (1 1)	170-172	+.32
55	$-COCH_3$	CH				HCl (1 1)	166-168	+122
56	$-COCH_3$	CH				HCl (1 1)	160-162	+82
57	$-COCH_2CH_3$	CF				HCl (1 1)	150-154	+39

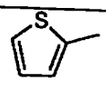
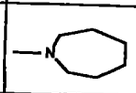
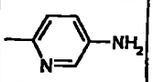
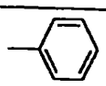
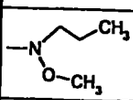
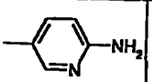
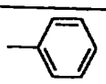
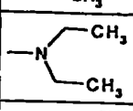
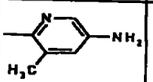
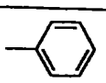
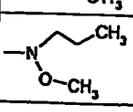
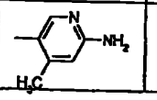
N	R_3	X	A	R_2	B	Sal	Punto de fusion (C)	$[\alpha]_D^{20}$ (
58	$-COCH_2CH_3$	CF				HCl (1 1)	148-152	+90
59	$-COCH_3$	CH				HCl (1 1)	148-152	+77
60	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	154-158	+106
61	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	144-148	+91
62	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	158	+78
63	$-COCH_3$	CH				HCl (1 1)	162	+110

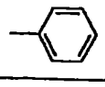
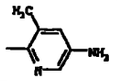
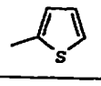
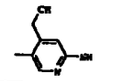
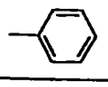
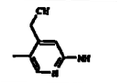
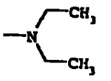
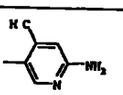
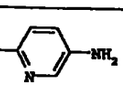
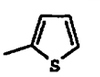
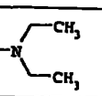
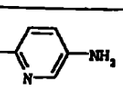
N	R_3	X	A	R_2	B	Sal	Punto de fusion (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
64	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	148	+86
65	$-COCH_3$	CH				HCl (1 1)	148-152	+81
66	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	146-150	+67
67	$-COCH_2CH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	140-144	+102
68	$-COCH_3$	CH				HCl (1 1)	150-154	+59
69	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl (1 1)	154-155	+ 85

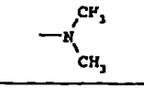
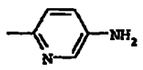
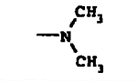
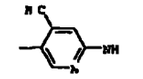
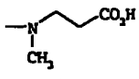
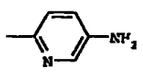
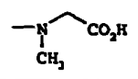
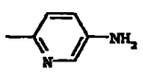
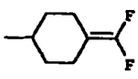
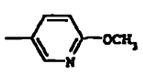
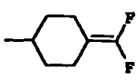
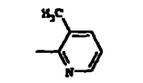
N	R_3	X	A	R_2	B	Sal	Punto de fusion (C)	$[\alpha]_D^{20}$ (d)
70	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	139-140	+ 100
71	$-COCH_3$	CH				HCl	176-180	+ 84
72	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	178-182	+ 71

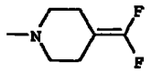
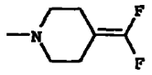
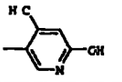
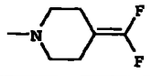
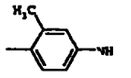
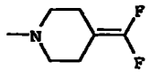
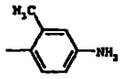
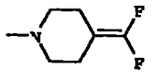
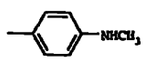
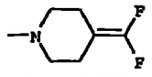
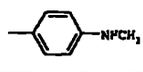
Nº	R_1	X	A	R_2	B	Sal	Punto de fusión (ºC)	$[\alpha]_D^{20}$ (º)
73	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	138-139	+155
74	$-COCH_3$	CH				HCl	145-146	+116
75	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	146-147	+62
76	$-COCH_3$	CH				HCl	156-157	+84
77	$-COCH_3$	CH				HCl	147-148	+136
78	$COCH_3$	CH				HCl	168	+83
79	$-COCH_3$	CH				HCl	164	+63

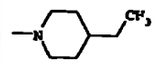
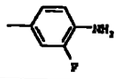
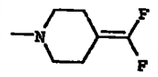
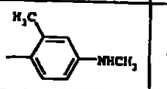
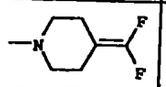
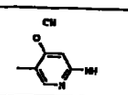
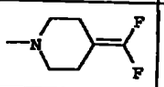
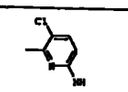
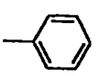
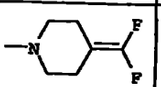
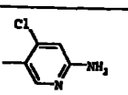
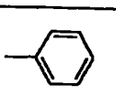
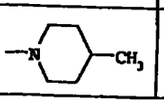
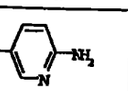
Nº	R_3	X	A	R_2	B	Sal	Punto de fusión (°C)	$[\alpha]_D^0$ (°)
80	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	152	+112
81	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	160	+107
82	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	155-157	+130
83	$-COCH_3$	CH				HCl	159-161	+106
84	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	160-164	+105
85	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	180-184	+88
86	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	230-234	+100

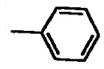
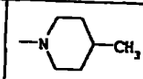
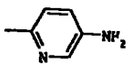
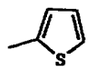
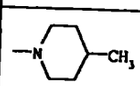
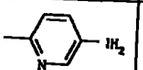
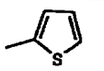
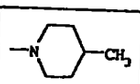
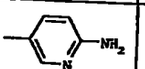
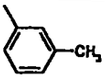
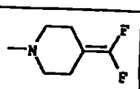
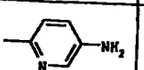
N	R_3	X	A	R_2	B	Sal	Punto de fusión (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ ( )
87	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	153-157	+74
88	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	144-148	+77
89	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	160-164	+66
90	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	150-154	+87

Nº	R_1	X	A	R_2	B	Sal	Punto de fusion (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
91	$-COCH_2CH_3$	CBr				HCl	166-170	+76
92	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	160 164	+100
93	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	152-156	+82
94	$-COCH_3$	CH				HCl	162 166	+101
95	$-COCH_3$	CH				HCl	148 152	+57
96	$-COCH_3$	CH				HCl	145-149	+64

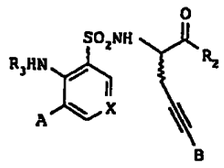
N	R_1	X	A	R_2	B	Sal	Puntode fusion (C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
97	$-COCH_3$	CBr				HCl	168 172	+30
98	$-COCH_3$	CH				HCl	153 158	+191
99	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	72 76	+30
100	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	145-149	+47
101	$-COCH_2CH_3$	CH				-	139	+127
102	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	134	+114

N	R_1	X	A	R_2	B	Sal	Punto de fusion (C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
103	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	137	+122
104	$COCH_2CH_3$	CH				-	139	+132
105	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	173 177	+108
106	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	170-174	+129
107	$COCH_2CH_3$	CH				HCl	160-164	+124
108	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	162 164	+120

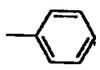
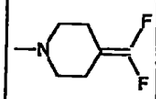
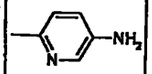
N	R_3	X	A	R_2	B	Sal	Punto de fusion (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
109	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	142 146	+87
110	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	162 166	+116
111	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	165 169	+94 5
112	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	156-160	+83
113	$-COCH_2CH_3$	CH				HCl	158 162	+109
114	$-COCH_2CH_3$	N				HCl	180 184	+100

Nº	R_3	X	A	R_2	B	Sal	Punto de fusion (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
115	$-COCH_2CH_3$	N				HCl	178 182	+8>
116	$-COCH_2CH_3$	N				HCl (2 1)	190-194	+73
117	$-COCH_2CH_3$	N				HCl (1 5 1)	180-184	+91
118	-CHO	CH				HCl	168	+108

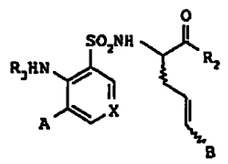
Cuadro 2



(I_2)

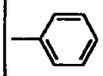
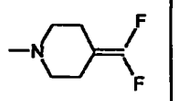
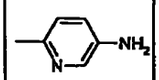
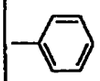
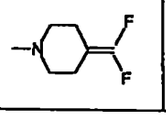
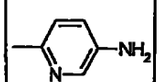
N	R_3	X	A	R_2	B	Sal	Punto de fusion (C)	$[\alpha]_D^{20}$ ( )
119	$-COCH_3$	CH				HCl	166	+52

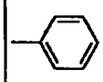
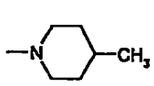
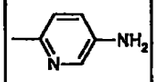
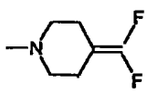
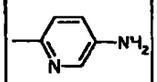
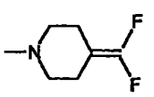
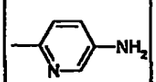
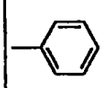
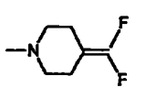
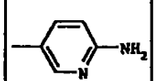
Cuadro 3



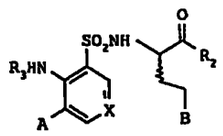
(I_3)

con $R_3 = -COCH_3$ y X = CH

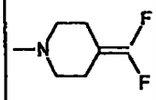
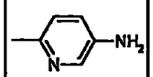
N	configuracion del doble enlace	A	R_2	B	Sal	Punto de fusion (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
120	cis				HCl	161	+68
121	trans				HCl	175	+76

N	configuración del doble enlace	A	R_2	B	Sal	Punto de fusión (C)	$[\alpha]_D^{20}$ ( )
122	cis				HCl	119	+134
123	cis				HCl	170	+40
124	trans				HCl	173 5	+87
125	trans				-	-	-

Cuadro 4



(I_4)

N	R_3	X	A	R_2	B	Sal	Punto de fusion (C)	$[\alpha]_D^{20}$ (°)
126	$-COCH_3$	CH				HCl	184-6	+118 (c = 0 23)

Los compuestos de la invención han sido objeto de estudios farmacológicos que han puesto en evidencia sus propiedades antitrombóticas y anticoagulantes, y su interés como substancias de actividad terapéutica.

1. Determinación de las constantes de inhibición (ki) frente a la trombina (*in vitro*).

Sobre una microplaca de 96 cavidades, se deposita en cada cavidad 25 µl de una solución de compuesto a probar (se estudian 7 concentraciones), 50 µl de una solución de substrato cromógeno (se estudian 2 concentraciones; S2238 Chromogénix™) en solución en tampón Tris de pH 7,5 (Tris 50 mM, NaCl 100 mM y BSA 0,1 %) y finalmente 25 µl de una solución de trombina de 0,24 U/ml. Continúa la liberación de 4-nitroanilina a 405 nm con la ayuda de un lector de placas.

Se determina el K_i por método Dixon.

Los compuestos de la invención inhiben la trombina humana y su K_i está comprendida entre 0,001 y 100 µM.

2. Actividad anticoagulante en plasma de rata (*ex-vivo*).

Se tratan ratas macho CD que pesan 200 a 250 g con el compuesto a probar o con su vehículo por vía oral. Luego se anestesian los animales con Nembutal™ (60 mg/kg; 0,1 ml/kg), se extrae la sangre sobre citrato trisódico al 3,8%

(1 vol/9 vol de sangre) al nivel del seno retroorbital y se prepara el plasma por centrifugación a 3000 G durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se incuba entonces a 37°C, 200 µl de plasma con 200 µl de una solución de trombina, siendo la concentración final de trombina de 0,75 unidades NIH/ml y se registra el tiempo de coagulación.

El efecto anticoagulante se expresa en porcentaje de aumento del tiempo de trombina sobre los plasmas extraídos 30 y 90 minutos después de la administración de 20 mg/kg p.o., está comprendido entre 100 y 2000%.

3. Actividad antitrombótica en la rata en un modelo de trombosis mista arteriovenosa (*in vivo*).

Se obtiene la formación de un trombo en la rata por colocación de un shunt entre la vena yugular izquierda y la arteria carótida derecha; shunt en el cual se inserta un hilo de algodón impregnado con tromboplastina (Factor Tisular o FT). Se administra el compuesto por vía oral en varias dosis 30 o 60 minutos antes de la colocación del shunt. Cinco minutos después del shunt, el trombo formado por contacto con el hilo * FT se extrae y se pesa rápidamente. Se evalúa la actividad antitrombótica por reducción del peso fresco de trombo (mg) en los animales tratados con el compuesto, comparativamente con los animales testigo tratados con su vehículo.

La actividad antitrombótica se expresa por una DA_{50}, dosis que disminuye un 50% el peso del trombo fresco dependiente. Esta está comprendida entre 0,1 y 50 mg/kg.

4. Permeabilidad membranaria *in vitro*.

Se evalúan los compuestos de la invención en un modelo de permeabilidad membranaria sobre una línea celular Caco-2 proveniente de un adenocarcinoma humano. Esta línea celular constituye un modelo de elección para el estudio de la absorción de los xenobióticos [P. Artusson, Therapeutics Drug Carrier System (1991), 8(4), pp 305-330]. El paso de los compuestos de la invención se expresa en función de la cantidad de producto que ha atravesado la barrera celular durante 2 h. Los valores están comprendidos entre 0 y 50%.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en cualquier indicación clínica relacionada con la trombosis o en aquellas en las cuales podrían intervenir complicaciones trombóticas.

A dicho efecto, pueden presentarse en cualquier forma apropiada para la administración oral, parenteral o intravenosa, tales como comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina, cápsulas, suspensiones o soluciones bebibles o inyectables, etc. en asociación con excipientes convenientes. Cualquiera de esas formas se dosifican para

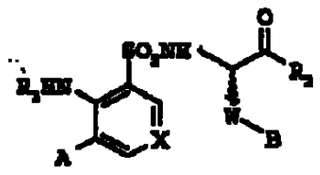
324
31C

permitir una administración de 1 a 1000 mg por día y por paciente, en una o varias dosis.

422
317

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula [I]:



(I)

en la cual:

X representa ó bien un grupo $=CR_4-$, ó bien un átomo de nitrógeno,

W representa un grupo $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-C\equiv C$ (enlace triple) o $-CH_2-CH=CH-$ (enlace doble en configuración cis o trans),

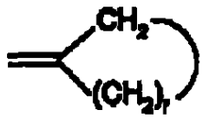
R_2 representa

* o bien un grupo piperidinilo eventualmente substituido:

- por uno o dos grupos elegidos entre los grupos hidroxi, (C_1-C_4)alquilo, hidroxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alquiltio, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, (C_3-C_6)cicloalquilo,
- por un grupo =CYZ [en el cual **Y** y **Z** se eligen independientemente entre sí, entre los átomos de hidrógeno, de halógeno y los grupos (C_1-C_4)alquilo (eventualmente substituidos por 1 a 3 átomos de halógeno)],

330
318

- por un grupo:



(r = 1 a 3), o

- por un grupo espiro [(C_3-C_6)cicloalcano],

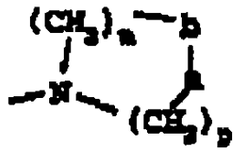
* ó bien un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo eventualmente substituido por un grupo (C_1-C_4)alquilo (en el cual ese grupo (C_1-C_4)alquilo está eventualmente substituido por 1 a 3 átomos de halógeno) o un grupo (C_3-C_6) cicloalquilo,

* ó bien un grupo hexahidro-1*H*-azepinilo eventualmente substituido en posición 4 por un grupo trifluorometilo o difluorometileno,

* ó bien un grupo heptahidroazocin-1-ilo,

* ó bien un grupo octahidro-1*H*-azonin-1-ilo,

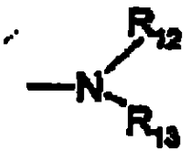
* ó bien un grupo



(en el cual **a-b** es un grupo -CONR'-, m = 1 a 2, p = 1 a 2 y R' es un átomo de hidrógeno o un grupo (C_1-C_4)alquilo),

324
319

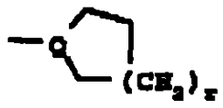
* ó bien un grupo



donde

ó bien R_{12} es un grupo (C_1-C_4)alquilo, un grupo carboxi (C_1-C_4)alquilo o un grupo (C_1-C_4)alcoxicarbonil(C_1-C_4)alquilo y R_{13} es un grupo (C_1-C_4)alcoxi o (C_1-C_4)alquilo,

ó bien R_{12} es un grupo (C_1-C_4)alquilo o $-CH_2CF_3$ y R_{13} es un grupo



(en el cual Q es un átomo de carbono o de nitrógeno y r = 1 a 3),

* ó bien un grupo piperazinilo eventualmente substituido por un grupo (C_1-C_4)alquilo o un grupo (C_1-C_4)alquilsulfonilo,

* ó bien un grupo morfolinilo,

R_1 representa

* ó bien un átomo de halógeno,

* ó bien un átomo de hidrógeno,

R_2 representa

* ó bien un grupo (C_1-C_5)alquilo,

* ó bien un grupo $-COR_1$, donde R_1 es ó bien un átomo de hidrógeno, ó bien un grupo (C_1-C_4)alquilo, $-(CH_2)_nOCH_3$, $-CH_2O(C_2H_4O)_nCH_3$, $-(CH_2)_nCF_3$ o $-(CH_2)_nOH$ (n = 1 a 4),

* ó bien un grupo $-SO_2R_5$,

* ó bien un grupo $-CONHR_5$,

* ó bien un grupo $-SO_2N(R_5)_2$, donde R_5 es un grupo (C_1-C_4)alquilo,

A representa

* ó bien un grupo fenilo eventualmente substituido por 1 a 3 substituyentes elegidos entre

- un átomo de halógeno y

- los grupos (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, $-CH_2OR_{10}$, $-CH_2OCOR_{10}$, $-CH_2OCONR_{10}R_{11}$, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10}R_{11}$, nitro, $-NR_{10}R_{11}$, $-NHCOR_{10}$, y $-NH(CH_2)_qOR_{10}$, donde R_{10} y R_{11} son cada uno, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo (C_1-C_4)alquilo y q está comprendido entre 0 y 6,

* ó bien un heterociclo elegido entre los grupos piridilo, tienilo, furilo, pirimidinilo y tiazolilo, pudiendo dichos grupos ser substituidos como el grupo fenilo antes mencionado,

* ó bien un grupo (C_3-C_8)cicloalquilo y

B representa

* ó bien un grupo piridilo eventualmente substituido por 1 o 2 substituyentes elegidos entre un grupo (C_1-C_4)alquilo, hidroxi o (C_1-C_4)alcoxi,

* ó bien un grupo aminopirazinilo,

* ó bien un grupo aminopiridazinilo,

* ó bien un grupo pirimidinilo eventualmente substituido por un grupo amino,

* ó bien un grupo piperidinilo,

* ó bien un grupo aminopiridinilo eventualmente substituido sobre la piridina por un grupo (C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, o un átomo de halógeno, pudiendo eventualmente el grupo amino ser también substituido por un grupo (C_1-C_4)alquilo,

* ó bien un grupo aminofenilo, en el cual el grupo amino puede ser eventualmente substituido por un grupo alquilo y el grupo fenilo puede ser substituido por un grupo (C_1-C_4)alquilo o un átomo de halógeno,

en forma de racematos o de enantiómeros puros o de mezclas de enantiómeros, o también en forma de ácidos o de bases libres o de sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

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

X, **W**, R_4, **A** y **B**, son tal como se los ha definido en la reivindicación 1,

321
322

R_2 representa

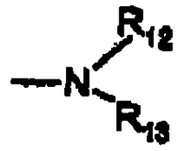
* ó bien un grupo piperidinilo eventualmente substituido

- por uno o dos grupos elegidos entre los grupos hidroxi, (C_1-C_4)alquilo, hidroxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alquiltio, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, (C_3-C_6)cicloalquilo,

- por un grupo =CYZ [en el cual Y y Z se eligen independientemente entre sí, entre los átomos de hidrógeno, de halógeno y los grupos (C_1-C_4)alquilo (eventualmente substituidos por 1 a 3 átomos de halógeno)],

* ó bien un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo eventualmente substituido por un grupo (C_1-C_4) alquilo (en el cual ese grupo (C_1-C_4)alquilo está eventualmente substituido por 1 a 3 átomos de halógeno) o un grupo (C_3-C_6) cicloalquilo,

* ó bien un grupo hexahidro-1*H*-azepinilo eventualmente substituido en posición 4 por un grupo trifluorometilo o difluorometileno,

* ó bien un grupo 

328
323

donde R_{12} es un grupo (C_1-C_4)alquilo, un grupo carboxi (C_1-C_4)alquilo o un grupo (C_1-C_4)alcoxicarbonil(C_1-C_4)alquilo y R_{13} es un grupo (C_1-C_4)alcoxi o (C_1-C_4)alquilo,

* ó bien un grupo piperazinilo eventualmente substituido por un grupo (C_1-C_4)alquilo o un grupo (C_1-C_4)alquilsulfonilo,

* ó bien un grupo morfolinilo,

R_3 representa

* ó bien un grupo (C_1-C_5)alquilo,

* ó bien un grupo $-COR_1$, donde R_1 es ó bien un átomo de hidrógeno, ó bien un grupo (C_1-C_4)alquilo, $-(CH_2)_nOCH_3$, $-CH_2O(C_2H_4O)_nCH_3$, $-(CH_2)_nCF_3$ ó $-(CH_2)_nOH$ (n = 1 a 4),

en forma de racematos o de enantiómeros puros o de mezclas de enantiómeros, o también en forma de ácidos o de bases libres o de sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

3. Compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizados** porque:

X, R_4 y **B** son tal como se los ha definido en la reivindicación 1,

W representa un grupo $-(CH_2)_3-$ o $-CH_2-CH=CH-$ (doble enlace en configuración cis o trans),

R_2 representa

* ó bien un grupo piperidinilo eventualmente substituido

307
324

- por uno o dos grupos elegidos entre los grupos hidroxi, (C_1-C_4)alquilo, hidroxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alquiltio, monofluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo,
- por un grupo =CYZ [en el cual Y y Z se eligen independientemente entre sí, entre los átomos de hidrógeno, de halógeno y los grupos (C_1-C_4)alquilo (eventualmente substituidos por 1 a 3 átomos de halógeno)],

* ó bien un grupo 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo eventualmente substituido por un grupo (C_1-C_4)alquilo (en el cual ese grupo (C_1-C_4)alquilo está eventualmente substituido por 1 a 3 átomos de halógeno),

* ó bien un grupo hexahidro-1*H*-azepinilo,

* ó bien un grupo piperazinilo eventualmente substituido por un grupo (C_1-C_4) alquilsulfonilo,

* ó bien un grupo morfolinilo,

R_3 representa un grupo $-COR_1$, donde R_1 es un grupo (C_1-C_4)alquilo, $-CH_2)_nOCH_3$ o $-(CH_2)_nCF_3$ (n = 1 a 4),

A representa

* ó bien un grupo fenilo eventualmente substituido por 1 a 3 substituyentes elegidos entre:
- un átomo de halógeno y
- los grupos (C_1-C_4)alquilo (C_1-C_4)alcoxi,

* ó bien un heterociclo elegido entre los grupos piridilo o tienilo,

325

* ó bien un grupo (C_3-C_6)cicloalquilo,

en forma de racematos o de enantiómeros puros o de mezclas de enantiómeros, o también en forma de ácidos o de bases libres o de sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

4. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados** porque se eligen entre:

- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(5-amino-3-metilpiridin-2-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-tien-2-ilfenil] propanamida,
- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(6-amino-4-etilpiridin-3-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-ciclopentilfenil] acetamida,
- *N*-[3-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-3'-fluoro[1,1'bifenil]-2-il]propanamida,
- *N*-[3-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]acetamida,
- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-tien-2-ilfenil] propanamida,

- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-1-piperidin-1-ilcarbonil) butil] amino] sulfonil]-6-ciclopentilfenil] propanamida,
- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-ciclopentilfenil] propanamida,
- *N*-[3-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]acetamida,
- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[[4-difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-tien-2-ilfenil] acetamida,
- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(6-amino-4-metilpiridin-3-il)-1-[[4-difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-tien-2-ilfenil] propanamida,
- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[[4-difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-ciclopentilfenil] acetamida,
- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-3-il)-1-[[4-trifluorometil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-tien-2-ilfenil] propanamida,
- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-ciclopentilfenil] propanamida,

327

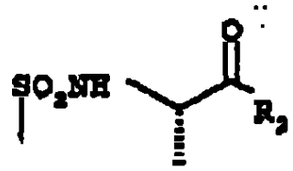
- *N*-[3-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]propanamida,
- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(6-amino-4-metilpiridin-3-il)-1-[[4-difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-ciclopentilfenil] propanamida,
- *N*-[3-[[[(1*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[[4-(difluorometilen)piperidin-1-il]carbonil] butil] amino] sulfonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]propanamida,
- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-tien-2-ilfenil]acetamida,
- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[(4-etilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-tien-2-ilfenil] propanamida,
- *N*-[2-[[[(1*S*)-4-(6-aminopiridin-3-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-6-ciclopentilfenil]acetamida,
- *N*-[3-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-3'-metil[1,1'-bifenil]-2-il]acetamida,
- *N*-[3-[[[(1*S*)-4-(6-amino-4-metoxipiridin-3-il)-1-[(4-difluorometilen)piperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]propanamida,

- *N*-[3-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-3'-metil[1,1'-bifenil]-2-il]propanamida,
- *N*-[3-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-3'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]acetamida,
- *N*-[3-[[[(1*S*)-4-(5-aminopiridin-2-il)-1-[(4-metilpiperidin-1-il)carbonil] butil] amino] sulfonil]-3'-metoxi[1,1'-bifenil]-2-il]propanamida,
- *N*-[3-[(1*S*)-4-(5-amino-2-piridinil)-1-[[4-(difluorometilen)-1-piperidinil]carbonil] butil]-2-(formilamino)-3'-metil[1,1'-bifenil]-3-sulfonamida,
- *N*-[3-[[[(1*S*,3*Z*)-4-(5-amino-2-piridinil)-1-[[4-(difluorometilen)-1-piperidinil]carbonil]-3-butenil] amino] sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]acetamida,
- *N*-[3-[[[(1*S*,3*Z*)-4-(5-amino-2-piridinil)-1-[(4-metil-1-piperidinil)carbonil]-3- butenil] amino] sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]-acetamida,

en forma de racematos o de enantiómeros puros o de mezclas de enantiómeros, o también en forma de ácidos o de bases libres o de sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables.

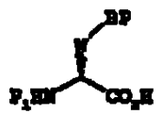
5. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados** porque la configuración preferencial de la parte aminoácida central,

334
329



es [*S*].

6. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula [I] de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual X representa un grupo $=CR_4-$, donde R_4 es tal como se ha definido en la reivindicación, procedimiento **caracterizado** porque se hace reaccionar, en una etapa (i), un compuesto de fórmula [V]



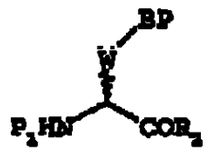
[V]

en la cual P_1 es un grupo protector de una función amina, B y W son tal como se los ha definido en la reivindicación 1, y P es ó bien un grupo protector, ó bien un átomo de hidrógeno, con un compuesto de fórmula [VI]

$$R_2H \qquad [VI]$$

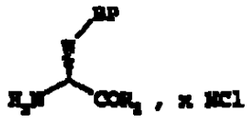
en la cual R_2 est tal como se ha definido en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula [IV]

335
330



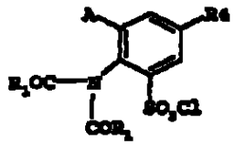
[IV]

que luego se trata con cloruro de hidrógeno en una etapa (ii), para obtener un compuesto de fórmula [III]



[III]

que, en una etapa (iii), se condensa con un compuesto de fórmula [II]



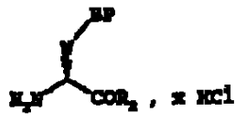
[II]

en la cual R_1, R_4 y A son tal como se los ha definido en la reivindicación 1, seguida, en una etapa (iv), de una hidrogenolisis si se desea obtener un compuesto de fórmula [I] donde R_4, es un átomo de hidrógeno.

7. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula [I] de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual X representa un grupo $=CR_4-$, donde R_4 es tal como se ha

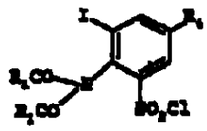
336
331

definido en la reivindicación 1, procedimiento **caracterizado** porque se hace reaccionar, en una etapa (i), un compuesto de fórmula [III] tal como se ha obtenido en la etapa (ii) del procedimiento conforme a la reivindicación 6, y donde P representa un átomo de hidrógeno



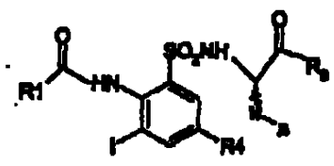
[III]

con un compuesto de fórmula [IIa]



[IIa]

en la cual R_4 y R_1 son tal como se los ha definido en la reivindicación 1, para obtener un compuesto de fórmula [Ia]



[Ia]

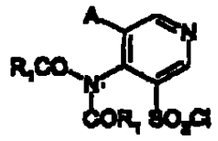
que se condensa con un compuesto de fórmula [VII]

$$A\text{-}Sn(R_5)_3 \qquad [VII]$$

337
332

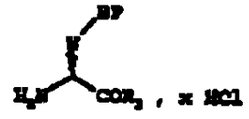
en la cual A es tal como se ha definido en la reivindicación 1, y R_5 es un grupo (C_1-C_4)alquilo, seguida en una etapa (iii), de una hidrogenolisis, si se desea obtener el compuesto de fórmula [I] donde R_4 es un átomo de hidrógeno.

8. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula [I] de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual X representa un átomo de nitrógeno, procedimiento **caracterizado** porque comprende una etapa de condensación de un compuesto de fórmula [III], tal como se ha definido en la reivindicación 6 o en la reivindicación 7, con un compuesto de fórmula [XV]



[XV]

9. Compuestos de fórmula [III],



[III]

en la cual B y R_2 son tal como se los ha definido en la reivindicación 1, y P es ó bien un grupo protector de la función amina, ó bien un átomo de hidrógeno, útiles como

intermediarios de síntesis de los compuestos de fórmula [I] de acuerdo con la reivindicación 1.

10. Medicamento, **caracterizado** porque contiene al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

11. Composición farmacéutica, **caracterizada** porque contiene al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Sanofi-Synthelabo
C-Sanul 037/c a ko

339
334

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 289/02 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 09 DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2002 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de traspaso conferido en inglés y español por ALTENBURGER Jean-Michel, CREMER Gérard, LASSALLE Gilbert y MATROUGUI Mostafa, domiciliados respectivamente en 7, avenue Les Molières, FR-78470 SAINT-RÉMY-LES-CHEVREUSE; 35, rue des Sables, FR-91420 MORANGIS; 15, rue de la Croix-Valentin, FR-91470 LES MOLIERES y 24-26 impasse de la Ceriseraie, FR-91120 PALAISEAU, quienes declaran ser los únicos y verdaderos inventores de "*N-(HETEROCICLIL)BENCENO O SULFONAMIDES DE PIRIDINA COMO AGENTES ANTITROMBOTICOS Y ANTICOAGULANTES*". Declaran asimismo ceder y transferir sin reserva ni limitación a la sociedad SANOFI-SYNTHELABO, una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de Francia, domiciliada en 174, Avenue de France, 75013 PARIS, FRANCIA, todos los derechos inherentes a dicha invención, y que la sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

Firmas ilegibles de ALTENBURGER Jean-Michel, CREMER Gérard, LASSALLE Gilbert y MATROUGUI Mostafa.

289/02

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Res. Ministerio No. 2680/91

340
335

Legalización de las firmas de ALTENBURGER Jean-Michel, CREMER Gérard, LASSALLE Gilbert y MATROUGUI Mostafa Beat Denis ZURBRIGGEN, por el Señor Alain KOENIG, Notario. Dado el 28 de marzo del 2002. Firma ilegible del Notario.

Sello seco: Alain KOENIG – Notario en Paris – Tribunal Superior – República Francesa.

Sello: Alain KOENIG – Notario – 20, rue de la Paix – 75004 Paris Cedex 02.

APOSTILLA
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - República Francesa

   La presente acta pública

2. - ha sido firmada por el Doctor KOENIG

3. - obrando en calidad de Notario

4. - con sello de su Notaria

CERTIFICADO

5. - En Paris 6. - El 29 de agosto del 2002

7. - Por el Procurador General ante el Tribunal Superior

8. - Bajo el número 71991/2002

9. - Sello: Cancillería del Consejo de Estado – Libertad y Patria.

10. - Firma ilegible.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No.289/02.

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., 09 de septiembre del 2002.

289/02

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCES - ESPAÑOL
Res. Aprobación No. 2680/91

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

253488

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2002 SET 10 P 12:16

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Sanofi-Synthelabo

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO

C- SANSYL037/CA/CO

311

336

ASSIGNMENT

The undersigned
1) ALTENBURGER Jean-Michel
2) CREMER Gérard
3) LASSALLE Gilbert
4) MATROUGUI Mostafa
Domiciled in
1) 7 avenue Les Molières, FR-78470 SAINT REMY-LES-CHEVREUSE
2) 35 rue de Sables, FR-91420 MORANGIS
3) 15 rue de la Croix Valentin, FR-91470 LES MOLIERES
4) 24-26 impasse de la Cerisaie, FR-91120 PALAISEAU

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

N-(HETEROCYCLYL)BENZENE OR PYRIDINE SULPHONAMIDES AS ANTITHROMBOTIC AGENTS AND ANTICOAGULANTS

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

A corporation organized and existing under the laws of
France

Domiciled in
174, Avenue de France
75013 PARIS
FRANCE

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

TRAPASO

Abajo firmado
1) ALTENBURGER Jean-Michel
2) CREMER Gérard
3) LASSALLE Gilbert
4) MATROUGUI Mostafa

Domiciliado en
1) 7 avenue Les Molieres, FR-78470 SAINT REMY-LES-CHEVREUSE
2) 35 rue de Sables, FR-91420 MORANGIS
3) 15 rue de la Croix Valentin, FR-91470 LES MOLIERES
4) 24-26 impasse de la Cerisaie, FR-91120 PALAISEAU

Decla bajo juramento ser unico y verdadero inventor de

DERIVADOS DE N-(HETEROCICLIL)BENCENO- O PIRIDINSULFONAMIDA, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA.

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

SANOFI-SYNTHELABO

Organizada y existente de confomidad con las leyes de

Francia

Domiciliada en

174, Avenue de France
75013 París
Francia

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

1) ALTENBURGER Jean-Michel

2) CREMER Gérard

3) LASSALLE Gilbert

4) MATROUGUI Mostafa

Vu pour certification matérielle de la signature de M. ALTENBURGER, M. CREMER, M. LASSALLE, M. MATROUGUI apposée ci-contre
PARIS, le 22.07.02

Alain KOENIG
NOTAIRE

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par Me Kermène
3. - agissant en qualité de Notaire
4. - est revêtu du sceau de l'Etude

ATTESTE 29 AOUT 2002

5. - à Paris le
6. - le Procureur Gal près la Cour d'Appel
Sous N° 71991 | 2002
, signature

COUR D'APPEL DE PARIS
PARQUET GÉNÉRAL